

УДК 615.281.8:582.28+578.832.1

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ ГРИППА НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГРИБОВ (ОБЗОР)

© 2020 г. Т. В. Теплякова^{1, *}, Т. Н. Ильичева^{1, 2}, Н. А. Маркович^{1, **}

¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор” Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Кольцово Новосибирской области, 630559 Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: teplyakova@vector.nsc.ru

**e-mail: namark@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.12.2019 г.

После доработки 15.04.2020 г.

Принята к публикации 22.04.2020 г.

Рассмотрены российские и международные публикации, посвященные противовирусной активности лекарственных грибов в отношении гриппа, исследуемых на культуре клеток, моделях животных, наличию ингибиторов сиалидазы (нейраминидазы) и РНК-полимеразы вируса гриппа. Описана активность против гриппа как водных экстрактов высших грибов, так и присутствующих в них полисахаридов, пептидогликанов, белков, меланина, полифенолов и терпеноидов. Отмечена необходимость дальнейших исследований механизмов противовирусного действия этих компонентов лекарственных грибов, как растущих в природных условиях, так и культивируемых твердофазным или глубинным способами в лабораторных и заводских условиях, для создания лекарственных препаратов на их основе.

Ключевые слова: лекарственные грибы, *Basidiomycota*, вирус гриппа, нейраминидаза, сиалидаза, РНК-полимераза, ингибирование, полисахариды, меланин, терпеноиды, полифенолы, культивирование

DOI: 10.31857/S0555109920050141

Наиболее эффективными подходами к профилактике и борьбе с гриппом являются вакцинация и противовирусная терапия. В настоящее время грипп можно эффективно лечить с помощью противовирусных препаратов, действие которых направлено против белков вируса гриппа (ВГ) или на повышение защитных сил организма [1].

В течение сезона гриппа 2018–2019 гг. в США были рекомендованы к применению против ВГ типов А и В три ингибитора вирусной нейраминидазы (NA): пероральный осельтамивир фосфат (Tamiflu®), аэрозольный препарат занамивир (Relenza®) и внутривенный перамивир (Rapivab®). Четвертый препарат, пероральный балоксавир (Xofluza®) – ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы, который препятствует транскрипции вирусной РНК и блокирует репликацию вируса (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>). В России в дополнение к ингибиторам NA широкое распространение получил арбидол.

Поскольку устойчивость к существующим противовирусным препаратам растет, необходи-

мым становится поиск новых ингибиторов, действующих на другие белки и ферменты, присутствующие в ВГ. В связи с этим рассматриваются новые противовирусные стратегии, которые направлены на гемагглютинин [2], РНК-полимеразу [3–5], NA [6, 7], нуклеопротеин [8] и неструктурный белок 1 [9, 10]. Перспективны также средства против гриппа, которые регулируют клеточный метаболизм, а также сигнальные пути и противовирусный ответ хозяина [11]. Однако не рекомендуется применение ингибиторов ионного канала M2, амантадина и римантадина, поскольку ВГ типа А обладает к ним лекарственной устойчивостью, а на ВГ типа В они не действуют [12].

Разработка противовирусных препаратов значительно отстает от срока разработки антибиотиков. Основная причина заключается в том, что вирусы используют большинство метаболических процессов и клеточных структур инфицированной клетки-хозяина для репликации, следовательно, затруднено нацеливание на вирус без вреда организму-хозяину (Drugs.com, Medicinenet.com).

К перспективным источникам получения лекарственных препаратов относятся высшие грибы. Класс высших грибов включает свыше 15 тыс. видов, из которых более 200 видов используют в традиционной медицине Китая, Кореи, Японии и других юго-восточных стран [13].

Лекарственные грибы в основном относят к отделу Basidiomycota, классу Agaricomycetes, порядку Agaricales (Агариковые), *Hymenochaetales* (Гименохетовые), *Phallales* (Веселковые) и *Polyporales* (Полипоровые). В настоящем обзоре будет рассмотрена активность против ВГ 39 видов лекарственных грибов, как растущих в природных условиях, так и культивируемых твердофазным или глубинным способами. Ниже приведены род и вид согласно цитируемым в списке литературы работам: *Agrocybe aegerita* = *Agrocybe cylindracea* (DC.) Gillet (агроцибе (полевка) цилиндрическая); *Auriporia aurea* (Peck) Ryvarden (пория кокосовидная); *Cordyceps militaris* (Linn) Link (кордицепс военный); *Cryptoporus volvatus* (Peck) Shear; *Daedaleopsis confragosa* (Bolton) J. Schröt (дедалеопсис шершавый); *Datronia mollis* (Sommerf.) Donk (датрония мягкая); *Flammulina velutipes* (Curtis) Singer (зимний опенок); *Fomes fomentarius* (L.) Fr. (трутовик настоящий); *Fomitopsis officinalis* (Vill.) Bondartsev and Singer (трутовик листовнический); *Fomitopsis pinicola* (Sw.) P. Karst. (трутовик окаймленный); *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat. (трутовик плоский); *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr) P. Karst. (трутовик лакированный (рейши)); *Ganoderma pfeifferi* Bres. (ганодерма Пфейффера); *Glaziella splendens*; *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray (грифола курчавая); *Inonotus hispidus* (Bull.) P. Karst. (трутовик щетинистоволосый); *Inonotus obliquus* (Ach. ex Pers.) Pilát (трутовик скошенный, чага); *Ischnoderma benzoinum* (Wahlenb.) P. Karst. (трутовик смолистый); *Kuehneromyces mutabilis* (Schaeff.) Singer and A.H.Sm. (опенок летний); *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murrill (трутовик серно-желтый); *Laricifomes officinalis* (Batsch) Kotl. and Pouzar (трутовик лекарственный (лиственничная губка)); *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler (шиитаке); *Lenzites betulina* (L.) Fr. (ленцитес березовый); *Lyophyllum shimeji* (Kawam.) Hongo (лиофиллум симедзи); *Phallus impudicus* L. (веселка обыкновенная); *Phellinus baumii* Pilát; *Phellinus igniarius* (L.) Qué. (трутовик ложный); *Phellinus linteus* (Berkeley and M. A. Curtis) Teng (PL) (феллинус льняной); *Phellinus robustus* (P. Karst.) Bourdot and Galzin (трутовик ложный дубовый); *Pleurotus eryngii* (DC.) Gillet (вешенка королевская); *Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm. (вешенка устричная (обыкновенная)); *Pleurotus pulmonarius* (Fr.) Qué. (вешенка легочная); *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fries (трутовик зонтичный); *Poria cocos* (Schw.) Wolf (пория кокосовидная); *Rozites caperata*

(Pers.: Fr.) P. Karst. (колпак кольчатый); *Schizophyllum commune* Fr. (щелелистник обыкновенный); *Trametes gibbosa* (Pers.) Fr. (траметес горбатый); *Trametes pubescens* (Schumach.) Pilát (траметес опушенный) и *Trametes versicolor* (L.) Lloyd. (траметес разноцветный).

Прямая противовирусная активность экстрактов высших грибов. Был проведен скрининг экстрактов из мицелия высших грибов на подавление ВГ на культуре клеток почки собаки Madin-Darby (MDCK) и лабораторных животных. Водные экстракты из культивируемого мицелия *A. aurea*, *F. velutipes*, *F. fomentarius*, *G. lucidum*, *L. edodes*, *L. shimeji*, *P. eryngii*, *P. ostreatus*, *S. commune* и *T. versicolor* ингибировали вирус А/Н1N1 в клетках MDCK с различной эффективностью [14].

В ГНЦ ВБ “Вектор” Роспотребнадзора (Россия) изучали на клетках MDCK противовирусную активность водных экстрактов культивируемого мицелия 13 видов грибов и обнаружили, что *D. confragosa*, *D. mollis*, *F. officinalis*, *I. benzoinum*, *L. officinalis*, *L. betulina*, *T. gibbosa* и *T. versicolor* оказались перспективными для создания препаратов против ВГ субтипов А/Н5N1 и А/Н3N2 [15–18].

Более детальное изучение действия веселки обыкновенной *Ph. impudicus* по отношению к ВГ субтипа А/Н5N1 показало, что водные экстракты из плодовых тел и культивированного мицелия подавляли репликацию вируса в клетках MDCK на 5.20 ± 1.50 и 4.45 ± 1.60 lg соответственно [19].

Наиболее активными в отношении ВГ птиц были образцы водных экстрактов из плодовых тел трутовика плоского *G. applanatum*, индекс нейтрализации (IN) в отношении субтипа Н5N1 составил 5.00 ± 0.15 lg; трутовика серно-желтого *L. sulphureus* – А/Н5N1 – 5.00 ± 1.67 lg и А/Н3N2 – 6.16 ± 0.14 lg; склероция чаги *I. obliquus* – IN для субтипа Н5N1 составил 4.7 ± 1.2 lg; вешенки легкой *P. pulmonarius* по отношению к Н5N1 – 6.06 ± 0.18 lg и Н3N2 – 5.73 ± 0.14 lg [20–22].

Водные экстракты из высших базидиомицетов *G. applanatum*, *I. obliquus* и *L. sulphureus* оказались малотоксичны для культуры клеток MDCK и лабораторных животных и подавляли размножение пандемического ВГ А/Moscow/226/2009(Н1N1)pdm09 в культуре клеток MDCK сравнимо с эффектом референс-препарата Тамифлю® (2.6 – 3.2 и 2.9 lg соответственно). Через 4 сут после инфицирования мышей ВГ его концентрация в гомогенатах легких у животных, получавших экстракты высших базидиомицетов *I. obliquus* и *L. sulphureus*, была достоверно ниже контроля на 1.83 и 2.00 lg соответственно (суточная доза экстрактов составляла 273.0 и 129.0 мкг/г массы мышцы соответственно). Для мышей, получавших Тамифлю®, снижение содержания вируса по сравнению с контролем

составило 2.16 lg [23]. Экстракт *C. volvatus* подавлял репликацию ВГ типа А субтипов А/Н1N1 и А/Н3N2 *in vivo* и *in vitro* [24]. Противовирусную активность по отношению к ВГ типов А и В проявляли также экстракты плодовых тел и мицелия *I. hispidus* [25–27].

Водный экстракт *Ph. igniarius* был эффективен против ВГ типов А и В, включая пандемический А/Н1N1 2009 года и А/Н3N2 человека, А/Н9N2 птиц, а также вирусы А/Н1N1, устойчивые к осельтамивиру. Вирусологические анализы показали, что этот экстракт может влиять на одно или несколько ранних событий в цикле репликации ВГ, включая прикрепление вируса к клетке-мишени [28].

Введенный перорально водный экстракт культивируемого твердофазным способом мицелия *L. edodes* ингибирует такие этапы входа вируса, как прикрепление и раздевание до репликации и транскрипции вирусного генома у мышей [29].

Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа из лекарственных грибов. Одним из подходов, препятствующих распространению ВГ, является ингибирование вирусной нейраминидазы (NA, сиалидазы, КФ 3.2.1.18). Этот фермент расщепляет α -2 \rightarrow 3-, α -2 \rightarrow 6-, α -2 \rightarrow 8-кетозидные связи концевой сиаловой кислоты с галактозой в олигосахаридах, гликопротеинах, гликолипидах. В результате вновь образованные вирусные частицы не прикрепляются к зараженной ранее клетке, а распространяются по межклеточному пространству к здоровым клеткам. Поэтому вирусные NA являются привлекательными терапевтическими мишенями для предотвращения дальнейшего распространения инфекции гриппа. По сравнению с блокаторами ионных каналов, которые были первыми одобренными противогриппозными препаратами, ингибиторы NA хорошо переносятся и активны как по отношению к ВГ типа А, так и ВГ типа В. Аминокислотные остатки, которые формируют активный центр фермента, высококонсервативны для всех известных субтипов NA [7].

Активность ингибиторов NA обнаружена также у ряда высших грибов. В работе [30] исследовали *in vitro* ингибирующую активность 31 тритерпеноида *G. lucidum* по отношению к NA и показали, что ганодеровые кислоты TR и T-Q эффективно подавляли активность NA у А/Н1N1 и А/Н5N1, взаимодействуя с аминокислотными остатками Arg292 или/и Glu119. Степень и характер ингибирования соединений, выделенных из *G. lingzhi*, *G. splendens*, *Ph. baumii* и *Ph. igniarius*, оценивали в отношении трех NA из следующих субтипов ВГ: рекомбинантного А/Н1N1rv, А/Н3N2 и А/Н5N1 [30–33]. Соединения *G. splendens*, *Ph. baumii* и *Ph. igniarius* неконкурентно ингибировали NA ВГ типа А со

значениями IC₅₀ в диапазоне 0.7–~50.9 мкМ, тогда как ганодеровая кислота T-Q *G. lingzhi* ингибировала NA по смешанному типу, а препарат сравнения занамивир ингибировал NA конкурентно (табл. 1).

Из этанольного экстракта плодовых тел *Ph. baumii* выделены пять полифенолов: гиспидин, гифоломин В, иноскавин А, даваллиалактон (davallialactone) и феллигридин D. Эти соединения неконкурентно ингибировали активность NA А/Н1N1, А/Н5N1 и А/Н3N2, а также снижали уровень индуцированного вирусом цитопатического действия в клетках MDCK [31] (табл. 1).

В работе [33] показано, что плодовые тела *G. splendens* содержат производные азафилона, обладающие ингибирующей NA активностью (табл. 1). Одно из соединений оказалось новым производным азафилона, остальные четыре идентифицированы как энтоннамин А, комазафилон D, рубигинозин А и энтоннамин В. Соединения показали значительную ингибирующую активность в отношении NA трех субтипов ВГ со значениями IC₅₀ 30.9, 41.8 и 35.7 мкМ для комазафилона D и 46.5, 50.4 и 29.9 мкМ для рубигинозина А соответственно. [33]. Сесквитерпеноид из *Ph. igniarius* также ингибировал активность NA ВГ (табл. 1) [34].

Эффективными считают ингибирующие NA ВГ соединения лекарственных грибов с IC₅₀ ниже 100 мкМ (табл. 1).

Ингибирование РНК-полимеразы ВГ. Известно, что РНК-полимераза ВГ является гетеротримером, состоящим из субъединиц: PA, PB1 и PB2, и отвечает за репликацию и транскрипцию восьми сегментов вирусного РНК-генома в ядре инфицированной клетки. Чтобы синтезировать вирусные мРНК, она связывается с кэпом хозяйской мРНК и отщепляет его вместе с 5'-участком, причем эндонуклеазный сайт находится в PA-субъединице. PA-эндонуклеазу рассматривают как перспективную мишень для противогриппозных препаратов [3–5].

В эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. в США применяли пероральный препарат балоксавир (Xofluza®), ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы, который препятствует транскрипции вирусной РНК и блокирует репликацию ВГ типов А и В (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>). Действие балоксавира направлено на эндонуклеазную активность субъединицы PA РНК-полимеразы ВГ. Этот препарат был недавно лицензирован в Японии и США для лечения ВГ типов А и В [5]. В настоящее время проводятся исследования еще ряда препаратов, ингибирующих РНК-полимеразу ВГ [3–5].

Таблица 1. Ингибирующее действие соединений из плодовых тел базидиомицетов *G. lingzhi*, *G. splendens*, *Ph. baumii* и *Ph. igniarius* на нейраминидазы трех субтипов вируса гриппа А [30–33]

Соединения	IC ₅₀ (мкМ)*			Тип ингибирования, вирус гриппа (K _j , мкМ)	Ссылки
	H1N1	H3N2	H5N1		
Комазафилон D <i>G. splendens</i>	41.8 ± 0.6	30.9 ± 0.1	35.7 ± 0.2	Неконкурентный, H3N2 (35.3)	[33]
Рубигинозин А <i>G. splendens</i>	50.4 ± 1.1	46.5 ± 2.5	29.9 ± 0.6	Неконкурентный, H3N2 (42.0)	[33]
Феллигридин Е <i>Ph. igniarius</i>	8.1 ± 0.1	6.6 ± 0.4	1.0 ± 0.3	Неконкурентный, H1N1 (7.1)	[32]
Феллигридин G <i>Ph. igniarius</i>	8.0 ± 1.0	5.2 ± 0.6	0.7 ± 0.1	Неконкурентный, H1N1 (6.9)	[32]
Гиспидин <i>Ph. baumii</i>	50.9	45.2	16.9	Неконкурентный, H1N1 (43.0)	[31]
Гифоломин В <i>Ph. baumii</i>	22.9	14.6	12.3	Неконкурентный, H1N1 (20.9)	[31]
Иноскавин А <i>Ph. baumii</i>	20.0	18.5	18.5	Неконкурентный, H1N1 (24.5)	[31]
Даваллиалактон <i>Ph. baumii</i>	14.2	21.1	21.8	Неконкурентный, H1N1 (27.6)	[31]
Феллигридин D <i>Ph. baumii</i>	8.8	10.3	10.9	Неконкурентный, H1N1 (15.9)	[31]
Ганодеровая кислота Т-Q <i>G. lingzhi</i>	5.6 ± 1.9	Н.д.	1.2 ± 1.0	Смешанный, H5N1	[30]
Ганодеровая кислота TR <i>G. lingzhi</i>	4.6 ± 1.7	Н.д.	10.9 ± 6.4	Н.д.	[30]
Занамивир (препарат сравнения, Relenza®, нМ)	9.2 ± 0.1	12.2 ± 0.2	2.9 ± 0.1	Конкурентный, H3N2	[33]

* Результаты трех экспериментов; Н.д. – нет данных, IC₅₀ – концентрация, ингибирующая на 50%.

Таблица 2. Действие криптопоровой кислоты Е против различных штаммов вируса гриппа А [35]

Штамм вируса	IC ₅₀ , мкМ*	Индекс селективности (SI)**
A/WSN/33(H1N1)	8.40	26.0
A/PR8/34 (H1N1)	1.99	109.8
A/Beijing/CAS0001/2007(H3N2)	2.74	79.7
A/H1N1/pdm09	3.27	66.8

* IC₅₀ – 50%-ная ингибирующая концентрация.

** Индекс селективности (SI = CC₅₀/IC₅₀), где CC₅₀ – 50%-ная цитотоксическая концентрация.

Ранее было показано, что экстракт *C. volvatus* может эффективно ингибировать репликацию ВГ *in vitro* и *in vivo* [24]. Идентифицирован основной эффективный компонент *C. volvatus* против ВГ – криптопоровая кислота Е. Она обладает широким спектром противогриппозной активности против пандемического штамма 2009 г. A/Beijing/07/2009 (H1N1/09pdm), сезонного штамма A/Beijing/CAS0001/2007 (H3N2), а также адаптированных к мышам штаммов A/WSN/33 (H1N1) и A/PR8/34 (H1N1) (табл. 2). Анализ показал, что криптопоровая кислота Е действует в основном на средней стадии жизненного цикла ВГ, подавляя активность РНК-полимеразы ВГ и блокируя репликацию и транскрипцию вирусной РНК в клетках MDCK. Криптопоровая кислота Е также

нарушала инфекционность ВГ, напрямую воздействуя на частицы вируса. Эти данные свидетельствуют о том, что криптопоровая кислота *E. volvatus* [35].

Биологически активные соединения лекарственных грибов, ингибирующие вирус гриппа. Известны и другие соединения лекарственных грибов, оказывающие прямое ингибирующее действие на ВГ. Из водного экстракта гриба *R. caperata* было выделено вещество белковой природы с молекулярной массой 28 кДа, препятствующее процессу репликации ВГ типа А [36].

Изопреноидные вещества, хиспидин и хисполон, найденные в этанольном экстракте гриба *I. hispidus*, проявляли противовирусную активность по отношению к ВГ типов А и В [27]. Было показано, что несколько соединений, таких как аппланоксидовая кислота G, ганодермадиол, люциальдегид В, люцидадиол и эргоста-7, 22-диен-3 β -ол из *G. pfeifferi* обладают противовирусной активностью в отношении ВГ [37–40].

Самый широкий спектр противовирусной активности по отношению не только к ВГ, но и другим патогенным вирусам проявляли образцы из чаги *I. obliquus* (водные экстракты, меланин). Они подавляли в клеточных культурах все исследуемые в работе вирусы: вирус Западного Нила, вирус иммунодефицита человека 1 типа, вирус простого герпеса 2 типа, вирус натуральной оспы, вирус осповакцины [41–44]. Это можно объяснить сложным составом гриба, основным компонентом которого является хромоген-полифенолоксикарбонный комплекс. Окраску полифенолам придают меланины, отнесенные к алломеланинам [45, 46]. Возможно, активность против ВГ также связана с обнаруженными в склероции и мицелии *I. obliquus* терпеноидами, стеролами и новым сесквитерпеном [47–49].

В настоящее время проводятся активные исследования меланинов грибов, в том числе высших базидиомицетов. В качестве продуцентов меланинов в работах описываются такие трутовики, как *F. pinicola*, *F. fomentarius*, *G. applanatum*, *I. hispidus*, *I. obliquus*, *Ph. igniarius*, *Ph. robustus* [50, 51].

Применение щадящих условий выделения позволило получить водорастворимые меланины, которые являются мощными природными антиоксидантами, способными нейтрализовать различные свободные радикалы и снижать уровень повреждений ДНК, возникающих под действием химических и радиационных факторов [51]. Водный раствор меланина, полученного из склероция чаги *I. obliquus*, в концентрациях от 0.02 до 0.25 мг/мл обладал противовирусной активностью по отношению к ВГ типа А [44].

Оптимизация получения меланина на основе эффективного штамма чаги *I. obliquus* F-1244 позволила разработать лабораторный регламент производства субстанции, названной “меланин чаги”, которая при низкой токсичности проявляет противовирусный эффект по отношению к ВГ типа А (штамм A/California/07/09 (H1N1pdm09), IC₅₀ = 9.8 мкг/мл, IS = 32). Как показали дальнейшие исследования в ГНЦ ВБ “Вектор” Роспотребнадзора, подбор штаммов и условий их культивирования позволяет повысить эффективность меланинов, выделенных из культуральной жидкости и биомассы *I. obliquus*, по отношению к штамму гриппа A/California/07/09(H1N1 pdm09) до IS = 160.

В табл. 3 приведены соединения из высших грибов, которые также обладают прямой противовирусной активностью по отношению к ВГ.

Стимуляция иммунитета против гриппа препаратами высших базидиомицетов. Выявлена стимуляция врожденного иммунитета против ВГ полисахаридами, полисахаропептидами и тритерпеноидами высших базидиомицетов. Так, полисахариды *F. velutipes* [53] и *G. lucidum* [54] индуцируют синтез интерферонов в культуре лейкоцитов крови человека. Пептидоманнан *L. edodes* KS-2, введенный внутривенно и перорально, повышал уровень интерферона у мышей и также ингибировал ВГ субтипа А/Н2N2 [55].

Добавление активного соединения, связанного с гексозой (α -гликанов из *L. edodes*, active hexose correlated compound, АНСС), повышало врожденный иммунный ответ на инфекцию ВГ типа А (A/PR/8/34 H1N1) у мышей C57BL/6, увеличивало активность клеток НК (естественных киллеров), улучшало выживаемость и снижало тяжесть протекания инфекции гриппа у молодых мышей [56].

Ганодеровая кислота Me, выделенная из мицелия *G. lucidum*, при введении мышам достоверно увеличивала активность клеток НК и повышала экспрессию интерлейкина-2 и интерферона- γ [57].

При пероральном введении мышам экстракта мицелия *L. edodes* (LEM), культивируемого твердофазным способом, быстро активировалась экспрессия гена IFN- β [29], что указывало на способность препарата защищать мышей от заражения ВГ не только прямым воздействием на вирусную инфекцию, но также с помощью стимуляции врожденного иммунного ответа.

Кислый полисахарид из *C. militaryaris*, состоящий из D-галактозы, L-арабинозы, D-ксилозы, L-рамнозы и D-галактуроновой кислоты, при интраназальном введении снижал титры вируса в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и легких мышей, инфицированных ВГ типа А, и увеличи-

Таблица 3. Соединения высших базидиомицетов с прямой противовирусной активностью по отношению к вирусу гриппа

Вид высших базидиомицетов	Соединения	Вирус гриппа	IC ₅₀ или мишень противовирусной активности*	Ссылки
<i>G. pfeifferi</i>	Аппланоксидовая кислота G	Типа А (клетки MDCK)	100.3 мкг/мл	[38, 39]
<i>G. pfeifferi</i>	Люциальдегид В	Типа А (клетки MDCK)	3.0 мкг/мл	[38]
<i>G. pfeifferi</i>	Люцидадиол	Типа А (клетки MDCK)	100.3 мкг/мл	[38, 39]
<i>G. pfeifferi</i>	Эргоста-7, 22-диен-3β-ол	Типа А (клетки MDCK)	0.78 мкг/мл	[38]
<i>I. hispidus</i>	Гисполон	Типов А и В	20 мкг/мл	[26]
<i>I. hispidus</i>	Гиспидин	Типов А и В	40 мкг/мл	[26]
<i>I. obliquus</i>	Водный раствор меланина	Типа А птиц (клетки MDCK)	0.02 мг/мл – 0.25 мг/мл	[44]
<i>I. obliquus</i>	Полисахариды	Кошачьих H3N2 и H5N6	Связывание вируса/ абсорбция	[66]
<i>Ph. igniarius</i>	Сесквитерпеноид	ВГ	NA, 0.14 ± 0.04 мкМ	[34]
<i>R. caperata</i>	Белок RC-28	Типа А	Репликация	[36]
Препарат сравнения	Амантадина сульфат	Типа А (клетки MDCK)	15.0 мкг/мл	[38]

* IC₅₀ – концентрация, ингибирующая ВГ на 50%.

вал выживаемость. Кроме того, он модулировал иммунную функцию макрофагов, повышая уровень TNF-альфа и IFN-гамма, IL-1-бета, IL-6, IL-10 у мышей по сравнению с таковыми у необработанных мышей [58].

В качестве адъювантов для вакцины против А/Н5N1 использовали экстракт *Ph. linteus* [59] и полисахарид *P. cocos* (PCP-II) [60]. Лектин *A. aege-rita*, использованный в качестве адъюванта для вакцинации против гриппа А/Н9N2, повышал уровень IgG по сравнению с вакциной без адъюванта [61].

Рандомизированное контролируемое исследование 30 здоровых взрослых показало, что добавление АНСС из *L. edodes* после иммунизации достоверно улучшало титры защитных антител против гриппа В [62]. Кроме того, оно улучшало ответ на инфекцию ВГ типа А (H1N1, PR8) у мышей C57BL/6 [61] и улучшало выживание птиц и инфицированных ВГ (А/Н5N1) мышей BALB/c [63, 64].

Иммуномодулирующие эффекты β-глюканов также оказались полезны для профилактики гриппа. Двухнедельное кормление мышей, инфицированных ВГ, смесью глюканов из плодовых тел *G. frondosa* и мицелия из *L. edodes*, *A. brasiliensis* и

I. obliquus значительно уменьшило симптомы инфекции [65].

Возможные механизмы противовирусного действия соединений из грибов. Предполагают, что механизм противовирусной активности полисахаридов грибов может быть связан с предотвращением адсорбции вируса на клетках, блокированием вирусных ферментов, повышением клеточного иммунитета [66, 67], а также стимуляцией врожденного иммунитета. Стимуляция клеточного иммунитета полисахаридами грибов может быть связана также с их действием в качестве пребиотиков на молочнокислые бактерии кишечника и последующим иммуномодулирующим действием молочнокислых бактерий микрофлоры [68, 69]. Стимуляцию иммунитета против гриппа экстрактами базидиомицетов связывают также с высоким содержанием в них микроэлементов [70].

В отчете Военной академии (Point Institute, USA, 2013) приводятся данные о проявлении прямого действия некоторых активных компонентов грибов на патогенные вирусы. Тритерпены гриба трутовика лакированного *G. lucidum* действуют в качестве противовирусных агентов против ВГ типа А. Экстракт из мицелия *K. mutabilis* [71] и фенольные соединения из *I. hispidus* продемонстри-

ровали противовирусную активность в отношении ВГ типов А и В.

Показано, что среди биологически активных соединений ряда лекарственных грибов присутствуют ингибиторы ферментов ВГ, нейраминидазы (сиалидазы) и РНК-полимеразы (табл. 1, 2).

Препараты из грибов. Многие высшие грибы содержат в своих плодовых телах, культивируемом мицелии и культуральной жидкости биологически активные вещества, которые могут проявлять противовирусные и иммуномодулирующие свойства [13, 72]. Различные соединения, извлеченные из высших грибов, включают лектины [73], полисахариды [74], полисахаропептиды [75], терпены, ферменты и молекулы других соединений [25, 49], которые обладают широкой иммуномодулирующей и противовирусной активностью, однако их действие против ВГ исследовано лишь частично [76].

Полисахариды были первыми лекарственными препаратами, полученными из грибов. Наиболее известны из них лентинан из шиитаке *L. edodes* [77, 78], полисахаридпептид и крестин из траметеса разноцветного *T. versicolor*, ганодеран из трутовика лакированного (рейши) *G. lucidum*, плевран из вешенки устричной (обыкновенной) *P. ostreatus* и грифолан из грифолы курчавой *G. frondosa* [79, 80]. При этом часть из них обладает иммуномодулирующими свойствами [13], полезными при лечении опухолей и некоторых вирусных болезней.

Администрацией по контролю пищевых продуктов и медикаментов Китая (the China Food and Drug Administration (CFDA)) были одобрены препараты полисахаридов высших грибов в виде инъекций, а также капсул полисахарида из трутовика зонтичного *P. umbellatus*, перорального раствора полисахарида *P. cocos*, таблеток полисахарида *Ganoderma*, капсул полисахарида *Coriolus versicolor* (= *T. versicolor*) и инъекций лентинана, которые применяют для лечения хронического гепатита и в качестве адьювантных лекарств, средств регуляции иммунной системы для повышения эффективности и уменьшения побочного действия химиотерапевтических препаратов [67].

Важно оценить активность этих высокомолекулярных препаратов, а также биополимеров новых культивируемых штаммов лекарственных грибов на наличие противовирусных компонентов, в том числе ингибиторов NA и РНК-полимераз ВГ. Низкомолекулярные биологически активные вещества часто преобладают в экстрактах, полученных с помощью органических растворителей, как например терпены *I. obliquus*, химический состав которых приведен в обзоре Никитиной с соавт. [49].

Среди зарегистрированных в России, Белоруссии и Украине препаратов в отношении ряда вирусных болезней исследованы “Иммуномакс” (ООО “Иммафарма”, Россия), “Микотон” (ООО “Микотон-Агликон”, Украина). Однако не изучена их активность против гриппа, которой обладают таблетки из порошка ганодермы, вешенки, чаги, майтаке, листовничной губки, шиитаке, хитозана полифракционного “Чагален” [81–83].

Анализ результатов научных исследований показал, что высшие грибы содержат в плодовых телах и мицелии такие биологически активные вещества, как полисахариды, гликопротеины, терпены, стеролы, пигменты и др., которые могут проявлять, наряду с антибактериальными, противоопухолевыми и противопаразитарными, противовирусные и иммуномодулирующие свойства.

На основании литературных данных и результатов собственных исследований установлено, что при низкой токсичности водные экстракты из биомассы штаммов высших базидиальных грибов, содержащие полисахариды, белки, меланины и низкомолекулярные биологически активные вещества, оказывают противовирусное действие, в том числе и по отношению к ВГ разных типов/субтипов.

Однако противовирусная активность лекарственных грибов и выделенных из них биологически активных веществ по отношению к вирусу гриппа изучена недостаточно. Наряду с перспективными биологически активными биополимерами, обладающими противовирусной активностью (меланины, белки, полисахариды и пептидогликаны), заслуживают внимания также низкомолекулярные биологически активные вещества из лекарственных грибов. Кроме того, важно привлечь внимание исследователей к поиску ингибиторов нейраминидазы и РНК-полимеразы вирусов гриппа в более широком круге лекарственных грибов.

Необходимы дальнейшие исследования механизмов противовирусного действия компонентов лекарственных грибов, как растущих в природных условиях, так и культивируемых твердофазным и глубинным способами в лабораторных и заводских условиях, что позволит в дальнейшем создать эффективные лекарственные препараты на их основе.

Работа выполнена по Государственному заданию № 141-00022-19-01 от 24.01.2019 по теме ГЗ-2/17 “Разработка профилактических и лекарственных препаратов на основе базидиальных грибов для лечения и профилактики гриппа с пандемическим потенциалом (2017–2020)” в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *De Clercq E., Li G.* // Clin. Microbiol. Rev. 2016. V. 29. № 3. P. 695–747.
2. *Zhu L., Li Y., Li S., Li H., Qiu Z., Lee C., Lu H., Lin X., Zhao R., Chen L., Wu J.Z., Tang G., Yang W.* // PloS One. 2011. V. 6. № 12: e29120.
3. *Stevaert A., Naesens L.* // Med. Res. Rev. 2016. V. 36. № 6. P. 1127–1173.
4. *Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L.* // Antiviral Res. 2013. V. 100. № 2. P. 446–454.
5. *Mifsud E.J., Hayden F.G., Hurt A.C.* // Antiviral Res. 2019. V. 169. Article № 104545. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104545>
6. *Haque M.S.K., Elzagheid M.* // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2019. V. 11. № 5. P. 1–10.
7. *Glanz V.Y., Myasodova V.A., Grechko A.V., Orekhov A.N.* // Drug Des. Devel. Ther. 2018. V. 12. № 12. P. 3431–3437. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S176220>
8. *Lejal N., Tarus B., Bouguyon E., Chenavas S., Bertho N., Delmas B., Ruigrok R.W., Di Primo C., Slama-Schwok A.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. V. 57. № 5. P. 2231–2242.
9. *Basu D., Walkiewicz M.P., Frieman M., Baric R.S., Auble D.T., Engel D.A.* // J. Virol. 2009. V. 83. № 4. P. 1881–1891.
10. *Amarelle L., Lecuona E., Sznajder J.I.* // Arch. Bronco-neumol. 2017. V. 53. № 1. P. 19–26.
11. *Loregian A., Mercorelli B., Nannetti G., Compagnin C., Palù G.* // Cell Mol. Life Sci. 2014. V. 71. № 19. P. 3659–3683.
12. *Pielak R.M., Schnell J.R., Chou J.J.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 18. P. 7379–7384.
13. *Wasser S.P.* // Edible and Medicinal Mushrooms: Technology and Applications, First Ed. / Eds. D.C. Zied, A. Pardo-Gimenez. West Sussex: The Atrium, 2017. P. 503–540.
14. *Krupodorova T., Rybalko S., Barshteyn V.* // Virol. Sin. 2014. V. 29. № 5. P. 284–290.
15. *Teplyakova T.V., Psurtseva N.V., Kosogova T.A., Mазуркова N.A., Khanin V.A., Vlasenko V.A.* // Int. J. Med. Mushrooms. 2012. V. 14. № 1. P. 37–45.
16. *Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Ананько Г.Г., Бардашева А.В., Ильичева Т.Н.* // Проблемы ботаники Южной Сибири и Монголии. Материалы IX Межд. научно-практич. конф. Барнаул: РПИК Артика, 2010. С. 245–246.
17. Патент РФ. 2018. № 2475531.
18. Патент РФ. 2018. № 2663111.
19. Патент РФ. 2012. № 2475529.
20. *Кабанов А.С., Шишкина Л.Н., Теплякова Т.В., Пучкова Л.И., Косогова Т.А., Мазуркова Н.А., Скарнович М.О., Сергеев А.Н.* // Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2009. № 2. С. 185–186.
21. *Кабанов А.С., Косогова Т.А., Шишкина Л.Н., Теплякова Т.В., Скарнович М.О., Мазуркова Н.А., Пучкова Л.И., Малкова Е.М., Ставский Е.А., Дроздов И.Г.* // Журн. микробиол. 2011. № 1. С. 40–43.
22. *Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Ананько Г.Г., Ильичева Т.Н.* // Современная микология в России. / Ред. Ю.Т. Дьяков, Ю.В. Сергеев. Материалы IV Съезда микологов России. М.: Национальная академия микологии, 2017. Т. 7. С. 425–427.
23. *Филиппова Е.И., Кабанов А.С., Скарнович М.О., Мазурков О.Ю., Теплякова Т.В., Трошкова Г.П. и др.* // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. <http://www.science-education.ru/111-10250>
24. *Gao L., Sun Y., Si J., Liu J., Sun G., Sun X., Cao L.* // PloS One. 2014. V. 9. № 12. Article № e113604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113604>
25. *Lindequist U., Niedermeyer T.H.J., Julich W.D.* // Evid. Based Complement Alternat. Med. 2005. V. 2. № 3. P. 285–299.
26. *Awadh Ali N.A., Mothana R.A.A., Lesnau A., Pilgrim H., Lindequist U.* // Fitoterapia. 2003. V. 74. № 5. P. 483–485.
27. *Ali N.A.A., Jansen R., Pilgrim H., Liberra K., Lindequist U.* // Phytochemistry. 1996. V. 41. № 3. P. 927–929.
28. *Lee S., Kim J.L., Heo J., Lee I., Park S., Hwang M.W., Bae J.Y.* // J. Microbiol. 2013. V. 51. № 5. P. 676–681.
29. *Kuroki T., Lee S.J., Hirohama M., Taku T., Kumakura M., Haruyama T., Nagata K., Kawaguchi A.* // Front. Microbiol. 2018. V. 9. № 5. Article № 1164. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.01164>
30. *Zhu Q., Bang T. H., Ohnuki K., Sawai T., Sawai K., Shimizu K.* // Sci. Rep. 2015. V. 5. № 8. Article № 13194. <https://doi.org/10.1038/srep13194>
31. *Hwang B.S., Lee I.K., Choi H.J., Yun B.S.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015. V. 25. № 16. P. 3256–3260.
32. *Kim J.Y., Kim D.W., Hwang B.S., Woo E.E., Lee Y.J., Jeong K.W., Lee I.K., Yun B.S.* // Mycobiology. 2016. V. 44. № 2. P. 117–120.
33. *Kim J.-Y., Woo E.-E., Ha L.S., Ki D.-W., Lee I.-K., Yun B.-S.* // Mycobiology. 2019. V. 47. № 2. P. 256–260.
34. *Song A.R., Le S.X., Kong C., Zhao C., Qin D., Huang F., Yang S.* // Arch. Virol. 2014. V. 159. № 4. P. 753–760.
35. *Gao L., Han J., Si J., Wang J., Wang H., Sun Y., Bi Y., Liu J., Cao L.* // Antiviral Res. 2017. V. 143. № 7. P. 106–112.
36. *Pirano F.F.* // Int. J. Med. Mushrooms. 2005. V. 7. № 3. P. 354–355.
37. *Zjawiony J.K.* // J. Nat. Prod. 2004. V. 67. № 2. P. 300–310.
38. *Lindequist U., Julich W.D., Witt S.* // Phytochemistry. 2015. V. 114. № 6. P. 102–108.
39. *Mothana R.A.A., Awadh Ali N.A., Jansen R., Wegner U., Mentel R., Lindequist U.* // Fitoterapia. 2003. V. 74. № 1–2. P. 177–180.
40. *Niedermeyer T.H., Lindequist U., Mentel R., Gördes D., Schmidt E., Thurow K., Lalk M.* // J. Nat. Prod. 2005. V. 68. № 12. P. 1728–1731.
41. *Теплякова Т.В., Косогова Т.А.* Высшие грибы Западной Сибири – перспективные объекты для биотех-

- нологии лекарственных препаратов. Новосибирск: СибНСХБ Россельхозакадемии, 2014. 298 с.
42. *Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Андреева И.С., Соловьянова Н.А.* // Успехи медицинской микологии. 2019. Т. 20. С. 535–540.
 43. *Теплякова Т.В., Булычев Л.Е., Косогова Т.А., Ибрагимова Ж.Б., Юрганова И.А., Кабанов А.С., Пучкова Л.И., Бормотов Н.И., Бардашева А.В.* // Проблемы особо опасных инфекций. 2012. № 3(113). С. 99–101.
 44. Патент РФ. 2013. № 2480227.
 45. *Шиврина А.Н.* Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. М.–Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1966. С. 49–56.
 46. *Рыжова Г.Л., Кравцова С.С., Матасова С.А., Грибель Н.В., Пашинский В.Г., Дычко К.А.* // Хим.-фарм. журн. 1997. № 10. С. 44–47.
 47. *Кукулянская Т.А., Курченко Н.В., Курченко В.П., Бабицкая В.Г.* // Прикл. биохимия и микробиология. 2002. Т. 38. № 1. С. 68–72.
 48. *Шашкина Н.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В.* // Хим.-фарм. журн. 2006. Т. 40. № 10. С. 37–44.
 49. *Никитина С.А., Хабибрахманова В.Р., Сысоева М.А.* // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62. № 4. С. 369–375.
 50. *Сушинская Н.В., Курченко В.П., Горовой Л.Ф., Сеньюк О.Ф.* // Успехи медицинской микологии. 2005. Т. 6. С. 255–259.
 51. *Hou R., Liu X., Xiang K., Chen L., Wu X., Lin W., Zheng M., Fu J.* // Food Chem. 2019. V. 277. P. 533–542.
 52. *Кукулянская Т.А., Курченко В.П., Гавриленко Н.В., Курченко Н.В., Новиков Д.А., Сеньюк О.Ф., Горовой Л.Ф.* // Успехи медицинской микологии. 2004. Т. 3. С. 153–155.
 53. Патент РФ. 2012. № 2522880.
 54. *Краснопольская Л.М., Автономова А.В., Щегловитова О.Н., Гушин П.А.* // Башкирский хим. журн. 2012. Т. 19. № 4. С. 83–88.
 55. *Suzuki F., Suzuki C., Shimotura E., Maeda H., Fujii T., Ishida N.* // J. Antibiot. 1979. V. 32. № 12. P. 1336–1345.
 56. *Ritz B.W., Nogusa S., Ackerman E.A., Gardner E.M.* // J. Nutr. 2006. V. 136. № 11. P. 2868–2873.
 57. *Wang G., Zhao J., Liu J., Huang Y., Zhong J.J., Tang W.* // Int. immunopharmacol. 2007. V. 7. № 6. P. 864–870.
 58. *Ohta Y., Lee J.B., Hayashi K., Fujita A., Park D.K., Hayashi T.* // J. Agric. Food Chem. 2007. V. 55. № 25. P. 10194–10199.
 59. *Ichinohe T., Aina A., Nakamura T., Akiyama Y., Maeyama J., Odagiri T., Tashiro M., Takahashi H., Sawa H., Tamura S., Chiba J., Kurata T., Sata T., Hasegawa H.* // J. Med. Virol. 2010. V. 82. № 1. P. 128–137.
 60. *Wu Y., Li S., Li H., Zhao C., Ma H., Zhao X., Wu J., Liu K., Shan J., Wang Y.* // Int. J. Biol. Macromol. 2016. V. 91. P. 248–257.
 61. *Ma L.-B., Xu B.-Y., Huang M., Sun L.H., Yang Q., Chen Y.J., Yin Y.L., He Q.G., Sun H.* // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2017. V. 18. № 8. P. 653–661.
 62. *Roman B.E., Beli E., Duriancik D.M., Gardner E.M.* // Nutr. Res. 2013. V. 33. № 1. P. 12–17.
 63. *Nogusa S., Gerbino J., Ritz B.W.* // Nutr. Res. 2009. V. 29. № 2. P. 139–143.
 64. *Shin M.S., Park H.J., Maeda T., Nishioka H., Fujii H., Kang I.* // J. Immunol. Res. 2019. V. 2019. Article № 3758576. <https://doi.org/10.1155/2019/3758576>
 65. *Vetvicka V., Vetvickova J.* // Ann. Transl. Med. 2015. V. 3. Article № 2. 7 p. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738142>
 66. *Tian J., Hu X., Liu D., Wu H., Qu L.* // Int. J. Biol. Macromol. 2017. V. 95. № 2. P. 160–167.
 67. *He X., Fang J., Guo Q., Wang M., Li Y., Meng Y., Huang L.* // Carbohydr. Polym. 2020. V. 229. Article № 115548. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115548>
 68. *Nowak R., Nowacka-Jechalke N., Juda M., Malm A.* // Eur. J. Nutr. 2018. V. 57. № 4. P. 1511–1521.
 69. *Bajpai V.K., Majumder R., Rather I.A., Nam G.-J., Park Y.-H.* // Natl. Acad. Sci. Lett. 2018. V. 41. № 5. P. 301–305.
 70. *Wang L., Hou Y.* // Biol. Trace Elem. Res. 2011. V. 143. № 3. P. 1799–1807.
 71. *Mentel R., Meinsen D., Pilgrim H., Herrmann B., Lindquist U.* // Pharmazie. 1994. V. 49. № 11. P. 859–860.
 72. *Vaccер С.П.* // Биосфера. 2015. Т. 7. № 2. С. 238–248.
 73. *Hassan M.A.A., Rouf R., Tiralongo E., May T.W., Tiralongo J.* // Int. J. Mol. Sci. 2015. V. 16. № 4. P. 7802–7838.
 74. *Friedman M.* // Foods. 2016. V. 5. № 4. Article № E80. <https://doi.org/10.3390/foods5040080>
 75. *Ng T.B.* // Gen. Pharmacol. 1998. V. 12. № 1. P. 473–476.
 76. *Pradeep P., Manju V., Feraz Ahsan M.* // Medicinal Mushrooms / Eds. D. C. Agrawal, M. Dhanasekaran. Singapore: Shpringer, 2019. P. 275–298.
 77. *Bisen P.S., Baghel R.K., Sanodiya B.S., Thakur G.S., Prasad G.B.* // Curr. Med. Chem. 2010. V. 17. № 22. P. 2419–2430.
 78. *Rincão V.P., Yamamoto K.A., Ricardo N.M., Soares S.A., Meirelles L.D., Nozawa C., Carvalho Linhares R.E.* // Virol. J. 2012. V. 15. Article № 9. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-37>
 79. *Wasser S.P.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2002. V. 60. № 3. P. 258–274.
 80. *Автономова А.В., Ярина М.С., Краснопольская Л.М.* // Вестник РАЕН. 2014. Т. 14. № 6. С. 102–108.
 81. *Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В.* Чага, Чаговит, Чагалюкс в лечебной и профилактической практике. М.: Эдас, 2009. 64 с.
 82. *Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Бореко Е.И., Краснопольская Л.М., Савинова О.В.* // Успехи медицинской микологии. 2016. Т. 16. С. 267–271.
 83. *Кузнецова О.Ю.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1(14). С. 128–141.

Future Developing Medicines Against Influenza on the Basis of Medicinal Mushrooms (Review)

T. V. Teplyakova^{a, *}, T. N. Plyicheva^{a, b}, and N. A. Markovich^{a, **}

^a*Federal Budgetary Research Institution "State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559 Russia*

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia*

**e-mail: teplyakova@vector.nsc.ru*

***e-mail: namark@yandex.ru*

We have reviewed Russian and international publications over the past years on the antiviral activity of mushrooms in cell culture, on the course of influenza in animals, the sialidase and RNA polymerase inhibition of influenza viruses. In particular, we have considered activity of extracts of higher fungi, polysaccharides, glycoproteins, proteins, melanin, polyphenols and triterpenoids against influenza. We have noted the need for further research into the mechanisms of action of components of mushrooms, both growing in natural conditions and cultivated by solid-phase or submerged methods in laboratory and factory conditions for the subsequent creation of drugs based on them.

Keywords: medicinal mushrooms, *Basidiomycota*, influenza viruses, neuraminidase, sialidase, RNA polymerase, inhibition, polysaccharides, melanin, terpenoids, polyphenols, cultivation