

УДК:582.284 77

Возможности терапии хронического простатита с помощью макромицета *Flammulina velutipes*

И.И. Горпинченко, В.В. Спиридоненко

Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

Актуальность распространенности хронических воспалительных заболеваний мужской половой сферы в настоящее время достаточно высока. Рассматривая воспалительный процесс как промотор развития доброкачественных и злокачественных процессов в тканях предстательной железы и семенных пузырьках, современная фармакология предусматривает влияние на провоспалительные факторы, выделяя иммунные реакции в клеточном и гуморальном иммунитете как одну из основ контроля воспалительных процессов.

Применение экстракта лиофилизированного порошка биомассы *Flammulina velutipes* в вышеуказанном контексте имеет значительные перспективы как лечебной, так и профилактической направленности, с минимальными рисками развития нежелательных явлений и отличным комплаенсом. Совокупность полученных фармакологических эффектов при применении лиофилизированного порошка биомассы *Flammulina velutipes* указывает на возможности получения клинического эффекта у лиц с воспалительными заболеваниями предстательной железы и семенных пузырьков. Лиофилизат *Flammulina velutipes* может применяться как в комбинированной, так и в монотерапии воспалительных заболеваний предстательной железы и семенных пузырьков, учитывая достаточно полное теоретическое обоснование их фармакологической эффективности.

На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат Фламулин форте, основным компонентом которого является лиофилизированный порошок биомассы *F. velutipes*, что позволяет воспользоваться его эффектами при лечении некоторых урологических и андрологических нозологий. Фламулин форте, как и описанные выше продукты из экстракта гриба фламмулина, может использоваться в качестве иммуностропного и противовоспалительного средства, действие которого направлено на уменьшение воспалительной реакции и оптимизацию некоторых реакций иммунного ответа в организме пациента с хроническими воспалительными заболеваниями простатовезикулярного комплекса.

Ключевые слова: экстракт зимних опят, гриб фламмулина, Фламулин форте, хронический простатит, воспаление.

Opportunities of chronic prostatitis therapy with *Flammulina velutipes*

I.I. Gorpynchenko, V.V. Spirydonenko

The relevance of the prevalence of chronic inflammatory diseases of the male genital area is currently quite high. Considering the inflammatory process as a promoter of the development of benign and malignant processes in the tissues of the prostate gland and seminal vesicles, modern pharmacology provides for the effect on pro-inflammatory factors, highlighting immune responses in cellular and humoral immunity, as one of the foundations for controlling inflammatory processes.

The use of *Flammulina velutipes* lyophilized biomass powder-in the above context has significant prospects for both therapeutic and prophylactic purposes, with minimal risks of developing adverse events and excellent compliance. The combination of the obtained pharmacological effects when using the lyophilized biomass powder of *Flammulina velutipes* indicates the possibility of obtaining a clinical effect in persons with inflammatory diseases of the prostate gland and seminal vesicles. *Flammulina velutipes* extract can be used both in combination and in monotherapy of inflammatory diseases of the prostate gland and seminal vesicles, given a fairly complete theoretical justification of their pharmacological effectiveness.

On the domestic pharmaceutical market there is a medical product Flamulin forte, the main composite of which is *F. velutipes* lyophilisate, which makes it possible to take advantage of its effects in the treatment of some urological and andrological nosologies. Flamulin forte, like the above-described products from the extract of the fungus flammulin, can be used as an immunotropic and anti-inflammatory agent, the action of which is aimed at reducing the inflammatory response and optimizing some of the immune response in the body of a patient with chronic inflammatory diseases of the prostate vesicular complex.

Keywords: winter mushroom extract, flammulin mushroom, Flamulin forte, chronic prostatitis, inflammation.

Можливості терапії хронічного простатиту за допомогою макромицета *Flammulina velutipes*

І.І. Горпинченко, В.В. Спиридоненко

Актуальність поширеності хронічних запальних захворювань чоловічої статеві сфери на сьогодні є досить високою. З огляду на те, що запалення є промотором розвитку доброякісних і злоякісних процесів у тканинах передміхурової залози і сім'яних пухирців, сучасна фармакологія передбачає вплив на прозапальні фактори, опираючись на імунні реакції клітинного і гуморального імунітету як одну з основ контролю запальних процесів.

Застосування ліофілізованого порошку біомаси *Flammulina velutipes* у вказаному вище контексті має значні перспективи як лікувальної, так і профілактичної спрямованості, з мінімальними ризиками розвитку небажаних явищ й відмінним комплаенсом. Сукупність отриманих фармакологічних ефектів при застосуванні ліофілізованого порошку біомаси *Flammulina velutipes* вказує на можливості отримання клінічного ефекту в осіб із запальними захворюваннями передміхурової залози і сім'яних пухирців. Ліофілізат *Flammulina velutipes* може застосовуватися як у комбінованій, так і в монотерапії запальних захворювань передміхурової залози і сім'яних пухирців, опираючись на досить повне теоретичне обґрунтування їхньої фармакологічної ефективності.

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено медичний препарат Фламулін форте, основним компонентом якого є ліофілізований порошок біомаси *F. velutipes*, що дозволяє скористатися його ефектами при лікуванні деяких урологічних і андрологічних нозологій. Фламулін форте, як і описані вище продукти з екстракту гриба фламмуліна, може використовуватися в якості імунотропного і протизапального засобу, дію якого спрямовано на зменшення запальної реакції і оптимізацію деяких реакцій імунної відповіді в організмі пацієнта з хронічними запальними захворюваннями простатовезикулярного комплексу.

Ключові слова: екстракт зимових опеньків, гриб фламмуліна, Фламулін форте, хронічний простатит, запалення.

Хронический простатит (ХП) – очаговый инфекционно-воспалительный процесс, протекающий волнообразно, нередко с формированием конкрементов в протоках или петрификатов паренхиме предстательной железы (ПЖ). Это одно из наиболее распространенных заболеваний мужской половой сферы, с встречаемостью в среднем у 35–40% мужчин среднего возраста, из которых порядка 1/3 составляют формы с признаками калькулезного процесса в тканях предстательной железы. Медико-социальная актуальность ХП заключается в том, что максимум заболеваемости приходится на трудоспособный и активный репродуктивный возраст [1].

Формирование инфекционно-воспалительного процесса всегда происходит на фоне снижения защитных барьеров (местный иммунитет, мукозальные факторы) и предстательная железа не является исключением. Инициация бактериального простатита может начинаться с инфицирования ацинарных протоков ПЖ патогенной или условно-патогенной микрофлорой в результате реализации уретрогенного пути поступления инфекции (реже – гематогенного). В подавляющем большинстве случаев доминирует половой путь инфицирования, когда любая чужеродная флора вступает в контакт с микробиотой урогенитального тракта пациента. В случаях без инициального фактора инфицирования формирование так называемого первично-хронического простатита происходит медленно, как правило, бессимптомно или с минимальными проявлениями. Причинами возникновения первично-хронического простатита могут также выступать:

- социальные факторы (длительное общее и местное переохлаждение, хронический стресс);
- профессиональные факторы (длительное положение сидя, хроническое вибрационное воздействие, длительное нахождение в положении стоя, повышенная влажность или перегревание, другие причины);
- диетарный фактор (хронические нарушения питания, дисбаланс суточного приема жидкости, вредные диетарные привычки);
- наличие хронической соматической патологии с негативным влиянием на структуры простатовезикулярного комплекса (поступление бактериальных патогенов из очагов хронической инфекции, гиперурикемия, сахарный диабет, гипогонадизм, нарушение кровообращения в органах малого таза и нижних конечностей и др.) [2].

ХП нередко протекает малосимптомно и часто является инцидентальной находкой при ультразвуковом обследовании. Клинически это может проявляться иногда возникающей тупой болью в промежности и гениталиях, с иррадиацией в мочеиспускательный канал, редкими эпизодами «простатической колики». Болевые ощущения локализуются в глубине за лонем, в паховых областях, в промежности, заднем проходе, могут сопровождать эякуляцию, иногда с примесью крови в сперме. При обострении возникают симптомы нижних мочевых путей (СНПМ): учащенное, болезненное мочеиспускание, рези в момент акта мочеиспускания, с отсутствием удовлетворения после мочеиспускания и чувством неполного опорожнения мочевого пузыря.

Диагностика ХП не представляет особых трудностей и базируется на клиническом анализе жалоб, а также на результатах комплексного обследования, где ведущая роль отводится осмотру генитальной системы, цитологическим, бактериологическим и лучевым исследованиям. Установлено, что участки петрификатов (или конкременты) в простатической ткани чаще всего являются исходом воспаления. В перикалькулезных зонах в простатической ткани при определенных условиях (бактериальный фактор, контаминация TORCH-инфекциями, микроциркуляторные и обменные нарушения) воспалительная реакция может протекать длительно и вызывать осложнения. Это несет риск формирования очагов из-

быточной пролиферации в разных тканях ПЖ с различным уровнем клеточной атипии, вплоть до малигнизации [3].

В регуляции процессов гомеостаза в простатической ткани участвует целый ряд органических (цитокины, факторы роста) и организменных (гормональный фон, влияние уропатогенов) факторов, способствующих формированию реакции организма на внешнюю агрессию в виде воспалительной реакции. На сегодня установлен ряд генов человеческого организма, связанных с наличием прогрессии воспаления (MIC1 – трансформирующий фактор роста, регулирующий активность макрофагов; IL1RN – кодон белков в популяции IL-1, ингибитор провоспалительного IL-1 α и IL-1 β ; IL-8 4q13-21 – кодирующий IL-8 и IL-10 в качестве посредника воспалительной реакции) и канцерогенеза в тканях ПЖ (ген RNASEL 1q25, который отвечает за антивирусную и антипролиферативную роль эндогенных интерферонов; ген MSR1 8p22 – регулятор рецепторов макрофагов; ген GST-P1 11q13 – антиканцерогенный регулятор соединений глутатиона; ген TLR4-9q32-33, TLR1-6-10 4p14 и MIC1 – регуляторы активности макрофагов) [4].

Научные данные о развитии и поддержании хронической воспалительной реакции в простатической ткани указывают на значительную роль формирующихся в ней депозитов кристаллов мочевой кислоты. Последние выступают в качестве стимулятора цитокинового каскада с формированием клеточного «сигнала опасности», генерируемого отмирающими клетками (феномен каспаза-1-активирующей NALP3 «инфламасомы») [5], что сопровождается поступлением в этот локус ряда воспалительных агентов. Другой аспект повреждения простатической ткани – выработка в ней амилоидных телец, свидетельствующих о повреждении эпителия и формировании очаговых воспалительных инфильтратов [6, 7].

Признаки простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) и очаги ацинарной клеточной атипии выявляются у лиц с хроническим воспалением в значительно большей степени, нежели у лиц без признаков ХП. Согласно данным некоторых авторов, признаки выраженного хронического воспалительного компонента у лиц с раком предстательной железы (РПЖ) встречаются в более 80% всех биопсионных образцов простатической ткани [8].

Научно доказанный феномен рефлюксирования инфицированных мочи и ацинарного секрета в интерстициальные пространства ПЖ играет значительную роль в поддержании хронического воспаления и промоции процессов ее гиперплазии [9].

Результаты исследований указывают на ХП как на процесс, способный инициировать пролиферативные изменения и посттрансляционные модификации фрагментов ДНК за счет развития «оксидантного стресса» в ткани ПЖ. Последний часто инициируется уропатогенами (*E. coli*) и способен вызывать пролонгацию воспаления с реактивной дисплазией, риском возникновения опухолевого процесса, нарушением функции нейрорецепторного аппарата в простатической ткани мышцы [10, 11].

Принцип терапии хронических воспалительных заболеваний простато-везикулярного комплекса (ПВК) основывается на улучшении качества жизни пациента, достижении максимальной элиминации возбудителя, профилактике дальнейшего прогрессирования данного процесса, минимизации влияния на половую функцию и акт мочеиспускания. Терапия урологических заболеваний базируется на комплексном подходе к проблеме. Диспансерные меры контроля хронического заболевания нефроуринарной системы на сегодня остаются регламентированными недостаточно четко и не всегда выполняются, что также негативно сказывается на росте заболеваемости ряда урологических нозологий. Хронические воспалительные заболевания мужской половой системы кроме медицинской проблемы составляют и определенную гуманитарную проблему, а модель их терапии нередко является заложницей социальных факторов (реклама, информация из СМИ).

Строго регламентированные протоколы лечения, предлагаемые Европейской Ассоциацией урологов, к сожалению, не могут ответить на некоторые практические вопросы, и это заставляет продолжать поиск более эффективных средств для лечения урологических заболеваний. Лечение ХП заключается в назначении комплексной терапии, в которую входят антибактериальные препараты, неспецифические противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен, нимесулид), протеолитические ферменты, фитопрепараты, иммунокорректоры, простатотрофики (простатилен) и т.п. После проведения основного курса пациентам показано лечение, направленное на профилактику прогрессирования воспалительного процесса (физиотерапевтическое лечение, санаторно-курортное лечение, психотерапия, иглорефлексотерапия и т.п.). Главным условием в таком случае считается диспансерный учет уролога в условиях амбулаторного учреждения, что позволяет построить поэтапное лечение. Профилактическое лечение может длиться непрерывно от 3 мес до 1 года.

Учитывая высокий спрос мирового медицинского и фармацевтического рынка на природные фитопрепараты, мы видим постоянное совершенствование фитомолекул, основанное на разносторонних научных исследованиях. Это касается не только растений, но и грибов. Наиболее известным медицинским продуктом является ганодерма – популярное средство от ряда болезней. Грибы сопровождают быт и питание человека со времен начала его существования, а их полезные свойства отмечены еще древними учеными. Самым крупным живым организмом на Земле считается не синий кит, а грибица опенка темного (*Armillaria ostoyae*). Согласно книге рекордов Гиннеса, самый большой живой организм на Земле имеет длину около 3,8 километра и весит как 200 китов. Грибица занимает площадь более 880 гектаров и имеет возраст 2,4 тысячи лет.

За последние 50 лет в различных мировых научных центрах были проведены разносторонние исследования фармакологических свойств грибов, их тестировали в условиях невесомости и открытого космоса. В некоторых исследованиях указывается, что около 80 видов употребляемых в пищу человеком грибов могут применяться в качестве лекарственных средств. Одними из наиболее востребованных в медицине грибов являются опять же зимние (*Flammulina velutipes*, синонимы: *Agaricus velutipes*, *Collybia velutipes*, *Collybidium velutipes*, *Gymnoporus velutipes*, *Mухocollybia velutipes*.) рода Фламмулина семейства Рядовковые (или же Негниючковые). На территории стран СНГ их еще называют фламмулина бархатистоножковая, коллибия бархатистоножковая, зимний гриб. На Западе чаще всего встречаются под японским названием «энокитакэ».

Flammulina velutipes – один из самых популярных съедобных грибов в Китае и Японии из-за его высокой пищевой ценности и привлекательного вкуса. Гриб получил широкое распространение и стал одним из самых популярных съедобных грибов во всем мире, а его производство и потребление занимают в мировом масштабе четвертое место среди съедобных грибов.

В настоящее время выявлены различные лекарственные свойства зимних опять: противовоспалительные, гипогликемические, нейтропротективные, противоаллергические, иммуномодулирующие, противоопухолевые (*Flammulina velutipes*). Представители *F. velutipes*, как и большинство съедобных грибов, способствуют развитию противовоспалительного эффекта при хронических воспалительных процессах у млекопитающих и человека [12]. Экстракты из *F. velutipes* способны оказывать иммуномодулирующее, противоопухолевое, антиоксидантное, тромболитическое, фибринолитическое, гипотензивное, антибактериальное, антифунгицидное, противовирусное действие и характеризуется наличием определенного влияния на митотическую активность клеток [13–16].

В научном исследовании было показано соотношение основных веществ в *F. velutipes*, которые содержат: углеводы

– 58,0%, белки – 27,5%, жиры – 7,0% [17]. Уникальным является химический состав тел съедобных грибов, характеризующихся высоким содержанием полисахаридных комплексов [18], жирных кислот (пальмитиновая, олеиновая, стеариновая и линоленовая), биоактивных компонентов (ловастатин, γ -аминобутирическая кислота – GABA, эрготионин) [19–21].

Биоактивные комплексы, выделенные из тел зимних опять (ЗО) представлены такими субстанциями, как: D-арабинитол, маннитол, рибитол, 9 (Z) олеиновая кислота, 9 (Z), 12 (Z) линоленовая кислота, 22-тетраен-3-он, стерпуческая кислота, эргоста-5,7,22-триен-3 β -ол (4), 5 α , 8 α -эпи-диокси-эргоста-6,22-диен-3 β -ол, 3 β , 5 α , 9 α -тригидрокси-эргоста-7,22-диен-6-он, 5-гидроксиметил-2-(1-метил-этинил)-1-циклогексанол, 1,3-дидиолеин и хемисерамин; енилаланин, аланин, лейцин, гуанозин, аденозин. Так же были выделены биоактивные вещества, состоящие из протенин-глокановых комплексов, стеролов, лектинов, пероксидаз и протеаз [22–24].

Важным является то, что грибы способны продуцировать антимикробные субстанции. В телах *F. velutipes* определены курапенные типы сесквитерпенов и энокиподины разных типов, обладающие антимикробными эффектами [25]. Мицелий *F. velutipes* продуцирует специфические энокиподины на поздней стадии роста. В научных исследованиях энокиподины А, В, С и D продемонстрировали антимикробную активность в основном в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Оценка их минимальных ингибирующих доз показала, что для энокиподинов А и С для *B. subtilis* они были такими же низкими, как и у антибиотика пенициллина G [26].

Как уже указывалось, кроме антибактериальных свойств у *F. velutipes* были выделены полисахаридные комплексы (типа микоризы), содержащиеся как в плодовых телах, так и грибом мицелии и вызывающие пребиотические эффекты [27].

Биоактивный полисахарид (микориза) продемонстрировал эффективную иммуномодулирующую, противоопухолевую и высокую биологическую активность в отношении клеточных пулов гепатоцитов [16]. При изучении роли полисахарида микоризы *F. velutipes* (PFVM) в иммунной регуляции было установлено увеличение доли CD3+ и CD4+, соотношения CD4+ / CD8+ и уровней IL-2 и TNF- α , с уменьшением уровней CD8+ Т-лимфоцитов. Это указывает на PFVM как на эффективный активатор иммунной функции Т-лимфоцитов с перспективами разработки новых иммуностимулирующих средств [28]. Вполне обоснованно считается, что из сырья фламмулины можно разработать принципиально новые продукты для иммунного здоровья [29].

Выделенные из тканей *F. velutipes* флавоноиды (арбутин, эпикатехин, филлурин, апитенин, кепферол, формонетин) способны оказывать положительное нейропротективное влияние на нервную ткань при некоторых заболеваниях [30].

Экспериментально установлены возможности развития гиполипидемических эффектов при применении экстракта ЗО [31, 32]. Широкий спектр содержащихся в ЗО полифенолов (протокатехическая, р-кумарическая и эллагическая кислоты) способствует развитию гиполипидемического и антиатеросклеротического эффектов, оказывая влияние на снижение выраженности процессов перекисного окисления липидов [33].

У экстракта ЗО экспериментально были установлены противовирусные (вирус риносинцитиальный RSV, вирус гриппа H1N1, вирус простого герпеса) [34, 35], антихеликобактерные [36], а также противоаллергические эффекты [37].

Вызывает интерес научная работа, указывающая, что среди работников, связанных с производством ЗО, уровни смертности от раковых заболеваний ниже, нежели у работников других отраслей [38]. Из растущего гриба *F. velutipes* был выделен норсесквитерпеновый алкалоид, обладающий противоопухолевыми свойствами [39].

Согласно данным ряда независимых научных исследований, выделенные в тканях *F. velutipes* олиго- и полисахариды обладают иммуномодулирующими и противоопухолевыми

свойствами [16, 40–44]. Известно, что полисахариды экстракта ЗО активируют функции Т-лимфоцитов [45]. Экспериментальные исследования показали, что прием экстракта ЗО активирует выработку фактора некроза опухоли (TNF- α), интерферона- γ и IL-2 [46], а также гликопротеида профламина, обладающего выраженной противоопухолевой активностью [47–49].

Обнаружены антиоксидантные, мембранопротективные, противоопухолевые свойства ЗО при применении в случаях рака грудной железы и других опухолей [50–56].

Как указывалось ранее, белок FVE (*F. velutipes* extracts protein-bound polysaccharide) является основным протеином *F. velutipes*, с выраженными иммуномодулирующими эффектами, который участвует в митогенезе лимфоцитов, угнетении системных реакций анафилаксии, усилении транскрипции IL-2, IFN- γ , TNF- α и ряде других процессов [12]. Протеин FVE является неэквивалентно связанным гемодимером, содержащим 114 аминокислотных остатков с ацетилированным аминокольцом, без остатков цистеина, гистидина и метионина [57, 58].

В целом ряде клинических экспериментов было установлено, что протеин FVE (FIP-fve), выделенный из тела ЗО, обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, что позволит в дальнейшем использовать данное сырье в широкой медицинской практике, в том числе и урологической [58–63].

Из тел зимних опять выделен гликопротеид «профламин», обладающий выраженной противоопухолевой активностью, а в научных работах указывается на его фармакологическую перспективность в этом направлении [47–49].

Фенольные соединения (пирогаллол, галловая, 5-сульфосалициловая, протокатеховая, хлорогеновая, кофейная, феруловая кислоты и кверцетин) и полисахаридные комплексы являются главными составляющими *F. velutipes*, составляя основу для формирования антиоксидантных эффектов за счет устранения митохондриальных дисфункций [64–67]. Наличие биохимических признаков оксидантного стресса у пациентов, имеющих хронический простатит, указывает на скрытую пролонгацию воспалительного процесса в ПВК, что всегда требует своевременной и полной медикаментозной коррекции. И БАДы все чаще выходят на первое место в профилактическом лечении, особенно с учетом того, что сами пациенты чаще предпочитают натуропатическое лечение медикаментозному.

Положительное влияние метаболитов грибов – пищевых полифенолов на биохимию клетки, а также их плюрипотентное действие на клеточном уровне позволяет применять их при различных заболеваниях [68]. Это, прежде всего, касается активации клеточных сигнальных процессов, направленных на снижение продукции медиаторов воспаления, повышения активности вазодилатации [69, 70], а также усиления индукции факторов антиоксидантной защиты путем стимуляции Nrf2/Keap1-опосредованного сигнального пути [71, 72].

Экспериментально установленное влияние антиоксидантных эффектов пищевых полифенолов может быть связано с захватом свободных радикалов, хелатированием ионов металлов, стимуляцией антиоксидантных ферментов, ингибированием прооксидантных факторов, формированием кумулятивных эффектов с другими антиоксидантами. В одном из исследований антиоксидантной активности полифенольных соединений грибов *F. Velutipes* были установлены антиатеросклеротические возможности за счет их влияния на антиоксидантную защиту организма человека [73]. Это широкое понятие распространяется и на структуры паренхиматозных органов ПВК, где при условиях элиминации бактериального агента воспалительный компонент может сохраняться очень долго.

Известно, что и шляпки гриба *Epek* содержат фитохимические вещества, способные снизить накопление свободных радикалов в организме, а также сдерживать развитие неко-

торых видов злокачественных опухолей (опухоли грудной железы) [74].

В научном исследовании при получении водорастворимых полисахаридов из мицелия *F. velutipes*, выращенного в оптимизированных условиях, по мере их очистки повышались показатели торможения роста в тестируемых препаратах опухоли, с развитием антиоксидантной активности, которая была выше таковой у мицелия *Grifola frondosa*, но уступала активности мицелия *Ganoderma lucidum* [75].

Введение белка FVE, выделенного из гриба *F. velutipes*, в экспериментах с мышами, зараженными вирусом папилломы 16-го типа, позволило достоверно продлить их выживаемость за счет индукции антиген-специфических CD8+ Т-хелперных иммунных ответов, антиген-специфических гуморальных ответов, обеспечивающих противоопухолевые эффекты и создающих альтернативу существующей стратегии вакцинации от рака с помощью иммунотерапии, в надежде повышения слабой иммуногенности опухоль-ассоциированных антигенов [76].

Исследование антиоксидантной и антивозрастной активности сульфатированных полисахаридов на индуцированных d-галактозой стареющих мышцах установило *in vitro* эффективную способность к поглощению гидроксильных радикалов и достоверные восстановительные эффекты (с хелатирующей активностью по отношению к Fe²⁺). Авторы указывают, что сульфатированные полисахариды *F. velutipes* (SFPS) обладают потенциальными антивозрастными и репаративными эффектами [77].

Феномен процесса воспаления связан с патогенезом различных заболеваний, а провоспалительные клетки (макрофаги, моноциты или др.) реагируют на поступление патогена путем высвобождения провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-6 и IL-12, циклооксигеназа-2, оксид азота) [78–81].

Согласно современным научным взглядам, реализация бактериального геноза воспаления происходит следующим образом: липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий, взаимодействует с толл-подобным рецептором 4 (TLR4), который экспрессируется на провоспалительных клетках [82], что приводит к активации внутриклеточной передачи сигналов через MyD88 и TRIF пути, с усилением факторов транскрипции NF- κ B и AP-1 и экспрессии провоспалительных медиаторов, указанных выше. Используя природные полифенольные соединения, полученные из полисахаридных комплексов грибов (a- или b-глюканы, гликопротеины), в контексте феномена угнетения продукции провоспалительных медиаторов (подавление системного воспаления) существует вероятность модуляции внутриклеточных сигналов в иммунокомпетентных клетках [83]. Бета-глюканы – эффективные иммуномодулирующие агенты, которые активируют местный и системный иммунитет, особенно влияя на его первичное звено – макрофаги [84]. Реализация лекарственного эффекта происходит в дендритных клетках нервной ткани с активацией естественных клеток-киллеров и нормализацией обмена оксида азота макрофагального геноза [85].

Рассматривая воспалительный процесс как промотор развития доброкачественных и злокачественных процессов в тканях ПВК, современная наука отталкивается от возможности медикаментозного влияния на провоспалительные факторы, выделяя иммунные реакции в клеточном и гуморальном иммунитете как одну из основ эффективного влияния на указанные процессы. Применение лиофилизированного порошка биомассы *F. velutipes* в настоящее время не столь широкое, имеет значительные перспективы как лечебной, так и профилактической направленности с минимальными рисками развития нежелательных явлений и хорошим комплаенсом. Совокупность полученных фармакологических эффектов при применении экстракта ЗО указывает на возможность получения клинического эффекта у лиц с воспалительными

заболеваниями предстательной железы и семенных пузырьков. Лиофилизат *F. velutipes* может применяться как в комбинированной, так и в монотерапии воспалительных заболеваний предстательной железы и семенных пузырьков, учитывая достаточно полное теоретическое обоснование их фармакологической эффективности.

На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат Фламулин форте, основным компонентом которого является лиофилизированный порошок биомассы *F. velutipes*,

что позволяет воспользоваться его эффектами при лечении некоторых урологических и андрологических нозологий. Фламулин форте, как и описанные выше продукты из экстракта макромикета фламуллина, может использоваться в качестве иммуностропного и противовоспалительного средства, действие которого направлено на уменьшение воспалительной реакции и оптимизацию некоторых реакций иммунного ответа в организме пациента с хроническими воспалительными заболеваниями простатовезикулярного комплекса.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – Украинский институт сексологии и андрологии, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а
Спирidonенко Владимир Владимирович – Украинский институт сексологии и андрологии, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: bro-vladimir@yandex.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. (2015) Теоретичне обґрунтування ефективності фітотерапії у чоловіків із запальними захворюваннями передміжурової залози // Здоровье мужчины. – № 4 (55). – С. 45–49.
2. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. (2016) Комбинированная фитотерапия при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы и их осложнения у больных сахарным диабетом // Здоровье мужчины. – № 2 (57). – С. 51–56.
3. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. (2014) Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі ДГПЗ і рак простати // Здоровье мужчины. – № 4. – С. 91–94.
4. Djavan B. (2003) Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life // Urology. 62(3 Suppl 1): P. 6-14.
5. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. (2006) Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // Nature. V. 440. – P. 237-241.
6. De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. (2007) Inflammation in prostate carcinogenesis // Nat Rev. V.7. – P. 256-269.
7. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C. (1996) Prostatic corpora amyloacea and crystalloids: similarities and differences on ultrastructural and histochemical studies // J Submicroscop Cytol Pathol. V.28. – P. 141-150.
8. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Beggin L.R. et al. (2007) Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // Int J Clin Pract. V.71. – P. 425-430.
9. Elkahwaji J.E., Zhong W., Bushman W. (2007) Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis // Prostate. V. 67. – P. 14-21.
10. Naber K., Weidner W. (2000) Chronic prostatitis: an infectious disease? // J Antimicrob. Chemother. V. 46. – P. 157-161.
11. Zhou T., Yang Y., Zhang H et al. (2014) *Serenoa Repens* Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells // Technol Cancer Res Treat. Jun V. 16. – P. 12-16.
12. Попович В.П., Козіко Н.О., Буткевич Т.А. (2015) Перспективи використання лікарського гриба *Flammulina velutipes* у медичній та фармацевтичній практиці // Фарм. журнал. – № 1. – С. 70–75.
13. Borhani A., Badalyan S. M., Garibyan N. et al. (2011) *Flammulina Velutipes* (Curt.: Fr.) Singer: An Edible Mushroom in Northern Forest of Iran and its Antagonistic Activity Against Selected Plant Pathogenic Fungi. V. 3, N 2. – P. 162–167.
14. Hassan F.R.H., Ghada M., El-Kady A.T.M. (2012) Mycelial Biomass Production of Enoke Mushroom (*Flammulina velutipes*) by Submerged Culture // Australian J. Basic and Applied Sci. N 6 (7). – P. 603–610.
15. Kim J.M., Ra K.S., Noh D.O. et al. (2002) Optimization of submerged culture conditions for the production of angiotensin converting enzyme inhibitor from *Flammulina velutipes* // J. Industr. Microbiol. Biotechnol. N 29 (5). – P. 292–295.
16. Leung M.Y.K., Fung K.P., Choy Y.M. (1997) The isolation and characterization of an immunomodulatory and antitumor Polysaccharide preparation from *Flammulina velutipes* // Immunopharmacol. N 35. – P. 255–263.
17. Ko W.C., Liu W.C., Tsang Y.T., Hsieh C.W. (2007) Kinetics of winter mushrooms (*Flammulina velutipes*) microstructure and quality changes during thermal processing J. of Food Engineering, 81 (3), 587–598.
18. Maity K.K., Patra S., Dey B. et al. (2011) A heteropolysaccharide from aqueous extract of an edible mushroom, *Pleurotus ostreatus cultivar*: structural and biological studies - Carbohydr. Res., Feb 1, 346(2), 366-372.
19. Lin S.Y., Chen Y.K., Yu H.T., Barshegyan G.S., Asatiani M.D., Wasser S.P., Mau J.L. (2013) Comparative study of contents of several bioactive components in fruiting bodies and mycelia of culinary-medicinal mushrooms - Int. J. Med. Mushrooms, 15(3), 315-323.
20. Cohen N., Cohen J., Asatiani M.D. et al. (2014) Chemical composition and nutritional and medicinal value of fruit bodies and submerged cultured mycelia of culinary-medicinal higher Basidiomycetes mushrooms - Int. J. Med. Mushrooms, 16(3), 273-291.
21. Günç Ergönül P., Akata I., Kalyoncu F., Ergönül B. (2013) Fatty acid compositions of six wild edible mushroom species – Scientific World Journal, Jun 6, 2013, 163964.
22. Cai H., Liu X., Chen Z., Liao S., Zou Y. (2013) Isolation, purification and identification of nine chemical compounds from *Flammulina velutipes* fruiting bodies - Food Chem. Dec 1, 141(3), 2873-2879.
23. Kang J., Chen R.Y. (2005) [Studies on chemical constituents in the mycelia from fermented culture of *Flammulina velutipes*] – Zhongguo Zhong Yao Za Zhi., Feb., 30(3), 193-195.
24. Kang J., Chen R.Y. (2003) [Studies on chemical constituents of the mycelia from fermented culture of *Flammulina velutipes*] – Zhongguo Zhong Yao Za Zhi., Nov., 28(11), 1038-1040.
25. Ishikawa N.K., Fukushi Y., Yamaji K., Tahara S., Takahashi K. (2001) Antimicrobial cuparene-type sesquiterpenes, enokipodins C and D, from a mycelial culture of *Flammulina velutipes* – J. Nat. Prod., Jul., 64(7), 932-934.
26. Ishikawa N.K., Miura K., Tahara S. et al. (2005) Production of enokipodins A, B, C, and D: a new group of antimicrobial metabolites from mycelial culture of *Flammulina velutipes* // Mycoscience. 46: 1; P. 39-45.
27. Chou W.T., Sheih I.C., Fang T.J. (2013) The applications of polysaccharides from various mushroom wastes as prebiotics in different systems - J. Food Sci., Jul., 78(7), 1041-1048.
28. Mitchell L.A., Hansen R.J., Beaupre A.J., Gustafson D.L., Dow S.W. (2013) Optimized dosing of a CCR2 antagonist for amplification of vaccine immunity. International Immunopharmacology, 15(2). 357–363.
29. Yan Zheng-Fei, Liu Nai-Xu, Mao Xin-Xin, Li Yu, Li Chang-Tian (2014) Activation Effects of Polysaccharides of *Flammulina velutipes* Mycorrhizae on the T Lymphocyte Immune Function J. Of Immunol. Research. Article ID 285421. <https://doi.org/10.1155/2014/285421>.
30. Hu Q., Yu J., Yang W., Kimatu B.M., Fang Y., Ma N., Pei F. (2016) Identification of flavonoids from *Flammulina velutipes* and its neuroprotective effect on pheochromocytoma-12 cells // Food Chem. Aug 1, 204, 274-282.
31. Fukushima M., Ohashi T., Fujiwara Y., Sonoyama K., Nakano M. (2001) Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats – Exp. Biol. Med. (Maywood), Sep., 226(8), 758-765.
32. Yan Z.F., Liu N.X., Mao X.X., Li Y., Li C.T. (2014) Activation effects of polysaccharides of *Flammulina velutipes* mycorrhizae on the T-lymphocyte immune function - J. Immunol. Res., 2014, 285421.
33. Rahman M.A., Abdullah N., Aminudin N. (2015) Antioxidative Effects and Inhibition of Human Low Density Lipoprotein Oxidation In Vitro of Polyphenolic Compounds in *Flammulina velutipes* (Golden Needle Mushroom) // Oxid. Med. Cell. Longev., 403023.
34. Chang Y.C., Chow Y.H., Sun H.L., Liu Y.F., Lee Y.T., Lue K.H., Ko J.L. (2014) Alleviation of respiratory syncytial virus replication and inflammation by fungal immunomodulatory protein FIP-5ve from *Flammulina velutipes* // Antiviral. Res., Oct., 110, 124-131.
35. Krupodorova T., Rybalko S., Barshteyn V. (2014) Antiviral activity of Basidiomycete mycelia against influenza type A (serotype H1N1) and herpes simplex virus type 2 in cell culture – Virology. Sin., Oct., 29(5), 284-290.
36. Shang X., Tan Q., Liu R., Yu K., Li P., Zhao G.P. (2013) In vitro anti-Helicobacter pylori effects of medicinal mushroom extracts, with special emphasis on the Lion's Mane mushroom, *Hericium erinaceus* (higher Basidiomycetes) // Int. J. Med. Mushrooms, 15(2), 165-174.
37. Hsieh K.Y., Hsu C.I., Lin J.Y., Tsai C.C., Lin R.H. (2003) Oral administration of an edible-mushroom-derived protein inhibits the development of food-allergic reactions in mice – Clin. Exp. Allergy. Nov., 33(11), 1595-1602.

38. Monro J.A. (2003) Treatment of cancer with mushroom products – Arch. Environ. Health. Aug., 58(8), 533-537.
39. Kashinath K., Jadhav P.D., Reddy D.S. (2014) Total synthesis of an anticancer norsesquiterpene alkaloid isolated from the fungus *Flammulina velutipes* // Org. Biomol. Chem., Jun 28, 12(24), 4098-4103.
40. Jiang S.M., Xiao Z.M., Xu Z.H. (1999) Inhibitory activity of polysaccharide extracts from three kinds of edible fungi on proliferation of human hepatoma SMMC-7721 cell and mouse implanted S180 tumor // World J. Gastroenterol., Oct., 5(5), 404-407.
41. Zhang Z., Lv G., He W., Shi L., Pan H., Fan L. (2013) Effects of extraction methods on the antioxidant activities of polysaccharides obtained from *Flammulina velutipes* // Carbohydr. Polym. Nov 6, 98(2), 1524-1531.
42. Wu M., Luo X., Xu X. et al. (2014) Antioxidant and immunomodulatory activities of a polysaccharide from *Flammulina velutipes* // J. Tradit. Chin. Med., Dec., 34(6), 733-740.
43. Xia Z. (2015) Preparation of the oligosaccharides derived from *Flammulina velutipes* and their antioxidant activities // Carbohydr. Polym. Mar 15, 118, 41-43.
44. Yin H., Wang Y., Wang Y., Chen T., Tang H., Wang M. (2010) Purification, characterization and immuno-modulating properties of polysaccharides isolated from *Flammulina velutipes* mycelium // Am. J. Chin. Med., 38(1), 191-204.
45. Yan Z.F., Liu N.X., Mao X.X., Li Y., Li C.T. (2014) Activation effects of polysaccharides of *Flammulina velutipes* mycorrhizae on the T lymphocyte immune function // J. Immunol. Res. 2014, 285-421.
46. Chang H.L., Lei L.S., Yu C.L. et al. (2009) Effect of *Flammulina velutipes* polysaccharides on production of cytokines by murine immunocytes and serum levels of cytokines in tumor-bearing mice // Zhong Yao Cai. Apr., 32(4), 561-563.
47. Ikekawa T., Ikeda Y., Yoshioka Y., Nakanishi K., Yokoyama E., Yamazaki E. (1982) Studies on antitumor polysaccharides of *Flammulina velutipes* (Curt. ex Fr.) Sing. II. The structure of EA3 and further purification of EA5 // J. Pharmacobiodyn., Aug., 5(8), 576-581.
48. Ikekawa T., Maruyama H., Miyano T. et al. (1985) Proflamin, a new antitumor agent: preparation, physicochemical properties and antitumor activity // Jpn. J. Cancer. Res. Feb., 76(2), 142-148.
49. Otageri K., Ohkuma T., Ikekawa T., Tanaka S. (1983) Intensification of antitumor-immunity by protein-bound polysaccharide, EA6, derived from *Flammulina velutipes* (Curt. ex Fr.) Sing. combined with murine leukemia L1210 vaccine in animal experiments // J. Pharmacobiodyn. 6(2), 96-104.
50. Ou H.T., Shieh C.J., Chen J.Y., Chang H.M. (2005) The antiproliferative and differentiating effects of human leukemic U937 cells are mediated by cytokines from activated mononuclear cells by dietary mushrooms // J. Agric. Food Chem. Jan 26, 53(2), 300-305.
51. Gu Y.H., Leonard J. (2006) In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species – Oncol. Rep. Feb., 15(2), 417-423.
52. Karaman M., Jovin E., Malbasa R., Matalvy M., Popović M. (2010) Medicinal and edible lignicolous fungi as natural sources of antioxidative and antibacterial agents - Phytother. Res. Oct., 24(10), 1473-1481.
53. Bao H.N., Ochiai Y., Ohshima T. (2010) Antioxidative activities of hydrophilic extracts prepared from the fruiting body and spent culture medium of *Flammulina velutipes* // Bioresour. Technol. Aug., 101(15), 6248-6255.
54. Lee J.S., Oka K., Watanabe O., Hara H., Ishizuka S. (2011) Immunomodulatory effect of mushrooms on cytotoxic activity and cytokine production of intestinal lamina propria leukocytes does not necessarily depend on β -glucan contents // Food. Chem. Jun 15, 126(4), 1521-1526.
55. Yi C., Sun C., Tong S. et al. (2013) Cytotoxic effect of novel *Flammulina velutipes* sterols and its oral bioavailability via mixed micellar nanoformulation – Int. J. Pharm. May 1, 448(1), 44-50.
56. Chen P., Yong Y., Gu Y. et al. (2015) Comparison of antioxidant and antiproliferation activities of polysaccharides from eight species of medicinal mushrooms – Int. J. Med. Mushrooms, 17(3), 287-295.
57. Paaventhan P., Joseph J.S., Seow S.V. et al. A structure of fve, a member of the new fungal immunomodulatory protein family // J. Mol. Biol. – 2003. – V. 332, N 2. – P. 461-470.
58. Chang H.H., Hsieh K.Y., Yeh C.H. et al. (2010) Oral administration of an Enoki mushroom protein FVE activates innate and adaptive immunity and induces antitumor activity against murine hepatocellular carcinoma // Inter. Immunopharmacol. N 10 (2). – P. 239-246.
59. Wang P.H., Hsu C.I., Tang S.C. et al. (2004) Fungal immunomodulatory protein from *Flammulina velutipes* induces interferon-gamma production through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway - J. Agric. Food Chem. May 5, 52(9), 2721-2725.
60. Ko J.L., Hsu C.I., Lin R.H., Kao C.L., Lin J.Y. (1995) A new fungal immunomodulatory protein, FIP-fve isolated from the edible mushroom, *Flammulina velutipes* and its complete amino acid sequence – Eur. J. Biochem. Mar 1, 228(2), 244-249.
61. Ngai T.B., Ngai P.H., Xia L. (2006) An agglutinin with mitogenic and antiproliferative activities from the mushroom *Flammulina velutipes* – Mycologia, Mar-Apr., 98(2), 167-171.
62. Lee Y.T., Lee S.S., Sun H.L. et al. (2013) Effect of the fungal immunomodulatory protein FIP-fve on airway inflammation and cytokine production in mouse asthma model – Cytokine. Jan., 61(1), 237-244.
63. Chang Y.C., Hsiao Y.M., Wu M.F. et al. (2013) Interruption of lung cancer cell migration and proliferation by fungal immunomodulatory protein FIP-fve from *Flammulina velutipes* – J. Agric. Food Chem. Dec 11, 61(49), 12044-12052.
64. Kim M.Y., Seguin P., Ahn J.K. et al. (2008) Phenolic compound concentration and antioxidant activities of edible and medicinal mushrooms from Korea // J. Agricultural and Food Chem. N 5. – P. 7265-7270.
65. Jang M.S., Eun J.B., Ushio H. et al. (2004) Antioxidative properties of mushroom *Flammulina velutipes* crude extract on the oxidation of col liver oil in emulsion // Food Sci. Biotechnol. N 13. – P. 215-218.
66. Jang M.S., Park H.Y., Ushio H. et al. (2009) Antioxidative effects of mushroom *Flammulina velutipes* extract on polyunsaturated oils in oil-in-water emulsion // Ibid. V. 18, N 3. – P. 604-609.
67. He J.Z., Ru Q.M., Dong D.D. et al. (2012) Chemical characteristics and antioxidant properties of crude water soluble polysaccharides from four common edible mushrooms // Molecules. N 17. – P. 4373-4387.
68. Soobrattee M.A., Neergheen V.S., Luximon-Famma A., Aruoma O.I., Bahorun T. (2005) Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 579; 1-2, 200-213.
69. Williams R.J., Spencer J.P.E., Rice-Evans C. (2004) Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? Free Radical Biology and Medicine. 36 (7), 838-849.
70. Rahman I., Biswas S.K., Kirkham P.A. (2006) Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols // Biochemical Pharmacology, 72 (11), 1439-1452.
71. Hollman P.C.H., Cassidy A., Comte B. et al. (2011) The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established // The J. of Nutrition., 141 (5). 989-1009.
72. Holst B., Williamson G. (2008) Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants // Current Opinion in Biotechnology. 19 (2). 73-82.
73. Mohammad A.R., Noorlidah A., Norhaniza A. (2015) Antioxidative Effects and Inhibition of Human Low Density Lipoprotein Oxidation In Vitro of Polyphenolic Compounds in *Flammulina velutipes* (Golden Needle Mushroom) // Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Article ID 403023, 10 pages.
74. Ukaegbu C.I., Shah S.R., Hazrulrizawati A.H., Alara O.R. (2018) Acetone extract of *Flammulina velutipes* caps: A promising source of antioxidant and anticancer agents // Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences 7 675-682.
75. Краснопольская Л.М., Шуктеева М.И., Автономова А.В. и соавт. (2016) Противоопухолевые и антиоксидантные свойства водорастворимых полисахаридов из мицелия базидиального гриба *Flammulina velutipes* // Антибиотики и химиотерапия, 61; 11-12. – С. 16-20.
76. Ying Ding, See Voon Seow, Chiung Hui Huang et al. (2009) Coadministration of the fungal immunomodulatory protein FIP-Fve and a tumour-associated antigen enhanced antitumour immunity // Immunology, 128, 881-894.
77. Fangfang Yuan, Zheng Gao, Wenbo Liu, et al. (2019) Characterization, Antioxidant, Anti-Aging and Organ Protective Effects of Sulfated Polysaccharides from *Flammulina velutipes* // Molecules, 24, 3517; doi:10.3390/molecules24193517.
78. Kang YJ, Wingerd BA, Arakawa T, Smith W. (2006) Cyclooxygenase-2 gene transcription in a macrophage model of inflammation. J Immunol., 177:8111-8122.
79. Kang BY, Chung SW, Im SY, Hwang SY, Kim TS: (1999) Chloromethyl ketones inhibit interleukin-12 production in mouse macrophages stimulated with lipopolysaccharide. Immunol Lett., 70:135-138.
80. Kaplanski G, Marin V, Farnarier C. (2003) IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. Trends Immunol., 24:25-29.
81. Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. (2002) Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. Nature Rev Immunol., 2:787-795.
82. Takeda K, Akira S. (2000) Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 2005, 17:1-14. Aderem A, Ulevitch RJ: Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. Nature, 406:82-787.
83. Jedinak A, Dudhaonkar S., Wu Q., Simon J., Shiva D. (2011) Anti-inflammatory activity of edible oyster mushroom is mediated through the inhibition of NF- κ B and AP-1 signaling // Nutrition Journal, 10:52.
84. Лукьянчук В.Д., Мищенко Е.М., Бабенко М.Н. (2011) Бета-глюканы как основа создания средств иммуномодулирующего действия Укр. мед. часопис, 5 (85). С. 92-93.
85. Borchers AT, Krishnamurthy A, Keen CL, Meyers FJ. Gershwin ME (2008) The immunobiology of mushrooms. Exp Biol Med (Maywood), 233:259-276.

Статья поступила в редакцию 16.09.2020