

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Теплякова Т.В. (зав. лаб., профессор),*
Косогова Т.А. (н.с.), Ананько Г.Г. (с.н.с.),
Бардашева А.В. (м.н.с.), Ильичева Т.Н.
(зав. лаб., доцент)

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», наукоград Кольцово, Новосибирская обл., Россия

©Коллектив авторов, 2014

Многие виды грибов и разные классы соединений, полученные из них, способны ингибировать развитие вирусов, патогенных для человека. В обзоре представлены данные российских и зарубежных ученых по изучению базидиальных грибов, на основе которых могут разрабатываться противовирусные препараты.

Ключевые слова: базидиальные грибы, патогенные вирусы, противовирусная активность

ANTIVIRAL ACTIVITY OF BASIDIOMYCETES. REVIEW OF LITERATURE

Tepliyakova T.V. (head of the laboratory, professor), Kosogova T.A. (scientific collaborator), Anan'ko G.G. (senior scientific collaborator), Bardasheva A.V. (junior scientific collaborator), Ilyicheva T.N. (head of the laboratory, associate professor)

State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

©Collective of authors, 2014

Many species of fungi and different classes of compounds derived from them, can inhibit the development of viruses pathogenic for humans. Data of Russian and foreign scientists for the study of basidiomycetes on the basis of which can be developed antiviral drugs has been presented in the review.

Key words: antiviral activity, basidial fungi, pathogenic viruses

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы являются строгими внутриклеточными паразитами и используют клеточные структуры для своей репродукции. Поэтому сложно найти мишени для направленного синтеза соединений, которые нейтрализовали бы вирус и были бы безвредны для эукариотической клетки, вследствие чего практическое здравоохранение имеет весьма скудный набор противовирусных препаратов широкого спектра действия. В связи с этим, исследование новых подходов к созданию лекарственных препаратов является весьма важной и востребованной областью современной биомедицинской науки.

Одни из первых научных публикаций о возможности получения лекарственных препаратов из грибов появились в 1968-1969 годах и содержали результаты по исследованию противораковой активности водных экстрактов, полученных из плодовых тел дереворазрушающих грибов *Ganoderma lucidum* (трутовик лакированный), *Lentinus edodes* (лентинула съедобная), *Inonotus obliquus* (березовый гриб, чага) и др., в отношении раковых опухолей, привитых животным, таких как Саркома-180 [Ikekawa T., et al. // Jap. J. Cancer Res., 1968; Ikekawa T., et al. // Cancer Res., 1969]. Этими соединениями оказались полисахариды (гликаны) – высокомолекулярные соединения из класса углеводов [Стейси М., Барнер С. Углеводы живых тканей, 1965; Кочетков Н.К. и др. Химия углеводов, 1967]. Первые лекарственные препараты, полученные из грибов, были полисахаридами. Наиболее известные из них: лентинан (из шиитаке *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler, полисахарид пептид (PSP) и полисахарид Крестин (PSK) из траметеса разноцветного – *Trametes versicolor* (L.) Lloyd, ганодеран из трутовика лакированного (рейши) *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst., плевран из вешенки устричной (обыкновенной) *Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm., грифолан из грифолы курчавой *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray [Wasser S.P. // Appl. Microbiol. Biotechnol., 2002].

Позднее было установлено, что полисахариды и другие соединения базидиальных грибов могут оказывать и противовирусный эффект [Tochikura S. // Med. Microbiol. Immunol., 1988; Collins R.A., Ng T.B. // Life Science, 1997] и [1].

В последнее время возрастает негативная роль вирусных заболеваний, появляются новые разновидности вирусных инфекций. Все более остро встает вопрос о разработке новых противовирусных препаратов.

По данным из научной литературы, многие виды грибов и разные классы соединений, полученные из них, способны ингибировать развитие вирусов. Это создает возможность разрабатывать более эффективные препараты на комплексной основе, влияющие на различные этапы репродукции вируса.

Вирус герпеса

Герпесвирусные инфекции широко распространены

* Контактное лицо: Теплякова Тамара Владимировна, e-mail: tepliyakova@vector.nsc.ru

ны во всем мире.

Вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) наиболее часто вызывает генитальную герпетическую инфекцию [2, 3].

Заблеваемость генитальным герпесом в разных странах достигает уровня в 80-200 случаев на 100 тыс. населения [4].

Для пациентов с иммунодефицитными состояниями ВПГ-2 представляет особую опасность, вызывая генерализованную герпетическую инфекцию с обширными поражениями внутренних органов, нередко – с летальным исходом. Для лечения герпесвирусных инфекций используют ряд противовирусных препаратов, из них наиболее часто применяют ацикловир (зовиракс, виролекс), являющийся синтетическим аналогом дезоксигуанидина. После фосфорилирования, он способен блокировать вирусную ДНК-полимеразу и синтез вирусной ДНК [Faulds D., Heel R.C. // J. Drugs, 1990]. Его широкое использование привело к возникновению лекарственно устойчивых штаммов вируса герпеса. Токсичность ацикловира также накладывает ограничения к его применению у пациентов с нарушениями функции почек. В медицинской практике для лечения герпесвирусных инфекций применяют и другие химические препараты (идоксуридин, фоскарнет, тромантадин), интерфероны и их индукторы, а также препараты растительного происхождения, например, панавир [Кузюкова Т.В. и др. // Вестник последипломного медицинского образования, 2002]. Однако все эти средства не дают возможности эффективно контролировать герпесвирусные инфекции [4], поэтому актуальными являются исследования по поиску и разработке новых антивирусных препаратов в отношении вируса герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2).

При исследовании состава водных и метанольных экстрактов трутовика лакированного *G. lucidum*, которые достоверно ингибировали цитопатический эффект вируса простого герпеса, установили, что основными компонентами были полисахариды (40,6 %) и белок (7,8 %), связанный с ним [Ео S.-К., et al. // J. of Ethnopharmacology, 1999; Kim Y.-S., et al. // J. of Ethnopharmacology, 2000]. Выявили, что гликопротеин, выделенный из мицелия *G. lucidum*, показал ингибирование цитопатического действия вируса простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1 и HSV-2) без заметного цитотоксического эффекта, даже при значительной концентрации грибного гликопротеина [5].

Экстракт гриба шиитакэ – *Lentinus edodes* в концентрации 0,3 мг/мл полностью блокирует высвобождение вирионов вируса простого герпеса 1 типа из клеток *Vero* при инфекционном титре вируса $2,0 \cdot 10^4$ БОЕ (бляшкообразующая единица)/мл [Sarkar S., et al. // Antiviral Research., 1993]. Блокирование репликации не связано с влиянием действующих веществ экстракта на адсорбцию и проникновение вируса в клетки. С помощью электронной микроскопии установили нахождение нуклеокапсидов вне ядра в контрольных и инфицированных

клетках, обработанных экстрактом гриба. Авторы предполагают, что действующие вещества экстракта гриба *L. edodes* оказывают влияние на сам вирус или на реакции клетки, связанные с репликацией вируса, что приводит к формированию дефектных вирусных частиц.

Установлено, что сульфатированные полисахариды являются хорошими кандидатами для поиска новых лекарственных средств в лечении герпетических инфекций. Химически модифицированный полисахарид (MI-S), извлеченный из мицелия *Agaricus brasiliensis*, проявил высокую ингибирующую активность в отношении ВПГ-1 [штаммы KOS и 29R (ацикловир-резистентный)] и ВПГ-2 штамм 333, с индексом селективности ($SI = CC_{50}/IC_{50}$). Выявили, что MI-S не имел вирулоцидного эффекта, но подавлял прикрепление и проникновение вирусов простого герпеса 1 и 2 типов в клетки, а также снижал экспрессию белков ICP27, UL42, gB, и gD ВПГ-1. Модифицированный полисахарид MI-S проявлял синергетическое противовирусное действие при совместном применении с ацикловиром. Это означает, что MI-S может проявлять несколько механизмов антигерпетического действия [6].

При выращивании гриба *Macrocystidia cucumis* (Pers.) Joss. после достижения им стационарной фазы роста, из культуральной среды был выделен пуриновый нуклеозид, который был эффективным против вируса простого герпеса 1 типа [Saboulard D., et al. // Comptes Rendus de l'Académie des Sciences – Series III – Sciences de la Vie, 1998].

Большую группу биологически активных веществ грибов составляют полипептиды, в том числе – обладающие антивирусной активностью. Франк Пирано выделил из водного экстракта гриба *Rozites caperatus* (Pers.) P. Karst. (= *Cortinarius caperatus* (Pers.) Fr.) новое антивирусное лекарство белковой природы, препятствующее процессу репликации вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусов, респираторного синцитиального вируса и вируса гриппа типа А [7]. Белок RC28 с антигерпетической активностью был получен из экстракта *R. caperatus*, осажден ацетоном с последующей гельфильтрацией и ионообменной хроматографией. Препарат RC28 подавляет репликацию ВПГ-1 *in vitro* в концентрации 0,078 мг/мл (IC_{50}) и с терапевтическим индексом (индекс селективности) больше 32. Полная пептидная цепь антивирусного белка RC28 из *R. caperatus*, имеющая 235 аминокислотных остатков, не принадлежит ни одному из известных семейств белков [8].

Из экстракта плодового тела гриба майтаке (грифола курчавая) *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray был выделен агент, ингибирующий репликацию вируса простого герпеса 1 типа. С помощью метода масс-спектрометрии охарактеризовали химический состав белка и обнаружили, что это – пептид, состоящий из 11 аминокислот [9].

Экстракты 10 видов из 121 вида базидиальных грибов, протестированных во Франции на наличие про-

тивовирусной активности, проявили активность в отношении вируса простого герпеса. В отношении ВПГ-1 были активны экстракты таких видов, как *Trametes gibbosa* (Pers.) Fr. (1,0-2,25 мг/мл); *Tricholoma virgatum* (Fr.) P. Kumm. (1,0 мг/мл); *Tricholoma portentosum* (Fr.) Quél. (0,75-2,25 мг/мл); *Cortinarius orellanoides* Rob. Henry (= *Cortinarius rubellus* Cooke) (1,5-3,0 мг/мл); *Cortinarius sanguineus* (Wulfen) Fr. (0,5-1,75 мг/мл); *Lactarius torminosus* (Schaeff.) Gray (1,25-4,5 мг/мл). Активность ВПГ-2 подавляли *Trametes gibbosa* (1,0-2,5 мг/мл); *Tricholoma virgatum* (1,0-2,5 мг/мл), *T. portentosum* (0,5-2,25 мг/мл); *Tricholoma acerbum* (Bull.) Vent. (0,5-2,0 мг/мл); *Collybia maculata* (Alb. & Schwein.) P. Kumm. (= *Rhodocollybia maculata* (Alb. & Schwein.) Singer) (0,25-2,0 мг/мл); *Rozites caperatus* (0,25-2,25 мг/мл); *Cortinarius sanguineus* (1,75-3,0 мг/мл); *Hypoholoma fasciculare* (Huds.) P. Kumm. (1,0-2,5 мг/мл); *Hypoholoma sublateralitium* (Schaeff.) Quél. (= *Hypoholoma lateritium* (Schaeff.) P. Kumm.) (0,25-2,0 мг/мл); *Lactarius torminosus* (1,25 мг/мл) [Amoros M., et al. // International J. of Pharmacognosy, 1997].

Белорусские ученые приводят данные о каротиноидах, выделенных из трутовика серно-желтого *Laetiporus sulphureus*, обладающих активностью в отношении вируса простого герпеса 1 типа [10, 11].

В отношении ВПГ-2 были активны водные экстракты и полисахариды грибов рода Вешенка (*Pleurotus ostreatus* и *P. pulmonarius*) [12]. Показана противовирусная активность дэдалеопсиса шершавого *Daedaleopsis confragosa* в отношении ВПГ-2 [13, 14].

Вирус Западного Нила (ВЗН)

Вирус Западного Нила является типичным представителем семейства *Flaviviridae*. Род флавивирусов включает 53 вида вирусов, и большинство из них вызывают тяжелые заболевания домашних животных и человека. Наиболее опасные для человека инфекционные заболевания связаны с вирусами денге, Японского энцефалита, клещевого энцефалита, Западного Нила и желтой лихорадки.

Как показано в опытах с вирусом Западного Нила, α -глюканы, выделенные из шиитаке *L. edodes*, могут повышать сопротивляемость организма животных (мышей) к патогенам [15].

В другом эксперименте мышам перорально вводили АНСС (кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000-40 000 кД, выделенный из мицелия *L. edodes*) в дозе 600 мг/кг массы каждый день в течение недели до заражения, а также в 1 и 3 день после инфицирования животных вирусом Западного Нила. Введение АНСС шести- и восьминедельным мышам ослабляет вирусемию и гибель после смертельной инфекции вирусом. Мыши в возрасте 21, 22 месяцев были более восприимчивы к ВЗН инфекции, чем молодые мыши, что связано с дисфункцией Т-клеток субтипа gd. Применение АНСС у мышей в этом возрасте усиливает защитную реакцию Vg 11 Т-клеток, а также ВЗН-зависимых IgG [15]. Противовирусным действием в отношении ВПГ-2 обладали препараты из грибов, относящихся к представителям родов

Ganoderma (*G. lucidum*), *Pleurotus* (*P. eryngii*, *P. djamor*, *P. ostreatus*, *P. pulmonarius*) и *Lentinus* (*L. edodes*) [12]. Установлено, что противовирусное воздействие у суммарных полисахаридных фракций грибов было выше, чем у исходных водных экстрактов, то есть противовирусная активность проб из грибов связана, по-видимому, с наличием полисахаридов и возрастает по мере увеличения содержания их в исходном материале или концентрирования суммарной полисахаридной фракции.

Вирус гриппа

Вирус гриппа является самым известным и распространенным из более сотни вирусов, вызывающих инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Сезонные эпидемии гриппа могут поражать до 15% населения и ежегодно уносить 250 000 -500 000 человеческих жизней [16]. Новые эпидемические штаммы вируса гриппа А появляются каждые 1-2 года в результате точечных мутаций в двух поверхностных гликопротеинах – гемагглютинине (НА) и нейраминидазе (НА), благодаря которым вирус гриппа способен обходить защитные механизмы иммунитета человека. Гораздо реже (через 30-40 лет) возникают пандемические штаммы, вызывающие глобальные эпидемии (пандемии) гриппа, приводящие к высокой смертности населения [17]. Поиск новых эффективных в отношении гриппа профилактических и лекарственных средств является одной из приоритетных задач здравоохранения.

Известны вещества из грибов, оказывающие ингибирующее действие на вирус гриппа. Из водного экстракта гриба *Rozites caperatus* был выделен белок, препятствующий процессу репликации вируса гриппа типа А [7].

При анализе противовирусной активности экстракта *Ganoderma pfeifferi* против вируса гриппа типа А и вируса простого герпеса 1 типа было установлено, что основным антивирусным компонентом экстракта были тритерпеноиды: ганодермадиол, лущидодиол, апланоксиновая кислота G [Mothana R.A., et al. // Fitoterapia, 2003].

Вещества хиспидин и хисполон, имеющие изопреноидную природу и найденные в этанольном экстракте *Inonotus hispidus* (Bull.) P. Karst., проявляли противовирусную активность в отношении вирусов гриппа типов А и В. Противовирусную активность проявляли как экстракты плодовых тел, так и мицелиальные экстракты [Ali N.A.A., et al. // Phytochemistry, 1996; Ali N.A.A., et al. // Fitoterapia, 2003].

Исследованиями на животных показано, что α -глюканы, выделенные из *L. edodes*, могут повышать сопротивляемость организма к патогенам, как это было показано в опытах с вирусом гриппа [18, 19].

Стероиды и тритерпены с противовирусной активностью были выделены из *Ganoderma pfeifferi* и других разновидностей рода *Ganoderma*. *In vitro* они проявили активность против вируса гриппа типа А в клетках MDCK в концентрациях >0,22; 0,22

и 0,19 ммоль/л соответственно (IC_{50}). Ганодермадиол, люцидадиол и аппланоксидная кислота показали антивирусную активность как против вируса гриппа типа А, так и против вируса простого герпеса 1 типа [20, 21].

Изучали противовирусную активность гастероидных грибов. Спиртовая (40%) настойка гастеромицета веселки обыкновенной *Phallus impudicus*, по мнению некоторых авторов, может служить профилактическим средством перед эпидемиями гриппа, при простудных заболеваниях, она вызывает 100% эффект защиты [22]. При более детальном изучении веселки в отношении вируса гриппа H5N1 выявили, что водные экстракты из плодовых тел подавляли репликацию вируса в клетках на $5,20 \pm 1,50$ lg, из культивированного мицелия – на $4,45 \pm 1,60$ lg. [23].

Из других грибов наиболее активными в отношении вирусов гриппа были образцы из плодовых тел трутовика плоского *Ganoderma applanatum* (индекс нейтрализации в отношении субтипа H5N1 составил $5,00 \pm 0,15$ lg; трутовика серно-желтого *Laetiporus sulphureus* (H5N1 – $5,00 \pm 1,67$ lg и H3N2 – $6,16 \pm 0,14$ lg); склероция чаги *Inonotus obliquus* – индекс нейтрализации для субтипа H5N1 составил $4,7 \pm 1,2$ lg; вешенки легочной *Pleurotus pulmonarius* (H5N1 – $6,06 \pm 0,18$ lg и H3N2 – $5,73 \pm 0,14$ lg) [24-27]. Водный экстракт из мицелия *Fomitopsis officinalis* активен в отношении вируса гриппа разных субтипов (H5N1 IN= $3,00 \pm 0,11$ lg, H3N2 IN= $1,50 \pm 0,25$ lg). Впервые была показана противовирусная активность дэдалеопсиса шершавого *Daedaleopsis confragosa* в отношении ВГ субтипов H5N1 и H3N2 [13, 14].

Вирус иммунодефицита человека

Единственным на сегодняшний день средством, препятствующим развитию ВИЧ-инфекции, прогрессированию заболевания, является антиретровирусная комбинированная терапия (АРВТ).

АРВТ направлена на подавление репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), т.е. является этиотропной терапией ВИЧ-инфекции. С помощью АРВ препаратов можно блокировать размножение ВИЧ и снизить содержание вируса в крови (вплоть до неопределяемого уровня). Это приводит к восстановлению субпопуляции CD4-лимфоцитов (полному или частичному), что позволяет предотвратить развитие, облегчает течение или способствует исчезновению оппортунистических заболеваний. В результате улучшается качество и увеличивается продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, назначение АРВ препаратов ВИЧ-позитивным беременным женщинам позволяет значительно снизить вероятность вертикальной передачи инфекции.

Несмотря на большое количество разработанных в настоящее время анти-ВИЧ средств, существует проблема эффективности применяемой противовирусной терапии из-за их токсичности [Inocue M., et al.// Annu. Rev. Microbiol., 1991], высокой стоимости и свойства ВИЧ-1 вырабатывать устойчивость к ним.

Поэтому крайне актуальной остается проблема

разработки эффективных и недорогих противовирусных средств, не обладающих токсическим действием на организм человека.

Некоторые соединения из грибов способны оказывать ингибирующее действие на вирус иммунодефицита человека [28]. Было показано, что полисахариды PSK «Крестин» и PSP из траметеса разноцветного *Trametes versicolor in vitro* могут подавлять ВИЧ-1. Они обладают иммуностимулирующим эффектом, «Крестин» поддерживает клетки-киллеры иммунной системы, полисахаридно-белковый комплекс ингибирует прикрепление ВИЧ-1 gp120 к поверхностному CD4-рецептору и обратную транскриптазную активность ВИЧ и цитомегаловируса [Tochikura T.S., et al. // Biochem. Biophys. Res. Comm., 1987; Collins R.A., Ng T.B. // Life Science, 1997; Lorenzen K., Anke T. // Curr. Org. Chem., 1998; Stamets P. WA: MycoMedia Productions, 2002]. Белки велютин (velutin) и фламмулин (flammulin), выделенные из зимнего опенка *Flammulina velutipes*, оказывают цитотоксическое действие и инактивируют рибосомы. Велютин ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 [Wang H.X. and Ng T.B. // Life Sciens, 2001].

Некоторые тритерпены гриба *Ganoderma lucidum*, например, ганодериковая кислота В, проявляют активность против вируса иммунодефицита человека 1 типа в клеточной культуре МТ-4 [El-Mekawy S., et al. // Phytochemistry, 1998]. Свыше 130 тритерпеноидов, изолированных из плодовых тел, мицелия и спор *Ganoderma lucidum*, показали антивирусную активность в отношении вирусов иммунодефицита человека 1 типа, гепатита В, антиоксидантную, противоопухолевую, противовоспалительную, антимикробную активности и др. [29, 30]. Тритерпеноиды у грибов представлены в виде стероидов [Ourisson G. C., Grabbe P. // Actual. Sci et Industr., 1961].

Тритерпен инотодиол, который способен подавлять рост разных линий раковых клеток, впервые был выделен из *Inonotus obliquus*, а затем был обнаружен в плодовых телах *Fomitopsis pinicola* и *Phellinus igniarius*. Тритерпеновые соединения из *Mycena leaiana* (Berk) Sacc., *Ganoderma* spp. и вещества изопреноидной природы из *Hericium erinaceum* герицены А, В и С проявляли заметный цитостатический эффект. Трициклические сесквитерпены из *Omphalotus olearius* (D.C.: Fr.) Singer, иллидины М и S показали способность подавлять рост ряда линий раковых клеток, в том числе карциномы Эрлиха [31].

Сесквитерпеновые соединения широко распространены в природе, но в природных источниках содержатся в небольших количествах, играя очень важную роль в формировании запахов, в том числе и у базидиальных грибов [32]. Некоторые авторы считают, что значение терпеноидных соединений в медицине будет неуклонно возрастать. Так, глицеризиновая кислота являлась первым растительным веществом, включенным в число высокоактивных анти-ВИЧ-средств [33].

Из вешенки устричной *Pleurotus ostreatus* выделен убиквитинподобный гликопротеин, который ингибировал развитие вируса иммунодефицита человека [Wang H. X., Ng T. B. // Biochem Biophys Res Commun., 2000]. Аналогичные результаты получены с экстрактами *Grifola frondosa* [Nanba H., et al. // Mycoscience, 2000]. Эффективны против ВИЧ-1 препараты из чаги [Ichimura T. // Bioscience, Biotechnology, Biochemistry, 1998] и [34].

Известно применение экстракта из мицелиальной культуры гриба *Fuscoporia obliqua* (Ach. ex Pers.) Aoshima (= *Inonotus obliquus* (Ach. ex Pers.), выращенной на жидкой питательной среде, в качестве активного ингредиента, ингибирующего вирус иммунодефицита человека [35]. Однако данный экстракт обладает только профилактическим эффектом и имеет низкий терапевтический индекс.

Более эффективным является применение экстракта черной наружной части склероция гриба *F. obliqua* в качестве активного ингредиента, ингибирующего вирус иммунодефицита человека. Установлено, что *F. obliqua* регулирует путь ответа цитокинина и интерлейкина, имеет иммуномодулирующую активность, противовирусный эффект против вируса иммунодефицита человека [Ichimura T., et al. // Bioscience, Biotechnology, Biochemistry, 1998].

Из семи видов грибов *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Ganoderma applanatum*, *Phellinus igniarius*, *Fomes fomentarius*, испытанных учеными Белоруссии и Украины в отношении ВИЧ-1 на культуре клеток МТ-4, наибольшую активность проявлял меланин-глюкановый комплекс из чаги *I. obliquus*. Минимальная эффективная концентрация образцов колебалась в разных опытах от 0,4 до 10 мкг/мл [36]. Имеются также немногочисленные данные по оценке антивирусной активности меланинов. Выявили, что синтезированный из гетерополимеров, растворимый в воде меланин, который выпускают как коммерческий препарат (Sigma Chemical Co, США), может ингибировать репликацию вируса иммунодефицита человека в клеточной культуре в дозах от 0,2 до 10 мкг/мл [Method of inhibiting replication of HIV with water-soluble melanins: US Patent No: 5,057,325, 1991]. Водный экстракт из трутовика скошенного (чага) *I. obliquus* и меланин из чаги проявляют активность в отношении ВИЧ-1 [37, 38].

Повышение иммунитета является важным для ВИЧ-инфицированных людей. Одним из препаратов, повышающих иммунитет, является «Immune Assist 24/7», полученный из грибов [39].

Он изготовлен из нескольких видов грибов (*Agaricus blazei*, *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (= *Ophiocordyceps sinensis* (Berk.) G.H. Sung, J.M. Sung, Nywel-Jones & Spatafora), *Grifola frondosa*, *Coriolus versicolor* (L.) Quél. (= *Trametes versicolor* (L.) Lloyd), *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes*) и представляет по своей сути биологически активную добавку к пище. Оценивали влияние «Immune Assist 24/7», являющегося иммуномодулятором и противови-

русным средством натурального происхождения, на 8 ВИЧ-инфицированных пациентов в районной больнице Sunyani (Гана). Больным вводили по три таблетки 800 мг «Immune Assist 24/7» один раз в сутки (2,4 г/день), периферическую кровь для контроля CD4+ забирали в начале исследования, на 30-й день и 60 день. Установили, что «Immune Assist 24/7» можно использовать как единственное терапевтическое средство без дополнительных АРВ-препаратов. У всех пациентов значительно возросло количество CD4+ Т-лимфоцитов. Эти первоначальные результаты, по мнению авторов, являются многообещающими и указывают на потенциальную ценность дальнейших исследований этого средства на другие иммунные параметры и вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ортопоксвирусы

Семейство *Poxviridae* включает в себя большую группу вирусов, в том числе патогенных для человека: натуральной оспы (ВНО), оспы обезьян (ВОО), оспы коров, экстремелии и др.

Ликвидация натуральной оспы как заболевания является крупной победой здравоохранения. Вакцинация против натуральной оспы – один из самых масштабных проектов в истории медицины, но отрицательной стороной прекращения иммунизации является отсутствие у населения иммунитета к этому вирусу. В связи со значительным увеличением доли восприимчивого к оспе населения, вирус натуральной оспы все чаще рассматривают как возможный агент биотеррористических атак. До настоящего времени отсутствуют лекарственные препараты для лечения или профилактики натуральной оспы, поэтому поиск новых противовирусных средств против этого вируса и других ортопоксвирусов остается актуальной задачей. В мире проведены немногочисленные исследования по изучению противовирусных свойств базидиальных грибов в отношении ортопоксвирусов. В США несколько штаммов листовничного трутовика *Fomitopsis officinalis* были выделены в чистую культуру. Оценили ингибирующий эффект экстрактов из биомассы гриба на *Pox* вирусах в культуре клеток. Выявили, что один из штаммов *F. officinalis* I имел высокий антивирусный эффект против вируса оспы коров (*cowpox virus*), а другой штамм *F. officinalis* IV – против вируса осповакцины (*vaccinia virus*). Автор делает вывод, что данный гриб может обладать противовирусной активностью и в отношении других ортопоксвирусов [40].

Композиции из грибов родов *Fomitopsis*, *Piptoporus*, *Ganoderma*, как отмечают авторы патента [41], могут быть применены в профилактике и лечении против разных вирусов, включая *Pox* вирусы.

Впервые в России провели исследования на вирусе натуральной оспы, хранящейся в Коллекции ГНЦ ВБ «Вектор». Показано, что водные экстракты из базидиальных грибов *Inonotus obliquus*, *Fomitopsis officinalis* проявляют противовирусный эффект в отношении этого патогена, а также вируса осповакцины [42].

Дальнейшими исследованиями химических метаболитов из грибов (*F. officinalis*, *I. obliquus*), подавляющих репликацию ВНО, можно обнаружить соединения с разными механизмами действия, что является актуальным для разработки лечебных препаратов против натуральной оспы. Вероятно, образцы из исследованных видов грибов, показавшие противовирусные свойства в отношении двух резко отличающихся по патогенности вирусов из семейства *Poxviridae* (вируса натуральной оспы и вируса осповакцины), будут эффективны и против других ортопоксвирусов (вируса оспы обезьян, экстромелии, вируса оспы коров и др.).

Полиовирус

Полиовирус (*Poliovirus hominis*) – инфекционный агент, вызывающий полиомиелит у человека, относится к семейству *Picornaviridae*, группе энтеровирусов, куда входят также Коксаки и ЕСНО-вирусы. Существует в виде 3-х независимых типов (I, II и III), наиболее часто встречается 1-й тип.

В 2007 году исследовали противовирусную активность водных, этанольных экстрактов, а также полисахаридов из плодового тела *Agaricus brasiliensis* по отношению к полиовирусу типа 1. Испытанные вещества показали антивирусную активность, авторы выдвинули предположение, что активные компоненты действуют на начальной стадии репликации полиовируса [43].

При изучении противовирусной активности экстрактов из свежих плодовых тел 121 вида базидиальных грибов против вируса полиомиелита проявили активность 4 вида: *Clitocybe nebularis* (Batsch) P. Kumm. (1,0-5,0 мг/мл), *Lepista inversa* (Scop.) Pat. (= *Lepista flaccida* (Sowerby) Pat.) (1,0-4,5 мг/мл), *Mycenapora* (Pers.) P. Kumm. (1,25-1,75 мг/мл), *Lactarius torminosus* (Schaeff.) Gray (0,5-2,5 мг/мл). Эти же грибы показали активность против вируса везикулярного стоматита [Amoros M., et al. // Int. J. of Pharmacognosy, 1997].

Водорастворимые препараты из *Ganoderma applanatum* проявляют антивирусную активность против вируса везикулярного стоматита серотипа Indiana VSV (IND) [20].

Вирусы гепатита

Вирусы гепатита относят к разным таксонам, различающимися по биохимическим и молекулярным признакам, но их объединяет то, что они вызывают гепатиты у людей. Хронические заболевания печени, среди которых вирусные гепатиты В и С входят в число десяти основных причин смертности людей. В мире 170 млн. человек страдает гепатитом С и вдвое больше (350 млн.) болеют гепатитом В. Инфицировано же вирусом гепатита В около 2 миллиардов людей во всем мире. Вирус гепатита В (HBV) относят к *Hepadnaviridae*, семейству ДНК-вирусов, вызывающих заболевания печени у человека и животных.

Такие базидиомицеты, как кордицепс (*Cordyceps*), майтаке (*Grifola frondoza*) и шиитаке (*Lentinus edodes*), издавна применяли в восточной медицине для

лечения заболеваний печени. Однако число научных исследований антивирусной активности метаболитов базидиомицетов в отношении вируса гепатита пока весьма ограничено. Проведенные исследования позволяют наметить два возможных направления использования базидиомицетов в терапии гепатита. Во-первых, вещества, продуцируемые различными базидиомицетами, применяли в качестве адъювантов при вакцинации. Проблема в том, что ДНК-вакцина может индуцировать CD8(+) Т-клеточный ответ, но уровень ответа у большинства млекопитающих очень низок. В рамках этого направления было показано, что совместное введение мышам ДНК-вакцины против гепатита и экстракта шампиньона (*Agaricus blazei* Murill), обогащенного полисахаридами (в качестве адъюванта), существенно усиливает клеточный и гуморальный иммунный ответ [44]. В недавнем исследовании было установлено, что очищенные лектины вешенки (*Pleurotus ostreatus*) в качестве адъюванта (1 мкг/мл) также усиливают иммуногенность ДНК-вакцины против гепатита В [45]. В качестве адъюванта был исследован также синтетический бета-глюкан, олигосахарид, являющийся аналогом основной субъединицы лентинана, продуцируемого *Lentinus edodes*. Выявили, что бета-глюкан усиливает CTL and Th1 ответы, индуцированные введением ДНК-вакцины [46]. Таким образом, можно рассматривать лектины и полисахариды базидиомицетов в качестве перспективных адъювантов. Во-вторых, было проведено исследование противовирусной активности Д-фракции (полисахарида, растворимого в щелочи) *Grifola frondosa* в отношении вируса гепатита В *in vitro*. Выяснили, что Д-фракция ингибирует синтез ДНК вируса гепатита в культуре клеток HepG2 (ИД50 = 0,59 мг/мл). Авторы рекомендуют использовать Д-фракцию при лечении хронического гепатита в комбинации с человеческим интерфероном alpha-2b, так как при этом имеет место синергический эффект [47].

Есть данные, что более 130 тритерпеноидов, выделенных из плодовых тел, мицелия и спор трутовика лакированного (рейши) *Ganoderma lucidum*, показали антивирусную активность в отношении нескольких вирусов, в том числе и гепатита В [29, 38].

Спектр противовирусной активности базидиальных грибов

По данным из научной литературы, образцы из одних и тех же видов грибов могут проявлять противовирусную активность в отношении разных патогенов. Свыше 130 тритерпеноидов, выделенных из плодовых тел, мицелия и спор трутовика лакированного *Ganoderma lucidum*, показали противовирусную активность в отношении вирусов иммунодефицита человека 1 типа, гепатита В [29, 30]. Ганодермадиол, люцидадиол и аппланоксидиковая кислота были выделены из базидиомицета *Ganoderma pfeifferi*. Эти вещества проявляли активность в отношении ВИЧ-1, ВПГ-1 и вируса гриппа типа А [Mothana R. A. A., et al. // Fitoterapia, 2003].

Меланин, полученный из склероция чаги *Inonotus obliquus*, обладает противовирусной активностью в отношении нескольких вирусов: ВИЧ-1, ВПГ-2, ВГ, ВОВ, ВОО [38].

Противовирусным действием в отношении РНК-содержащего ВЗН и ДНК-содержащего ВПГ-2 обладали водные экстракты и полисахариды из грибов, относящихся к родам *Ganoderma* (*G. lucidum*), *Pleurotus* (*P. eryngii*, *P. djamor*, *P. ostreatus*, *P. pulmonarius*) и *Lentinus* (*L. edodes*) [12]. В связи с этим, авторы высказали предположение, что тип нуклеиновой кислоты вирусного агента не играет принципиальной роли в механизме антивирусного действия названных средств. Это показано и результатами анализа скрининга на противовирусный эффект водных экстрактов, полисахаридов и меланинов из базидиальных грибов, выделенных в культуру из природных местообитаний Сибири, проведенного в лабораториях ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» на разных патогенах (табл.1) [24, 48].

Таблица 1

Перспективные виды базидиальных грибов Сибири для разработки противовирусных препаратов

Наименование видов, штаммов грибов	ВПГ-2	ВЗН	ВИЧ-1	Вирусы гриппа		Ортопоксвирусы		
				(H5N1)	(H3N2)	ВНО	ВОВ	ВОО
<i>Daedaleopsis confragosa</i>	●	●		●	●			
<i>Fomes fomentarius</i>	●			●	●			
<i>Fomitopsis officinalis</i>				●	●	●	●	
<i>Ganoderma applanatum</i>	●		●	●		●		
<i>Inonotus obliquus</i>	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Laetiporus sulphureus</i>	●	●		●	●			
<i>Phallus impudicus</i>	●			●	●			
<i>Pleurotus ostreatus</i>	●	●	●	●				
<i>Pleurotus pulmonarius</i>	●	●	●	●	●			
<i>Trametes versicolor</i>	●	●	●	●	●			

Примечание: точки – отмечен противовирусный эффект, пустые клетки – исследования не проводили

Образцы из представленных в таблице 1 видов базидиальных грибов проявляли противовирусный эффект в отношении трех и более патогенных вирусов, из них самый широкий спектр противовирусной активности – образцы из чаги *Inonotus obliquus*, подавляя в клеточных культурах все исследуемые в работе вирусы.

Корреляция противоопухолевой и противовирусной активностей базидиальных грибов

После установления противоопухолевых свойств водных экстрактов и полисахаридов из базидиальных грибов, стали появляться сведения о противовирусной активности тех же препаратов [Tochikura T.S. // Med. Microbiol. Immunol., 1988; Collins R.A., Ng T. B. // Life Science, 1997; Wasser S.P., Weis A.L. // Int. J. Med. Mush.,

1999]. Относительно недавно вышла обзорная статья, в которой проанализировали литературные данные о биологической активности полисахаридов, выделенных из культуральной жидкости, мицелия и плодовых тел базидиальных грибов [1]. Из четырнадцати представленных видов у восьми отмечали противоопухолевый и одновременно – противовирусный эффект. О корреляции свидетельствуют также данные анализа результатов противовирусной активности образцов из плодовых тел и мицелия сибирских видов базидиальных грибов и противоопухолевой способности образцов (водных экстрактов, полисахаридов, гликопротеинов, меланинов) из этих же видов (табл. 2).

Таблица 2

Корреляция противовирусной и противоопухолевой активностей образцов из базидиальных грибов

Название гриба	Противовирусная активность	Противоопухолевая активность
<i>Coprinus comatus</i>	ВОВ, ВОМ, ВПГ-2 типа [49]	Саркома 180 [50]
<i>Daedaleopsis confragosa</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Саркома-180, лимфоцитарная лейкемия [Ohtsuka S. et al., 1973; 52; 53] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Fomes fomentarius</i>	ВГ H5N1 [48, 51] ВПГ [48]	Рак желудка, матки [Денисова Н.П., 1998; 20, 50, 53, 55]. Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Fomitopsis officinalis</i>	ВОВ, ВНО [41, 48] ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Асцитная карцинома Эрлиха [58] Цитотоксичен к Нер-2 [54, 57]
<i>Ganoderma applanatum</i>	ВИЧ-1 [34, 59] ВНО [42, 48] ВГ H5N1, (H1N1)pdm09 [25-27, 48, 51, 60]	Рак пищевода [Денисова Н.П., 1998] Саркома-180 [Chairul J.C., 1991; Chairul S.M., 1994; 55, 61-64] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Inonotus obliquus</i>	ВИЧ-1 [34, 37, 38, 59] ВГ H5N1, (H1N1) pdm09 [25-27, 51, 60, 67] ВОВ, ВНО [42] ВПГ-2 [38, 48]	Рак губы, кожи, желудка, легких, пищевода, прямой кишки [Мартынова Е.Я., 1959; Kahlos K. et al., 1987; Molitoris H.P., 1994; Денисова Н.П., 1998; 61, 65, 66]. Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Ischnoderma benzoinum</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Laetiporus sulphureus</i>	ВИЧ-1 [59] ВГ H5N1, (H1N1) pdm09 [25-27, 51, 60]	Цитостатическое действие [68] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Lenzites betulina</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Противоопухолевая активность [Ikegawa T. et al., 1968; Ohtsuka S. et al, 1973; 53, 64].
<i>Lycoperdon perlatum</i>	ВГ H5N1, H3N2, H1N1 [51, 69]	Цитотоксичен к Нер-2, HeLa, MCF-7 [54, 57]
<i>Phallus impudicus</i>	ВОВ, ВОМ, ВПГ-2 [49] ВГ H5N1 [23, 51] ВГ H3N2 [23] ВПГ-2 [48]	Рак молочной железы и опухоли других локализаций [Денисова Н.П., 1998] Карцинома Льюиса [71]
<i>Piptoporus betulinus</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Рак прямой кишки и желудка, саркома-180, асцитная карцинома Эрлиха [Ohtsuka S. et al., 1973; Денисова Н.П., 1998; 55] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Pleurotus ostreatus</i>	ВИЧ-1 [48, 59] ВЗН, ВПГ-2 [12, 48] ВГ H5N1 [25, 26]	Гепатома, Саркома-180, Меланома В-16 [55; 64] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Pleurotus pulmonarius</i>	ВИЧ-1 [48] ВГ H5N1, (H1N1)v [25-27, 51] ВЗН [12], ВПГ [48]	Асцитная карцинома Эрлиха [Jose N.? et al., 2002; 61, 72] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Trametes gibbosa</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Саркома-180, асцитная карцинома Эрлиха [Ohtsuka S. et al., 1973; 72, 73] Цитотоксичен к Нер-2, HeLa, MCF-7 [54, 57]
<i>Trametes versicolor</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Рак желудка, легких, прямой кишки и простаты, подавление роста Саркомы 180, Р388 лейкемии и асцитной карциномы Эрлиха [Lorenzen K., Anke T., 1998; 61, 64] Цитотоксичен к Нер-2 [54, 57]

Примечания: ВГ – вирус гриппа (H5N1, H3N2, (H1N1)pdm09 – субтипы вируса гриппа А); ВЗН – вирус Западного Нила; ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека 1 типа; ВНО – вирус натуральной оспы; ВОВ – вирус осповакцины; ВОМ – вирус оспы мышей; ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа.

Согласно приведенным данным, существуют единые механизмы действия биологически активных соединений из грибов на клетки и вирусы, которые позволяют прогнозировать обнаружение новых противоопухолевых веществ, обладающих в то же время эффективностью в отношении вирусов, патогенных для человека.

Роль препаратов из базидиальных грибов возрастает в профилактике опухолевых процессов, которые могут запускаться в организме человека при воздействии вирусов. Показано, что 15-20% новообразований у человека имеют вирусное происхождение [74]. Опасность также представляют респираторные вирусные инфекции, в том числе вирусы гриппа, которые могут послужить пусковым механизмом для возникновения опухолевых процессов. Это подтверждено исследованиями, проведенными в НИИ гриппа (Санкт-Петербург) [75]. Разными дозами двух штаммов вируса гриппа A/Brisbane/10/07(H3N2) и A/C.-Петербург/56/09(H1N1v) были инфицированы восемь клеточных линий человека: ECV-304, T-98G, A-172, RD, CaCo-2, HeLa, L-41 и ФЛЭЧ. При инфицировании культур высокими дозами вируса в клетках наблюдали апоптоз. После заражения низкими дозами в двух клеточных линиях-ECV-304 (эндотелий) и T-98G (глиобластома) отмечали усиление пролиферации клеток, которое не сопровождалось индукцией апоптоза. С помощью метода флуоресцирующих антител и полимеразной цепной реакции было показано, что в клетках линии ECV-304, зараженных низкими дозами вируса A/Brisbane/10/07(H3N2), на протяжении трех пассажей сохранялась латентная вирусная инфекция (в клетках был выявлен нуклеопротеин вируса и вирусная РНК). В эксперименте показано, что противовирусные препараты рибавирин, ремантадин и триазавирин снижали пролиферацию перевиваемых клеток эндотелия, стимулированную низкими дозами вируса. И, хотя авторы данного исследования обсуждают вопрос о возможной связи инфицирования вирусами гриппа клеток эндотелия и нейроглии больных с развитием у них впоследствии сердечно-сосудистых патологий и заболеваний нервной системы, по этим данным можно свидетельствовать также о значении вирусов гриппа в развитии у человека опухолевых процессов.

Препараты из базидиальных грибов могут служить средствами профилактики не только от вирусных инфекций, но, возможно, и от некоторых форм рака, которые вызываются вирусами.

Возможные механизмы противоопухолевого и противовирусного действия соединений из базидиальных грибов

В большинстве рассуждений о механизмах противоопухолевого и противовирусного действий лек. средств из грибов отмечают, что эти действия явля-

ются опосредованными, через повышение иммунитета, поскольку грибы оказывают иммуномодулирующий эффект. Но есть предположение, что механизм противовирусной активности полисахаридов грибов может быть связан с предотвращением адсорбции вируса на клетках, с блокированием вирусных ферментов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, повышением клеточного иммунитета [1]. Так, экстракт шиитаке *Lentinus edodes* в концентрации 0,3 мг/мл полностью блокировал высвобождение вирионов ВПГ-1 из клеток Vero при инфекционном титре вируса $2,0 \cdot 10^4$ БОЕ/мл [76]. Авторы предполагают, что действующие вещества экстракта гриба *Lentinus edodes* оказывают влияние на сам вирус или на механизмы клетки, вовлеченные в репликацию вируса, что приводит к формированию дефектных вирусных частиц, не способных к выходу из клетки-хозяина.

В отчете Point Institute (USA) [77] приведены данные о проявлении, кроме иммуномодулирующего, прямого действия некоторых активных компонентов грибов на патогенные вирусы.

Тритерпены трутовика лакированного *Ganoderma lucidum* действуют в качестве противовирусных агентов против вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) и вируса гриппа типа А. Экстракт из мицелия *Kuehneromyces mutabilis* (Schaeff.) Singer & AHSm и фенольные соединения из *Inonotus hispidus* (Bull., Fr), проявили противовирусную активность в отношении вирусов гриппа типов А и В. Водорастворимые лигнины из культивированного мицелия чаги и шиитаке в культуральной среде ингибировали протеазу ВИЧ и предотвращали ВИЧ-индуцированные дегенеративные изменения в клетках. Протеинсодержащие полисахариды из *Trametes versicolor* также оказывали противовирусное действие на ВИЧ и цитомегаловирус в клеточных культурах.

Согласно данным, приведенным в этом обзоре, экстракты грибов могут оказывать и прямое противоопухолевое действие. Противоопухолевое действие этилацетата из экстракта плодовых тел трутового гриба *Phellinus rimosus* (Berk.) в дозе 50 мг/кг^{-1} 1 раз в день (внутрибрюшинно) было сравнимо с активностью цисплатина (4 мг/кг^{-1} 1 раз в день, внутрибрюшинно) в моделях опухолей у мышей. Ганодериковые кислоты А и С из *G. lucidum* являются ингибиторами фарнезил трансферазы – фермента, который участвует в Ras-зависимой клеточной трансформации. Ингибиторы этого фермента представляют собой потенциальную терапевтическую стратегию для лечения рака. Полисахариды из бразильского гриба *A. blazei* Murill проявили анти-ангиогенную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире возрастает негативная роль вирусных инфекций, все более остро встает вопрос о разработке новых противовирусных препаратов.

По данным анализа научных работ российских

и зарубежных ученых по изучению противовирусной активности водных экстрактов и биологически активных соединений из базидиальных грибов в отношении ряда вирусов, патогенных для человека – герпеса, гриппа, иммунодефицита, Западного Нила, полиомиелита, ортопоксвирусов (осповакцины, натуральной оспы), выявили, что многие виды базидиальных грибов и разные классы биологически активных соединений, полученные из них, способны при низкой токсичности эффективно ингибировать развитие вирусов в клетках и организмах животных. К основным биологически активным соединениям

базидиомицетов, проявляющим противовирусный эффект, относят полисахариды, белки, гликопротеины, меланины, тритерпены. Наблюдали корреляцию противоопухолевой и противовирусной активностей базидиальных грибов, что позволит разрабатывать лекарственные средства комплексного действия.

Роль таких средств из базидиальных грибов возрастает в профилактике и лечении вирусных инфекций, а также, возможно, в предотвращении опухолевых процессов, которые могут «запускаться» в организме человека при воздействии вирусов.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Полищук О.М., Коваленко О.Г. Біологічна активність глікополімерів базидіальних грибів // *Biopolymers and Cells*. – 2009. – №25 (3). – P. 181-193.
2. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world // *Herpes*. – 2004. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. 24A-35A.
3. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries // *Herpes*. – 2004. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. 2A-23A.
4. Джонс Ш., Каннингэме А. Вакцинопрофилактика генитального и неонатального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса // Инфекции, передаваемые половым путём. – 2004. – № 1. – С. 46-49.
5. Liu J., Yang F., Ye L.-B., et al. Possible mode of action of antiherpetic activities of a proteoglycan isolated from the mycelia of *Ganoderma lucidum* in vitro // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2004. – Vol. 95. – P. 265-272.
6. Cardozo F.T., Camellini C.M., Mascarello A., et al. Antiherpetic activity of a sulfated polysaccharide from *Agaricus brasiliensis* mycelia // *Antiviral Research*. – 2011. – Vol. 92, №1. – P. 108-114.
7. Pirano F.F. The Development of the Antiviral Drug RC 28 from *Rozites caperata* (Pers.: Fr.) P. Karst. (Agaricomycetidae) // *International Journal of Medicinal Mushrooms*. – 2005. – Vol. 7. – P. 356.
8. Gong M., Piraino F., Yan N., et al. Purification, partial characterization and molecular cloning of the novel antiviral protein RC28 // *Peptides*. – 2009. Vol. 30, № 4. – P. 654-659.
9. Gu C.Q., Li J.W., Chao F., et al. Isolation, identification and function of a novel anti-HSV-1 protein from *Grifola frondosa* // *Antiviral Research*. – 2007. – Vol. 75, №3. – P. 250-257.
10. Квачева З.Б., Капич А.Н., Вотяков В.И., Николаева С.Н. Противовирусная активность экстрактов мицелия базидиального гриба *Laetiporus sulphureus* // *Успехи медицинской микологии*. – 2005. – Т.5. – С. 271-273.
11. Капич А.Н., Гвоздкова Т.С., Квачева З.Б. и др. Антиоксидантные, радиозащитные и противовирусные свойства экстрактов мицелия гриба *Laetiporus sulphureus* // *Успехи медицинской микологии*. Материалы второго Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная Академия Микологии, 2004. – Т. 3. – С. 146-148.
12. Разумов И.А., Косогова Т.А., Казачинская Е.И. и др. Противовирусная активность водных экстрактов и полисахаридных фракций, полученных из мицелия и плодовых тел высших грибов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2010. – № 55(9-10). – С. 14-18.
13. Теплякова Т.В., Псурцева Н.В., Косогова Т.А. и др. Противовирусная активность базидиальных грибов Горного Алтая // Тезисы IX Международной науч.-практ. конференции «Проблемы ботаники Южной Сибири и Монголии» (г. Барнаул – 25-28 октября 2010 г.). – Барнаул: АРТИКА, 2010. – С. 245-246.
14. Teplyakova T.V., Psurtseva N.V., Kosogova T.A., et al. Antiviral activity of polypore mushrooms (higher basidiomycetes) from Altai mountains (Russia) // *Int. J. for Med. Mushrooms*. – 2012. – Vol. 14, I. 1. – P. 37-45.
15. Wang S., Welte T., Fang H., et al. Oral administration of active hexose correlated compound enhances host resistance to West Nile encephalitis in mice // *The J. of Nutrition*. – 2009. – 139. – № 3. – P. 598-602.
16. Программа исследований ВОЗ по гриппу с позиции общественного здравоохранения, 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/influenza/resources/research/2010_11_15_global_influenza_research_agenda_version_01_ru.pdf (Дата обращения: 23.03.2014).
17. Kamps B.S., Reyes-Teran G. Influenza 2006. In: Kamps B.S., Hoffman C., Preiser W., editors. *Influenza report 2006*. Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla: Flying publisher. - 2006. - P. 17-47. Available from: <http://www.InfluenzaReport.com>.
18. Ritz B.W., Nogusa S., Ackerman E.A., Gardner E.M. Supplementation with active hexose correlated compound increases the innate immune response of young mice to primary influenza infection // *The Journal of Nutrition*. – 2006. – Vol. 136. – № 11. – P. 2868-2873.
19. Nogusa S., Gerbino J., Ritz B. W. Low-dose supplementation with active hexose correlated compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice // *Nutrition Research*. – 2009. – Vol. 29. – № 2. – P. 139-143.
20. Zjawiony J. K. Biologically Active Compounds from Aphylophorales (Polypore) Fungi // *J. Nat. Prod.* – 2004. – Vol. 67. – № 2. – P. 300-310.
21. Niedermeyer T., Lindequist U., Mentel R., et al. Antiviral Terpenoid Constituents of *Ganoderma pfeifferi* // *Journal of Natural Product*. – 2005. – Vol. 68. – P. 1728-1731.
22. Бабаянц О.В., Бушулян М.А., Залогина М.А. *Phallus impudicus* L.: Pers. – перспективы использования в медицине // *Успехи медицинской микологии* М., 2006. – Т. 7. – С. 240-242.
23. Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Мазуркова Н.А. и др. Ингибитор репродукции вируса гриппа А на основе экстракта базидиального гриба *Phallus impudicus*: пат. 2475529 С2 Рос. Федерация. № 2011109550/10; заявл. 14.03.2011; опубл.

- 20.09.2012, Бюл. № 26. – 7 с.
24. Косогова Т.А. Штаммы базидиальных грибов юга Западной Сибири – перспективные продуценты биологически активных компонентов: дисс. ... канд. биол. наук, 03.01.06. Кольцово, 2013. – 172 с.
 25. Кабанов А.С., Шишкина Л.Н., Теплякова Т.В. и др. Изучение противовирусной эффективности экстрактов, выделенных из базидиальных грибов, в отношении вируса гриппа птиц // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – №2. – С. 185-186.
 26. Кабанов А.С., Шишкина Л.Н., Теплякова Т.В. и др. Изучение противовирусной эффективности экстрактов, выделенных из базидиальных грибов, в отношении вируса гриппа птиц // Достижения современной биотехнологии. Сборник научных трудов под ред. И.Г. Дроздова. – 2008. – С. 111-119.
 27. Кабанов А.С., Косогова Т.А., Шишкина Л.Н. и др. Изучение противовирусной активности экстрактов, выделенных из базидиальных грибов, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов вируса гриппа разных субтипов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011. – № 1. – С. 40-43.
 28. Mlinaric A., Kas J., Pohleven F. Screening of selected wood-damaging fungi for the HIV-1 reverse transcriptase inhibitors // Acta Pharmacology. – 2005. – Vol. 55. – P. 69-79.
 29. Yang M., Wang X., Guan S., et al. Analysis of Triterpenoids in *Ganoderma lucidum* Using Liquid Chromatography Coupled with Electrospray Ionization Mass Spectrometry // American Society for Mass Spectrometry. – 2007. – Vol. 18. – P. 927-939.
 30. Ko H.N., Hung S.F., Wang J.P., Lin C.N. Antiinflammatory triterpenoids and steroids from *Ganoderma lucidum* and *G. tsugae* // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69. – № 1. – P. 234-239.
 31. Соломко Э.Ф. Пищевая ценность и лекарственные свойства культивируемых базидиальных макромицетов // Биологические особенности лекарственных макромицетов в культуре: Сборник научных трудов в двух томах. Т. 1 / Под ред. чл.-кор. НАН Украины С.П. Вассера. Киев: Альтерпрес, 2011. – С. 5-82.
 32. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. Новосибирск. Издательско-полиграфическое предприятие «Офсет», 2008. – С. 172-177.
 33. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Лекарства из растительных веществ. Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Новосиб. ин-т орган. химии им. Н. Н. Ворожцова. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2010. – 215 с.
 34. Гашникова Н.М., Теплякова Т.В., Проняева Т.Р. и др. Результаты исследований по выявлению анти-ВИЧ активности экстрактов из высших базидиальных грибов // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2009. – № 2. – С. 170-171.
 35. Methods for inhibiting pain: US Patent Application No: 2004/0105,859. Publication date **Jun 3, 2004**. Filing date **Dec 15, 2003**. Serial no 10/416,257.
 36. Рытик П.Г., Горовой Л.Ф., Кучеров И.И. и др. Антитретровирусная активность некоторых видов высших базидиальных грибов // Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье». – 2007. – Т. 11. – № 1. – С. 59-61.
 37. Теплякова Т.В., Гашникова Н.М., Пучкова Л.И., и др. Ингибитор репродукции вируса иммунодефицита человека 1 типа: пат. 2375073 С1 Рос. Федерация. № 2008124179/15; заявл. 11.06.2008; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 34. – 14 с.
 38. Теплякова Т.В., Пучкова Л.И., Косогова Т.А. и др. Противовирусное средство на основе меланина: пат. 2480227 С2 Рос. Федерация. № 2011127305/15; заявл. 01.07.2011; опубл. 27.04.2013, Бюл. № 12. – 11 с.
 39. Adotey G., Quarcoo A., Holliday J.C., et al. Effect of immunomodulating and antiviral agent of medicinal mushrooms (immune assist 24/7) on CD4+ T-lymphocyte counts of HIV-infected patients // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2011. – Vol. 13. – № 2. – P. 109-113.
 40. Stamets P. Antipox Properties of *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bond. and Singer (Agaricon) from the Pacific Northwest of North America // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2005. – Vol. 7. – P. 495-506.
 41. Antiviral activity from medicinal mushrooms: US 20060171958. Publication Number: 20060171958, Publication Date: 2006-08-03.
 42. Теплякова Т.В., Булычев А.Е., Косогова Т.А. и др. Противовирусная активность экстрактов из базидиальных грибов в отношении ортопоксвирусов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. – Вып. 3 (113). – С. 99-101.
 43. Faccin L.C., Benati F., Rincão V.P., et al. Antiviral activity of aqueous and ethanol extracts and of an isolated polysaccharide from *Agaricus brasiliensis* against poliovirus type 1 // Letters in Applied Microbiology. – 2007. – Vol. 45. – P. 24-28.
 44. Chen L., Shao H.J., Su Y.B. Coimmunization of *Agaricus blazei* Murill extract with hepatitis B virus core protein through DNA vaccine enhances cellular and humoral immune responses // International Immunopharmacology. 2004. – Vol. 4. – P. 403-409.
 45. Gao W., Sun Y.A., Chen S.A., et al. Mushroom lectin enhanced immunogenicity of HBV DNA vaccine in C57BL/6 and HBsAg-transgenic mice // Vaccine. – 2013. – Vol. 18. – P. 2273-2280.
 46. Wang J., Dong S., Liu C., et al. β -Glucan Oligosaccharide Enhances CD8+ T Cells Immune Response Induced by a DNA Vaccine Encoding Hepatitis B Virus Core Antigen // J Biomed Biotechnol. – 2010. – P. 1-10.
 47. Gu C., Li J., Chao F. Inhibition of hepatitis B virus by D-fraction from *Grifola frondosa*: Synergistic effect of combination with interferon- α in HepG2 2.2.15 // Antiviral Research. – 2006. – Vol. 72. – P. 162-165.
 48. Косогова Т.А. Штаммы базидиальных грибов юга Западной Сибири – перспективные продуценты биологически активных компонентов: автореф. дисс. ... канд. биол. наук, 03.01.06. Кольцово, 2013. – 26 с.
 49. Костина Н.Е., Ибрагимовна Ж.Б., Проценко М.А. и др. Выделение, характеристика и противовирусные свойства биологически активных веществ из высших грибов Западной Сибири // Современные проблемы науки и образования. – № 3. – 2013. URL: www.science-education.ru/pdf/2013/3/288 (дата обращения: 05.02.2014).
 50. Jiang X.G., Lian M.X., Han Y., Lv S.M. Antitumor and immunomodulatory activity of a polysaccharide from fungus *Coprinus comatus* (Mull.:Fr.) Gray // Int. J. Biol. Macromol. – 2013. – № 58. – P. 349-353.
 51. Косогова Т.А., Макаревич Е.В., Бардашева А.В. и др. Перспективные культивируемые виды дикорастущих грибов юга Западной Сибири, проявляющие противовирусную активность в отношении вируса гриппа // Материалы VIII Международной конференции «Проблемы лесной фитопатологии и микологии»: сборник материалов VIII Международной конференции / Под редакцией В.Г. Стороженко, Б.П. Чуракова. – Ульяновск: УлГУ, 2012. – С. 326-331.
 52. Tomasi S., Lohezic-Le Devehat F., Sauleau P., et al. Cytotoxic activity of methanol extracts from Basidiomycetes mushrooms on murine cancer cell lines // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59. – № 4. – P. 290-293.

53. Das K. Diversity and conservation of wild mushrooms in Sikkim with special reference to Barsey Rhododendron Sanctuary // *NeBIO*. – 2010. – V. 1. – №2. – P. 1-13.
54. Телякова Т.В., Канаева О.И., Косогова Т.А. и др. Отбор продуцентов противоопухолевых соединений среди базидиальных грибов // *Наука и современность* – 2011: сборник материалов XII Международной научно-практической конференции: в 3-х частях. Часть 1 / Под общ. ред. С.С. Чернова. – Новосибирск: Издательство НГТУ, 2011. – С. 217-223.
55. Shamtshyan M., Konusova V., Maksimova Y., et al. Immunomodulating and anti-tumor action of extracts of several mushrooms // *Journal of Biotechnology*. – 2004. – Vol. 113. – P. 77-83.
56. Chena W., Zhao Z., Chena S.-F., Li Y.-Q. Optimization for the production of exopolysaccharide from *Fomes fomentarius* in submerged culture and its antitumor effect in vitro // *Bioresource Technology*. – Vol. 99, Issue 8. – 2008. – P. 3187-3194.
57. Трошкова Г.П., Костина Н.Е., Проценко М.А. и др. Противоопухолевое действие водных экстрактов высших базидиомицетов // *Труды XXI Международной конференции и дискуссионного научного клуба. Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Украина, Крым, Ялта-Гурзуф (5-15 июня 2013)*, 2013. – С. 183.
58. Ковалева Г.К. Биологические особенности и биохимический состав ксилотрофных базидиомицетов *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bond. et Sing., *Ganoderma applanatum* Pers.) Pat. и *Trametes versicolor* (L.: Fr.) Pilat: автореф. ... канд. дис. Москва. – 2009. – 23 с.
59. Гашикова Н.М., Косогова Т.А., Пучкова Л.И. и др. Противовирусная активность экстрактов из базидиальных грибов в отношении вируса иммунодефицита человека // *Наука и современность* – 2011: сборник материалов XII Международной научно-практической конференции: в 3-х частях. Часть 1 / Под общ. ред. С.С. Чернова. – Новосибирск: Издательство НГТУ, 2011. – С. 12-19.
60. Филиппова Е.И., Кабанов А.С., Скарнович М.О. и др. Экстракты базидиальных грибов подавляют репродукцию вируса гриппа птиц А(Н5N1) в экспериментах in vitro и in vivo // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/111-10250> (дата обращения: 04.10.2013).
61. Moradali M.-F., Mostafavi H., Ghods S., Hedjaroud G.-A. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macrofungi (macrofungi) // *International Immunopharmacology*. – 2007. – N 7. – P. 701-724.
62. Zhang M., Cui S.W., Cheung P.S.K. and Wang Q. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity // *Trends in Food Science & Technology*. – 2007. – № 18. – P. 4-19.
63. Jeong Y.-T., Yang B.-K., Jeong S.-H., et al. *Ganoderma applanatum*: A Promising Mushroom for Antitumor and Immunomodulating Activity // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22. – P. 614-619.
64. Ren L., Perera C., Nemat Y. Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review // *Food and function*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1118-1130.
65. Jiang J.H., Dou Y., Feng Y.J., et al. The anti-tumor activity and MDR reversal properties of constituents from *Inonotus obliquus* // *Mikologia i fitopatologia*. – 2007. – Vol. 41. – No. 5. – P. 455-460.
66. Song F.-Q., Liu Y., Kong X.-S., et al. Progress on Understanding Anticancer Mechanisms of the Medicinal Mushroom: *Inonotus obliquus* // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol 14. – № 3. – P. 1571-1578.
67. Телякова Т.В., Косогова Т.А., Ананько Г.Г. и др. Грибы – источник функциональных продуктов питания и лечебно-профилактических препаратов // *Пища. Экология. Качество: труды X международной научно-практической конференции (Краснообск, 1-3 июля 2013 г.)*. – Новосибирск, 2013. – С. 238-242.
68. Lear M.J. et al. Laetirobin from the Parasitic Growth of *Laetiporus sulphureus* on *Robinia pseudoacacia* // *J. Nat. Prod.* – 2009. – V. 72. – P. 1980-1987.
69. Макаревич Е.В., Ибрагимова Ж.Б., Косогова Т.А. и др. Иммуногенные и протективные свойства экстрактов высших грибов группы порядков Гастеромицеты в отношении вирусов гриппа А и В // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 4; URL: www.science-education.ru/104-6823 (дата обращения: 15.08.2012).
70. Petrova R.D., Reznick A.Z., Wasser S.P., et al. Fungal metabolites modulating NF-κB activity: An approach to cancer therapy and chemoprevention (Review) // *Oncology Reports*. – 2008. – Vol. 19. – P. 299-308.
71. Ajith T.A., Janardhanan K.K. Indian Medicinal Mushrooms as a Source of Antioxidant and Antitumor Agents // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2007. – Vol. 40. – P. 157-162.
72. Ren G., Liu X. Y., Zhu H. K. Evaluation of cytotoxic activities of some medicinal polypore fungi from China. *Fitoterapia*. – 2006. – Vol. 77. – № 5. – P. 408-410.
73. Yassin M., Wasser S. P., Mahajna J. Substances from the medicinal mushroom *Daedalea gibbosa* inhibit kinase activity of native and T315I mutated Bcr-Abl // *Int. J. Oncol.* – 2008. – Vol. 32. – № 6. – P. 1197-1204.
74. Гурцевич В.Э. Опухоли человека вирусного происхождения: механизмы их развития и профилактика // *Российский терапевтический журнал*. – 2008 – Т. 7. – № 1. – С. 8.
75. Смирнова Т.Д., Даниленко Д.М., Гудкова Т.М. и др. Влияние различных инфицирующих доз вирусов гриппа А на пролиферацию перевиваемых клеток человека // *Клеточные культуры. Информационный бюллетень*. Вып. 27. – СПб: Изд-во Политехнического ун-та. – 2011. – С. 3-12.
76. Sarkar S., Koqa J., Whitley R.J., Chatterjee S. Antiviral effect of the extract of culture medium of *Lentinus edodes* mycelia on the replication of herpes simplex virus 1 // *Antiviral Research*. – 1993. – Vol. 20. – I. 4. – P. 293-303.
77. Point Institute, Stevens Point, Wisconsin Technical Report. The Use of Mushroom-Derived Dietary Supplements as Immuno-modulating agents: An Overview of Evidence-Based Clinical Trials and the Mechanisms and Actions of Mushroom Constituents. February 2013. – P. 2-15. – www.pointinstitute.org.

Поступила в редакцию журнала 10.03.14

Рецензент: С.И. Бажан

