

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЭРИНАЦИНА В ЭКСТРАКТЕ ГРИБА *Hericium erinaceus* И МЕХАНИЗМЫ ЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

О.О. Копчак,

ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», г. Киев

Цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в Украине (Мищенко, 2017). Значимость данной проблемы обусловлена тем, что они представляют собой одну из главных причин смертности и инвалидизации взрослого населения страны.

Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Украины, в настоящее время зарегистрировано более 3 млн лиц с различными формами сосудистых заболеваний головного мозга. Почти треть больных — это люди трудоспособного возраста. У 62,0 % пациентов цереброваскулярные заболевания обусловлены артериальной гипертензией. Так, при сравнении данных за 1990 и 2015 гг. в мире отмечается повышение частоты инсультов у лиц в возрасте 20–64 лет на 25 %, при этом на 113 % выросла распространенность заболевания, на 70 % — заболеваемость; на 36 % — смертность и на 73 % — показатель инвалидизации (Зозуля, 2015).

Рост частоты геморрагического инсульта увеличился на 16 %. В Украине также фиксируется повышение заболеваемости инсультом головного мозга. За последние 10 лет распространенность сосудистых заболеваний головного мозга выросла в 2 раза (Мищенко, 2019).

Из общего количества пациентов с цереброваскулярными заболеваниями большую часть составляют пациенты с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Для обозначения этого патологического состояния в Украине используют несколько терминов: «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая недостаточность мозгового кровообращения», «сосудистая/атеросклеротическая энцефалопатия», «хроническая ишемическая болезнь мозга» и другие.

Наиболее часто употребляемый термин «дисциркуляторная энцефалопатия», отражающий основной патогенетический механизм развития заболевания, обозначает комплекс неврологических синдромов, когнитивных расстройств и структурных изменений в головном мозге. В большинстве случаев дисциркуляторная энцефалопатия

развивается вследствие сочетанного патологического воздействия атеросклероза и артериальной гипертензии на сосуды головного мозга. Эти процессы и заболевания являются причинами нарушенного кровоснабжения головного мозга, провоцируя кислородное голодание, микроинфаркты, изменения в белом веществе. В результате чего у пациентов возникают психоэмоциональные и когнитивные расстройства, очаговая неврологическая симптоматика.

Согласно опубликованным данным, в настоящее время в мире проводится 119 исследований по проблеме инсульта и цереброваскулярных заболеваний, из них 58 — в развитых странах и 61 — в развивающихся (Houkin, 2017).

Использование биологически активных компонентов грибов в разных сферах медицины

Одним из актуальных направлений в исследовании цереброваскулярных заболеваний является изучение нейропротекторных свойств низкомолекулярных пептидов, которые легко проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют активации процессов нейрорепарации и нейрогенеза. К одной из групп таких пептидов с подобным нейротрофическим механизмом относят экстракт гриба гериция гребенчатого (*Hericium erinaceus*), обладающего мультимодальным действием (Thongbai et al., 2015). Экстракт *H. erinaceus* (препарат Цebroфит) используется при лечении хронической цереброваскулярной патологии во многих азиатских странах в течение десятилетий. На сегодняшний день накоплена достаточная доказательная база, позволяющая начать его применение в Европе (Rossi et al., 2018). В этом обзоре представлены данные о ноотропном, нейротрофическом, полинейромедиаторном и нейропротекторном эффектах Цebroфита.

На протяжении тысячелетий грибы традиционно использовались как в кулинарных, так и в лечебных

целях, но только недавно ученые начали понимать молекулярные механизмы действия их биологически активных компонентов (Yang et al., 2003; Thawthong et al., 2014; Wasser, 2011; Wisitrassameewong et al., 2012).

Кроме того, несколько групп грибных метаболитов, включая белки, полисахариды, липополисахариды и гликопротеины, были классифицированы как эффективные молекулы. В частности, была продемонстрирована их высокая биодоступность для тканей головного мозга, обеспечивающая психотропный или нейропротекторный эффекты (Wang et al., 2001; Keong et al., 2007).

Многие виды грибов рода *Psilocybe* содержат галлюциногенные алкалоиды индольной природы: псилоцибин и псилоцин. Наиболее вероятным механизмом их действия представляется опосредованное действие через серотониновые рецепторы, поскольку эти алкалоиды имеют сходную с серотонином структуру. Однако замещение серотонина псилоцибином не может объяснить всей гаммы психотропных эффектов этого вещества при использовании его в минимальной дозе (около 3 мг), в которой оно оказывает действие на человека (Rucker, 2019). Сейчас ведется ряд исследований возможностей их применения в лечении депрессии и психоэмоциональных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях (Bergland, 2019).

Грибы также способны производить и накапливать ряд вторичных метаболитов с низкой молекулярной массой, в частности фенолы, полипептиды и терпены, которые обладают лекарственными свойствами (Wong et al., 2007; DeSilva et al., 2013). К примеру, было обнаружено, что грибные фенольные соединения являются мощными антиоксидантами, лишены мутагенных свойств (Khatua et al., 2013).

Препараты лекарственных грибов, например *Agaricus rufescens*, *Ganoderma sichuanense*, *Grifola frondosa*, *Lentinula edodes*, *Phellinus linteus*, *Pleurotus ostreatus* и *Polyporus umbellatus*, были рекомендованы для различных терапевтических целей (Donatini, 2011; Рихтер и др. 2015).

Данные многочисленных исследований показали, что полисахариды, выделяемые из грибов, позволяют добиться достоверного улучшения качества жизни при онкологической патологии и не имеют токсических эффектов, в отличие от многих существующих химиотерапевтических противоопухолевых препаратов. Именно поэтому в настоящее время активно изучаются свойства съедобных грибов и возможности их применения в противораковой терапии (Ramberg et al., 2010). Антимикробные свойства грибов исследуются также с целью найти решение проблемы устойчивости к антибиотикам микроорганизмов, патогенных для человека (Anke et al., 1977; Lindquist et al., 2005; Suay et al., 2000).

Применение экстракта *H. erinaceus* в неврологии

Данный обзор посвящен нейрофизиологическим механизмам и эффектам Цеброфита, экстракта лекарственного гриба *H. erinaceus*, который имеет длительную историю применения в традиционной медицине в Азии и которому в последнее время уделяется особое внимание физиологов и неврологов в Европе (Wong et al., 2009).

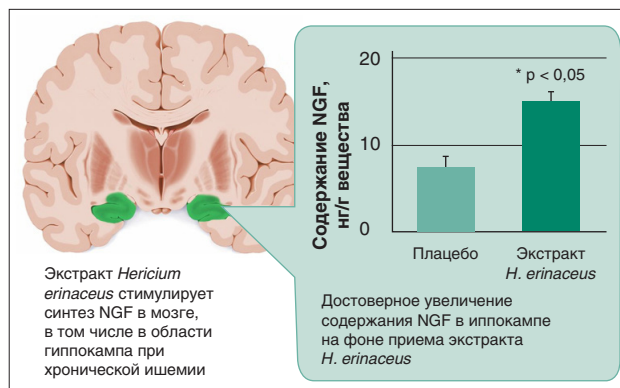


Рисунок 1. Эрицин достоверно значимо приводил к увеличению синтеза NGF в гиппокампе в условиях эксперимента

Адаптировано согласно данным Shimbo M. et al. *Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. Nutrition Research. 2005. Vol. 25, No 6. P. 617–623.*

Особый вклад в изучение эффектов препарата Цеброфит производства компании Silvestrini внесен группой ученых из Павийского университета, Италия (Ratto et al., 2019).

Целью данной статьи является обобщение опыта применения *H. erinaceus* в неврологии, включая результаты клинических исследований его лечебных свойств при цереброваскулярных заболеваниях.

Нейротрофические свойства

Основной точкой приложения Цеброфита в центральной нервной системе считают его способность повышать уровень нейротрофического фактора (NGF). Это белок контролирует дифференцировку, выживание, функционирование, синаптическую пластичность, межклеточные взаимодействия и гибель нейронов как в центральной, так и периферической нервной системе (Иванов, 2014; Conner et al., 2009; Huang, Reichardt, 2001; Mocchetti, Brown, 2008). К настоящему моменту у млекопитающих обнаружено четыре основных нейротрофических фактора — NGF, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4). Несмотря на значительное сходство структуры, различные нейротрофины выполняют в центральной нервной системе всевозможные функции (Lu et al., 2005; Reichardt, 2006; Skaper, 2008). Механизмы влияния нейротрофинов на зрелый мозг до сих пор окончательно не изучены; их исследование остается актуальной научной проблемой. Как известно, нейротрофины участвуют в предотвращении смерти нейронов, поддерживая формирование новых синаптических связей, а также играют важную роль в нормальном функционировании нейронов (Obara and Nakahata, 2002). За открытие NGF ученые были удостоены Нобелевской премии 1986 года по физиологии и медицине; в частности авторы обнаружили важные нейрорепаративные эффекты NGF и объяснили возможные механизмы воздействия NGF на клетки иммунной системы (Levi-Montalcini et al., 1996; Aloe, 2004). Это открытие легло в основу создания концепции нейротрофической терапии и объяснения механизмов клинического действия нейропептидов, в том числе препарата Цеброфита. Было высказано предположение, что клинический эффект дитерпеноида *эринацина* основан на обеспечении защиты нейронов

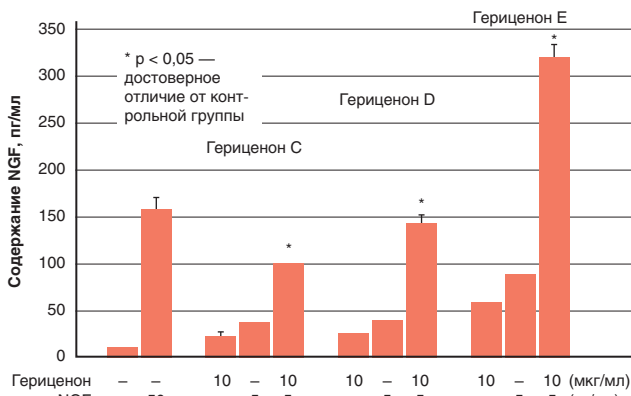


Рисунок 2. Статистически значимое влияние всех подтипов герицинона в отношении стимулирования синтеза NGF в лабораторном эксперименте; наиболее выражен эффект герицинона E

Адаптировано согласно данным Phan C.-W. et al. *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr) Pers. cultivated in tropical conditions: Isolation of hericenones and demonstration of NGF-mediated neurite outgrowth in PC12 cells via MEK/ERK and PI3K-Akt signaling pathways. *Food & Function*. 2014. Vol. 5. P. 3160–69.

и включении компенсаторных механизмов функционирования клеток мозга со стимуляцией образования новых нейрональных связей, что способствует снижению уровня апоптоза (рис. 1).

Апоптоз, или энергозависимая клеточная смерть, является главным «врагом» церебральных структур при развитии острого инсульта, при реперфузионном синдроме, у пациентов с черепно-мозговой травмой. Кроме того, необратимо прогрессирующий апоптоз приводит к тяжелым повреждениям церебральных структур и нейрональных связей у пациентов с хронической ишемией и нестабильным артериальным давлением. Во всех этих клинических ситуациях каждый эпизод снижения артериального давления может вести к гипоперфузии и нарастанию выраженности апоптоза. Именно поэтому препараты, обладающие нейропротекторными свойствами, должны быть обязательно включены в комплексную терапию таких пациентов.

С этой точки зрения особого внимания заслуживает препарат Цеброфит, в состав которого входят герицинон и эринацин, пептиды с низкой молекулярной массой, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать рецепторы нейротрофических факторов в мозге (Moldavan et al., 2007; Kawagishi and Zhuang 2008; Shin 2011). В ряде экспериментальных работ применение электронной микроскопии показало, что эринацин способствует защите эндоплазматического ретикулама нейронов от стресса и накопления амилоида-β (Ueda et al., 2008; Nagai et al., 2006).

Эндоплазматический ретикулум является важной структурой нейрона, активирующей апоптоз, и, следовательно, представляет собой цель для нейропротекторных препаратов (Ueda et al., 2008). Стресс эндоплазматического ретикулама, запускающий процессы гибели клеток мозга, лежит в основе патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Дилинолеилфосфатидилэтаноламин (DLPE), выделенный из гриба *H. erinaceus*, снижает стресс эндоплазматического ретикулама и токсичность амилоида-β (Nagai et al., 2006).

Было показано, что еще одно высокоактивное соединение, названное 3-гидроксиференон F, защищало нейроны

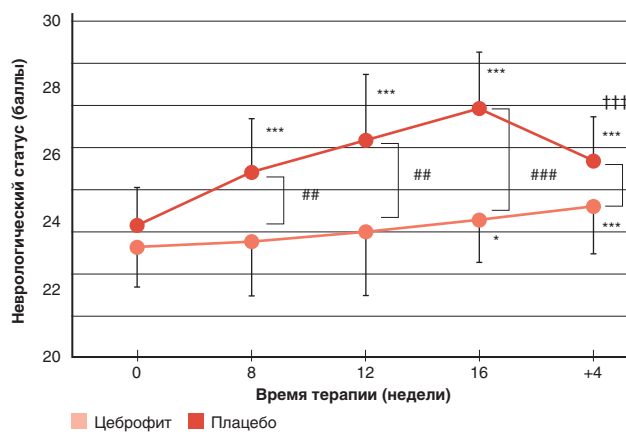


Рисунок 3. Выявленность устранения неврологического дефицита в группе Цеброфита достигла достоверного отличия от плацебо через восемь недель терапии

Адаптировано согласно данным Mori K. et al. Improving effects of the mushroom *Yamabushitake* (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2009 Mar. Vol. 23, № 3. P. 367–72.

от гибели, вызванной стрессом эндоплазматического ретикулама (Ueda et al., 2008). Предполагается, что лежащий в основе развития болезни Альцгеймера функциональный дефицит NGF — наиболее благодатная мишень для применения Цеброфита в комплексной терапии (Allen and Doubarn, 2006).

Болезнь Альцгеймера относится к прогрессирующим нейродегенеративным заболеваниям и обычно диагностируется у лиц старше 65 лет (Shen, 2004; Prine et al., 2014). В патогенезе данного заболевания важную роль играют нарушение работы синапсов, недостаточность нейротрансмиттеров, снижение функции или гибель нервных клеток, нарушение процесса нейрогенеза в гиппокампе (Crews, 2010).

Нейротрофические факторы необходимы для поддержания функции и жизнеспособности нейронов. Следовательно, существует гипотеза, что нейротрофические факторы или их индукторы способны облегчать течение таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера (Zhang, 2016; Tseng, 2018).

В экспериментах учеными было доказано стимулирующее действие Цеброфита на рост нейронов узелкового ганглия, аналогичное действию NGF (Phan et al., 2014). Важность этих наблюдений становится очевидной после опубликования результатов работ, подтвердивших, что применение Цеброфита сопровождалось улучшением когнитивных функций и повышением показателя независимости от посторонней помощи у пациентов с деменцией (Kawagishi and Zhuang, 2018).

По данным ученых из Куала-Лумпур, именно подтип герицинона E стимулировал синтез NGF в лабораторном эксперименте (рис. 2). Этот эффект герицинона E, способствующий повышению в два раза секреции NGF, связывали с влиянием на митоген-активируемые протеинкиназы (MEK/ERKs), а также с повышением активности протеинкиназы B (PKB) (Phan et al., 2014).

Известно, что миелиновые оболочки аксонов нейрона играют важную роль в проведении и ускорении нейронного сигнала. Следовательно, повреждение структуры

Таблица. Эффекты Цебροфита (экстракт *H. erinaceus*) по данным двойных слепых клинических исследований

Возраст пациентов, лет	Основной диагноз и критерии включения	Автор(ы), год публикации
75–77	Старческая деменция по типу болезни Альцгеймера	Ootomo, 2005
50–80	Когнитивная дисфункция сосудистого генеза	Mori et al., 2009
35,7–46,9	Тревога, депрессия и вегетативные нарушения	Nagano et al. 2010
56	Рекуррентная депрессия	Inanaga, 2014
65–80	Деменция различного генеза	Zhang, 2009
75,0–77,2	Болезнь Альцгеймера	Kasahara et al., 2001

миелина приводит к тяжелым заболеваниям нервной системы. Доказан позитивный эффект препарата Цебροфит на миелинизацию нервной ткани в эксперименте. Экстракт *H. erinaceus* способствовал нормальному развитию культивируемых клеток мозжечка; продемонстрировано его регуляторное влияние на процесс миелиногенеза (Колотушкина, 2003).

Пероральное введение водного экстракта *H. erinaceus* способствовало активации нейрорегенеративных процессов на модели черепно-мозговой травмы у морских свинок в раннем восстановительном периоде (Wong et al. 2009; Wong et al., 2011).

В частности, экстракт *H. erinaceus* стимулирует рост нейронов гиппокампа, способствуя ветвлению дендритов и увеличению количества синапсов (Shimbo et al., 2005).

Таким образом, основной механизм молекулярного действия Цебροфита связывают с его способностью предупреждать апоптоз — «программируемую» смерть нервных клеток. Кроме того, доказанное влияние на синтез NGF позволяет сделать выводы о стимулирующем действии Цебροфита на процессы нейрогенеза и пластической регенерации в мозге (Ratto et al., 2019).

Подтипы гериценона и эринацина в составе Цебροфита действуют на большой набор «мишеней», через которые осуществляется коррекция нейронального гомеостаза на различных стадиях патологического процесса; этим объясняется целесообразность применения препарата при широком спектре неврологических заболеваний (Li et al., 2018).

В настоящее время проходит ряд исследований, которые должны определить механизмы и клинические эффекты гериценона и эринацина в результате стимуляции NGF в головном мозге *in vivo*. Так, в ряде клинических исследований доказано достоверное влияние экстрактов *H. erinaceus* на снижение тяжести депрессии и тревоги, улучшение когнитивной функции при деменции сосудистого и нейродегенеративного происхождения (Ratto et al., 2019). А в двойном слепом исследовании с контролем плацебо, проведенном в Японии, было продемонстрировано снижение неврологического дефицита на 17 % у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью сосудистого генеза (Mori et al., 2009).

Через восемь недель приема Цебροфита у пациентов достоверно улучшилась речь, память и мышление, и этот эффект продолжал нарастать в течение четырех месяцев (рис. 3). Отчетливое клиническое улучшение со снижением неврологического дефицита, оцененное по перемноженной шкале деменции Hasegawa (HDS-R) было отмечено у 71 % пациентов. Примеры основных клинических исследований по Цеброфиту приведены в таблице.

Выводы

Представляется важным проведение проспективных и масштабных клинических исследований для оценки эффективности влияния препарата Цеброфит на двигательную и когнитивную функцию после перенесенного инсульта, восстановление самообслуживания и улучшение прогноза в терапии таких пациентов. Уникальный состав и механизм действия Цеброфита при патологии нервной системы, способность воздействовать на уровень NGF обуславливают существенный потенциал препарата и следующие особенности:

1. Универсальность действия и положительный эффект при цереброваскулярных заболеваниях.
2. Эффективность препарата как на ранних, так и на более поздних этапах развития реабилитационного периода за счет нейрорепаративного действия при травмах и сосудистой патологии.
3. Болезнь-модифицирующее действие препарата, отмеченное при деменциях.
4. Превентивный потенциал относительно трансформации умеренных когнитивных нарушений в деменцию.
5. Благоприятное соотношение риска и пользы от применения препарата.

Литература

1. Benjarong Thongbai, Sylvie Rapior, Kevin D., Kathrin Wittstein, Marc Stadler. *Herichium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom. *Mycol Progress*. 2015. Vol. 14. P. 91
2. I-Chen Li, Li-Ya Lee, Tsai-Teng Tzeng, Wan-Ping Chen, Yen-Po Chen, Young-Ju Shiao, Chin-Chu Chen. Neurohealth Properties of *Herichium erinaceus* Mycelia Enriched with Erinacines *Behav Neurol*. 2018.
3. Daniela Ratto, Federica Corana, Barbara Mannucci, Erica Cecilia Priori, Filippo Cobelli, Elisa Roda, Beatrice Ferrari, Alessandra Occhinero, Carmine Di Iorio, Fabrizio De Luca, Valentina Cesaroni, Carolina Girometta, Maria Grazia Bottone, Elena Savino, Hirokazu Kawagishi Paola Rossi. *Herichium erinaceus* Improves Recognition Memory and Induces Hippocampal and Cerebellar Neurogenesis in Frail Mice during Aging. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 4. 715 p.
4. Rossi P., Cesaroni V., Brandalise F., Occhinero A., Ratto D., Perrucci F., Lanaia V., Girometta C., Orrù G., Savino E. Dietary Supplementation of Lion's Mane Medicinal Mushroom, *Herichium erinaceus* (Agaricomycetes), and Spatial Memory in Wild-Type Mice. *Int. J. Med. Mushrooms*. 2018. Vol. 20. P. 485–494.
5. Brandalise F., Cesaroni V., Gregori A., Repetti M., Romano C., Orrù G., Botta L., Girometta C., Guglielminetti M.L., Savino E. Dietary Supplementation of *Herichium erinaceus* Increases Mossy Fiber-CA3 Hippocampal Neurotransmission and Recognition Memory in Wild-Type Mice. *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 2017
6. Li Y., Zhang G., Ng T.B., Wang H. A novel lectin with antiproliferative and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from dried fruiting bodies of the monkey head mushroom *Herichium erinaceum*. *BioMed Res. Int*. 2010.
7. Mari Shimbo, Hidehiko Yokogoshi, Hirokazu Kawagishi. Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats *Nutrition Research*. 2005. Vol. 25, № 6. P. 617–623.

8. Li W., Zhou W., Kim E.J., Shim S.H., Kang H.K., Kim Y.H. Isolation and identification of aromatic compounds in Lion's Mane Mushroom and their anticancer activities. *Food Chem.* 2015.
9. Zan X., Cui F., Li Y., Yang Y., Wu D., Sun W., Ping L. *Herici- um erinaceus* polysaccharide-protein HEG-5 inhibits SGC-7901 cell growth via cell cycle arrest and apoptosis. *Int. J. Biol. Macro- mol.* 2015.
10. Vigna L., Morelli F., Agnelli G.M., Napolitano F., Ratto D., Oc- chinegro A., Di Iorio C., Savino E., Girometta C., Brandalise F., et al. *Herici- um erinaceus* Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019.
11. De Silva D.D., Rapior S., Hyde K.D., Bahkali A.H. Medicinal mushrooms in prevention and control of diabetes mellitus – A review. *Fungal Divers.* 2012. Vol. 56. P. 1–29.
12. Yang B.K., Park J.B., Song C.H. Hypolipidemic Effect of an Exo-biopolymer Produced from a Submerged Mycelial Culture of *He- ricium erinaceus*. *Biosci. Biotech. Bioch.* 2003. Vol. 67. P. 1292–1298.
13. Ratto D., Corana F., Mannucci B., Priori E.C., Cobelli F., Roda E., Ferrari B., Occhinegro A., Di Iorio C., De Luca F., et al. *Herici- um erinaceus* improves recognition memory and induces hippocampal and cerebellar neurogenesis in frail mice during aging. *Nutrients.* 2019. Vol. 11. 715 p.
14. Mori K., Inatomi S., Ouchi K., Improving Effects of the Mush- room Yamabushitake (*Herici- um Erinaceus*) on Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res.* 2009 Mar. Vol. 23, № 3. P. 367–72.
15. Friedman M. Chemistry, nutrition, and health-promoting prop- erties of *Herici- um erinaceus* (Lion's Mane) mushroom fruiting bodies and mycelia and their bioactive compounds. *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63. P. 7108–7123.
16. Kawagishi H., Shimada A., Shirai R., Okamoto K., Ojima F., Sakamoto H., Ishiguro Y., Furukawa S. Erinacines A, B and C strong stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis from the mycelia of *Herici- um erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35. P. 1569–1572.
17. Ma B.J., Yu H.Y., Shen J.W., Ruan Y., Zhao X., Zhou H., Wu T.T. Cytotoxic aromatic compounds from *Herici- um erinaceum*. *J. Antibiotics.* 2010. Vol. 63. P. 713–715.
18. Kawagishi H., Ando M., Mizuno T. Hericenone A and B as cy- totoxic principles from the mushroom *Herici- um erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 1990. Vol. 31. P. 373–376.
19. Keong C.Y., Rashid B.A.A., Ing Y.S., Ismail Z. Quantification and identification of polysaccharide contents in *Herici- um erinaceus*. *Nutr. Food Sci.* 2007. Vol. 37. P. 260–271.
20. Ma B.J., Shen J.W., Yu H.Y., Ruan Y., Wu T.T., Zhao X. Heri- cenes and erinacines: Stimulators of nerve growth factor (NGF) bio- synthesis in *Herici- um erinaceus*. *Mycology.* 2010. Vol. 1. P. 2–92.
21. Kawagishi H., Ando M., Sakamoto H., Yoshida S., Ojima F., Ishiguro Y., Ukai N., Furukawa S.C. Hericenones C, D and E, stimula- tors of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mushroom *He- ricium erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 1991. Vol. 32. P. 4561–4564.
22. Lee D.G., Kang H.W., Park C.G., A Y.S., Shin Y. Isolation and identification of pytochemicals and biological activities of *Herici- um erinaceus* and their contents in *Herici- um* strains using HPLC/UV ana- lysis. *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 184. P. 219–225.
23. Tang H.Y., Yin X., Zhang C.C., Jia Q., Gao J.M. Structure di- versity, synthesis, and biological activity of cyathanediterpenoids in higher fungi. *Curr. Med. Chem.* 2015. Vol. 22. P. 2375–2391.
24. Kawagishi H., Shimada A., Hosokawa S., Mori H., Sakamoto H., Ishiguro Y., Sakemi S., Bordner J., Kojima N., Furukawa S. Erinacines E, F, and G, stimulators of nerve growth factor (NGF) synthesis from the mycelia of *Herici- um erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37. P. 7399–7402.
25. Kawagishi H., Simada A., Shizuki K., Mori H., Sakamoto H., Fu- rukawa S. Erinacine D, a stimulator of NGF-synthesis from the mycelia of *Herici- um erinaceum*. *HeterocyclCommun.* 1996. Vol. 2. P. 51–54.
26. Lee E.W., Shizuki K., Hosokawa S., Suzuki M., Suganuma H., Inakuma T., Kawagishi H. Two novel diterpenoids, erinacines H and I from the mycelia of *Herici- um erinaceum*. *Biosci. Biotech. Biochem.* 2000. Vol. 64. P. 2402–2405.
27. Kenmoku H., Sassa T., Kato N. Isolation of erinacine P, a new parental metabolite of cythane-xylosides from *Herici- um erinaceus* and its biomimetic conversion into erinacines A and B. *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41. P. 4389–4393.
28. Kenmoku H., Shimai T., Toyomasu T., Kato N., Sassa T. Eri- nacine Q, a new erinacine from *Herici- um erinaceus*, and its biosynthetic route to erinacine C in the basidiomycete. *Biosci. Biotech. Biochem.* 2002. Vol. 66. P. 571–575.
29. Kawagishi H., Masui A., Tokuyama S., Nakamura T. Eri- nacines J and K from the mycelia of *Herici- um erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 62. P. 8463–8466.
30. Ma B.J., Zhou Y., Li L.Z., Li H.M., Gao Z.M., Ruan Y. A new cyathanexyloside from the mycelia of *Herici- um erinaceum*. *Z Natur- forsch.* 2008. Vol. 63. P. 241–242.
31. Bernicchia A., Gorjon S.P. Corticiaceae. I. Fungi europaei. Vol- ume 12. Candusso; Alassio, Italy: *Herici- um erinaceus*. 2010. P. 318–319.
32. Cesaroni V., Brusoni M., Cusaro C.M., Girometta C., Perini C., Picco A.M., Rossi P., Salerno E., Savino E. Phylogenetic Comparison between Italian and Worldwide *Herici- um* Species (Agaricomycetes) *Int. J. Med. Mushrooms.* 2019: accepted.
33. PubChem. [(accessed on 26 September 2019)]; Available online: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
34. Arnone A., Cardillo R., Nasini G., De Pava O.V. Secondary mold metabolites: Part 46. Hericenones A-C and erinapyrone C, new metabo- lites produced by the fungus *Herici- um erinaceus*. *J. Nat. Prod.* 1994. Vol. 57. P. 602–606.
35. Kobayashi S., Hamada Y., Yasumoto T., Hashino Y., Masuyama A., Nagai K. Total syntheses and endoplasmic reticulum stress suppres- sive activities of hericenones A-C and their derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 1733–1736.
36. Wasser S.P. Medicinal Mushroom Science: Current Perspec- tives, Advances, Evidences, and Challenges. *Biomed. J.* 2014. Vol. 37. P. 345–356.
37. Krzyczkowski W., Malinowska E., Herold F. Erinacine A bio- synthesis in submerged cultivation of *Herici- um erinaceum*: Quantifica- tion and improved cultivation. *Eng. Life Sci.* 2010. Vol. 10. P. 446–457.
38. Zhang G., Sun Z., Ren A., Shi L., Shi D., Li X., Zhao M. The mit- ogen-activated protein kinase G1Slt2 regulates fungal growth, fruit- ing body development, cell wall integrity, oxidative stress and ganod- eric acid biosynthesis in *Ganoderma lucidum*. *Fungal Genet. Biol.* 2017. Vol. 104. P. 6–15.
39. Xie C., Gong W., Zhu Z., Yan L., Hu Z., Peng Y. Comparative transcriptomics of *Pleurotus eryngii* reveals blue-light regulation of carbohydrate-active enzymes (CAZymes) expression at primordium differentiated into fruiting body stage. *Genomics.* 2018. Vol. 110. P. 201–209.
40. Stamets P. Growing Gourmet and Medicinal Mushrooms. 3rd ed. Ten Speed Press; Berkeley, Toronto: The lion's mane mushroom. 2000. P. 387–394.
41. Stalpers J.A. Identification of wood-inhabiting Aphyllorphorales in pure culture. *Stud. Mycol.* 1978. Vol. 16:114.
42. Sturini M., Girometta C., Maraschi F., Savino E., Profumo A. A preliminary investigation on Metal Bioaccumulation by *Perennipori- a fraxinea*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2017. Vol. 98. P. 508–512.
43. Ko H.G., Park H.G., Park S.H., Choi C.W., Kim S.H., Park W.M. Comparative study of mycelial growth and basidiomata formation in seven different species of the edible mushroom genus *He- ricium*. *Bioresource Technol.* 2005. Vol. 96. P. 439–1444.
44. Hassan F.R.H. Cultivation of the Monkey Head Mushroom (*He- ricium erinaceus*) in Egypt. *J. App. Sci. Res.* 2007. Vol. 3. P. 1229–1233.
45. Savino E., Girometta C., Baiguera R.M., Cesaroni V., Gug- lielminetti M.L., Rodolfi M., Rossi P., Picco A.M. Different approaches for *Herici- um erinaceus* spawn in the perspective of gluten free products. *ISMS.* 2016. Vol. 19. 106 p.
46. Gerbec B., Tavčar E., Gregori A., Kreft S., Berovic M. Solid State Cultivation of *Herici- um erinaceus* Biomass and Erinacine: A Pro- duction. *J. Bioprocess. Biotech.* 2015. Vol. 5. P. 1–5.
47. Phan C.-W., Lee G.-S., Hong S.-L., Wong Y.-T., Brklja a R., Urban S., Abd Malek S. N., Sabaratnam V. *Herici- um erinaceus* (Bull.: Fr) Pers. cultivated in tropical conditions: Isolation of hericenones and demonstration of NGF-mediated neurite outgrowth in PC12 cells via MEK/ERK and PI3K-Akt signaling pathways. *Food & Function.* 2014. Vol. 5. P. 3160–69.