

БИОАКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ВЫСШИХ ГРИБОВ И НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИЗ НИХ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

BIOACTIVE COMPOUNDS OF HIGHER FUNGI AND THE MOST PROMISING OF THEM FOR THE DEVELOPMENT OF ANTIVIRAL DRUGS

I. Petrovskaya

Summary. The article examines biologically active substances of fungal origin, which have fundamental scientific and practical significance, and also contribute to the development of biotechnology for obtaining the most valuable products from mycelial biomass. The study of bioactive compounds of higher fungi and the most promising of them for the development of antiviral drugs seems to be a timely and urgent task of searching for materials for biomedical technologies. Higher fungi are of practical importance for studying due to the fact that the isolation of biologically active components and the selection of the most effective and productive strains involves the development of pharmacological preparations based on them. Currently, in medicine and cosmetics, the demand for extracts from the mushroom *Inonotus obliquus* (chaga) has increased, due to their high antioxidant and antiviral properties.

Keywords: fungi, higher fungi, bioactive substances, chaga, COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral drugs, infection, antiviral mechanism.

Петровская Ирина Федоровна

Младший научный сотрудник, аспирант,
Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,
р.п. Кольцово, Новосибирская область
petrovskaya_if@vector.nsc.ru

Аннотация. В статье исследуются биологически активные вещества грибного происхождения, которые обладают фундаментально-научной и практической значимостью, а также способствуют развитию биотехнологии получения ценнейших продуктов из мицелиальной биомассы. Высшие грибы имеют практическое значение для изучения ввиду того, что выделение биологически активных компонентов и отбор наиболее результативных и продуктивных штаммов, предполагает разработку фармакологических препаратов на их основе. В настоящее время, в медицине и косметике, повисел спрос на извлечения из гриба *Inonotus obliquus* (чага), благодаря их высоким антиоксидантным и противовирусным свойствам.

Изучение биоактивных соединений высших грибов и наиболее перспективных из них для разработки противовирусных препаратов представляется своевременной и актуальной задачей поиска материалов для биомедицинских технологий.

Ключевые слова: грибы, высшие грибы, биоактивные вещества, чага, COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусные препараты, инфекция, противовирусный механизм.

В настоящее время, интерес к разработке медикаментозных средств на основе природных экологически чистых соединений возрастает во всем мире. Наиболее перспективным источником получения лекарственных препаратов являются высшие грибы. Поиск и выделение новых видов и штаммов лекарственных грибов открывает перспективу для развития медицинской биотехнологии.

В настоящем исследовании показано, что грибы, как и растения, обладают огромным потенциалом для производства полезных биологически активных метаболитов и что они являются богатым источником лекарственных средств. Биологически активные вещества, ответственные за это, относятся к нескольким химическим группам, очень часто это полисахариды или тритерпены. Один и тот же вид может обладать большим разнообразием биологически активных соединений и, следовательно, фармакологических эффектов (к примеру, *Ganoderma lucidum*, *Inonotus obliquus*, *Grifola frondosa*, которые содержат не только различные тритерпены, но также полисахариды, белки и другие биологически

активные соединения)¹. Необходимым условием для использования в качестве лекарственного средства или в других целях, является непрерывное производство грибов (плодовых тел или мицелия) в больших количествах и в стандартизированном виде². В различных типах грибов, в этих экстрактах содержатся биологически активные соединения, которые оказывают благотворное влияние на продолжительность жизни (*Inonotus obliquus*, *Grifola frondosa*, *Agaricus subrufescens* и др.)³.

Грибы используются в натуральном виде и в качестве пищевой добавки, из грибов получают биологически активные соединения, полезные для здоровья человека. Среди них полисахариды, углеводно-связывающие бел-

¹ Zhou S, Gao Y. The immunomodulating effects of *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst (LingZhi, Reishi Mushroom) (Aphylloromycetidae). *Int J Med Mushrooms* 2002; 4:1–11.

² Chang ST. A 40-year journey through bioconversion of lignocellulosic wastes to mushrooms and dietary supplements. *Int J Med Mushrooms* 2001; 3:299–310.

³ Y. Shevchuk, K. Kuypers; G.E. Janssens. Fungi as a source of bioactive molecules for the development of longevity medicines; *Ageing Research Reviews* 87 (2023)

ки, пептиды, протеины, ферменты, полифенолы, тритерпены, тритерпеноиды и некоторые другие соединения, обладающие противовирусной активностью в отношении ДНК— и РНК-вирусов.

Исследования показали также, что биологически активные компоненты и экстракты, полученные из грибов, проявляют сильную противоопухолевую активность, обладают противовоспалительным, антиатерогенным и гепатопротекторным действием. Так, исследование, проведенное в 2018 году, определило структурную характеристику лентинана из *Lentinus edodes* который проявляет противовирусную активность в отношении вируса инфекционного некроза кроветворных органов. Другой вид грибов, который продемонстрировал многообещающий противовирусный эффект, — это *Grifola frondosa* (грифола фрондозная, лесная курочка, баранья и овечья голова), относящийся к семейству базидиомикотиновых. По сравнению с грибом шиитаке, грифола фрондоза обладает более высокой питательной ценностью. Основным биологически активным компонентом гриба является β -глюкан, входящий в состав полисахарида *Grifola frondosa* (GFP). Кроме того, GFP продемонстрировал большой противоопухолевый потенциал и был одобрен в качестве терапевтического препарата для лечения рака в Китае. Так, был получен новый противовирусный белковый экстракт GFANP из *Grifola frondosa* GFANP состоит из 11 аминокислотных пептидов⁴.

Перспективным объектом для разработки на его основе лекарственных препаратов, биологически активных и пищевых добавок, космецевтических средств различной направленности действия является гриб *Inonotus obliquus* (черный березовый гриб, чага). Растущее число исследований *in vitro*, *in vivo* и на людях, выявило их терапевтический потенциал, который включает в себя такие свойства, как антипатогенное, антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, улучшение микрофлоры кишечника и специфичность к ангиотензинпревращающему ферменту⁵.

Стерильные наросты гриба *Inonotus obliquus* богаты полифенолами, тритерпеноидами грибного и растительного происхождения, полисахаридами и рекомендовано к применению как неспецифическое лекарственное средство для лечения гастритов, язвы желудка, полипов, предраковых заболеваний и некоторых форм злокачественных опухолей. Тем не менее, фармакологический потенциал чаги до конца не задействован.

⁴ Ю Чжан, Гоин Чжа, и Цзянья Лин, Лекарственные грибы с противовирусным действием, *Med. Mushrooms* 2021, 23, 1–11.

⁵ Actions of *Inonotus obliquus* against Hyperuricemia through XOD and Bioactives Screened by Molecular Modeling / T. Yong [et al.] // *Traditional Medicine — Unraveling Its Molecular Mechanism*. 2018 № 2 P. 11

Отличительной особенностью химического состава чаги является значительное количество в нём водорастворимых веществ с высоким содержанием сложного и до конца не изученного органического комплекса ароматической природы.

Исследовательская деятельность по изучению химического состава *Inonotus obliquus* установило наличие в нем хромогенного комплекса. Основу хромогенного комплекса составляют полифенолы и пигмент меланин, который придает чаге и ее экстрактам черный цвет, а также в экспериментах проявилась антиоксидантная и геннопротекторная активность, которые предотвращали повреждения и увеличивали скорость репарации разрывов ДНК. Хромогенный комплекс обладает значительной антиоксидантной активностью благодаря полифенолам. В *Inonotus obliquus* содержится 12–15 % зольных элементов, а также макро— и микроэлементы (калий, магний, кальций, натрий, железо, медь, цинк, азот, хлор, сера и др.). Как мы уже отмечали ранее, в *Inonotus obliquus* содержатся также полисахариды (бета-глюканы), органические кислоты, аминокислоты, фитостерины, тритерпеновые (бетулин и бетулиновая кислота) и птериновые соединения, фитолектины, флавоноиды, лигнин, гемицеллюлоза.

Чага накапливает и концентрирует бетулин примерно также, как *Taxomyces andreanae* — таксол. В гифах мицелия, прорастающих через клетки пробковой ткани, цитоплазма вакуолизируется, и гифа в значительной степени заполняется смолистым веществом. В такой ферментативно модифицированной форме грибной бетулин имеет выраженную биологическую активность, вызывая апоптоз даже у клеток агрессивных форм меланомы⁶.

В следствии колонизации древесного субстрата *Inonotus obliquus* осуществляет окисление лигноцеллюлозных комплексов, в котором принимают участие экстрацеллюлярные ферменты гриба, прежде всего лакказы. Эти вещества являются мощным поглотителем свободных радикалов и активных форм кислорода, поэтому привлекают особое внимание исследователей.

К фармакологическим действиям препаратов чаги (*Inonotus obliquus*) относятся: антиоксидантная активность; радиопротекторные и адаптогенные свойства; восстановление работы сердца; улучшение обмена веществ; антиоксидантные и противовоспалительные свойства; гастропротекторная активность⁷.

⁶ Змитрович, И.В. Метаболиты базидиальных грибов, эффективные в терапии рака и их молекулярные мишени: Обзор / И.В. Змитрович // *Вестник Пермского университета. Биология*. 2015. — Вып. 3. — С. 264–28

⁷ Santoyo, S.; Ramírez-Anguiano, A.C.; Aldars-García, L.; Reglero, G.; Soler-Rivas, C. Antiviral activities of *Boletus edulis*, *Pleurotus ostreatus* and *Lentinus edodes* extracts and polysaccharide fractions against Herpes simplex virus type 1. *J. Food Nutr. Res.* 2012.

Отметим, что одни из первых научных публикаций о возможности получения лекарственных препаратов из грибов содержали результаты по исследованию противораковой активности водных экстрактов, полученных из плодовых тел дереворазрушающих грибов *Inonotus obliquus* (березовый гриб, чага), *Ganoderma lucidum* (трутовик лакированный), и других, в отношении раковых опухолей. Этими соединениями оказались полисахариды — высокомолекулярные соединения из класса углеводов⁸.

Позднее было установлено, что полисахариды и другие соединения базидиальных грибов могут оказывать и противовирусный эффект.

Так, отметим, что некоторые соединения из грибов способны оказывать ингибирующее действие на вирус иммунодефицита человека. Исследования показали, что из разных видов грибов, таких как *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Ganoderma applanatum*, *Phellinus igniarius*, *Fomes fomentarius*, в отношении ВИЧ-1, наибольшую активность проявлял меланин-глюкановый комплекс из чаги (*Inonotus obliquus*).

Содержащиеся в грибах пигменты меланины — самые мощные биопротекторы, защищающие живую клетку от неблагоприятных внешних и внутренних воздействий. К тому же, они самые сильные природные антиоксиданты. Установлено, что меланин из чаги *Inonotus obliquus* и некоторых других трутовых грибов обладает фото— и радиопротекторным, антиоксидантным и генопротекторным свойствами⁹.

Известно также противовирусное средство на основе водорастворимых меланинов, полученных химическим синтезом из следующих компонентов: L-дезоксидопамин, цистеин, L-дезоксидопамин/глутатион, L-тирозин, серотонин, допамин, адреналин и норадреналин¹⁰. Указанное противовирусное средство может защитить в условиях *in vitro* лимфоциты человека от вируса иммунодефицита (ВИЧ 1 и ВИЧ-2).

Развивающиеся вирусы, такие как вирус Эбола (EBOV), вирус Ласса (LASV), вирус птичьего гриппа H5N1 (AIV) и более поздний вирус SARS-CoV-2 рассматриваются как глобальные проблемы здравоохранения. Несмотря на многочисленные достижения науки, для людей не было одобрено ни эффективной вакцины, ни

⁸ Wang, H.X.; Ng, T.B. Examination of lectins, polysaccharopeptide, polysaccharide, alkaloid, coumarin and trypsin inhibitors for inhibitory activity against human immunodeficiency virus reverse transcriptase and glycohydrolases. *Planta Med.* 2001.

⁹ Щерба В.В., Бабицкая В.Г., Курченко В.П., Иконникова П.В., Кукулянская Т.А. Антиоксидантные свойства меланиновых пигментов грибного происхождения // Прикладная биохимия и микробиология. 2000. — Т. 36. — №5. — С. 569–574

¹⁰ Патент США №5057325, МПК А61К 31/195, опубли. 1991 г.

специфической терапии против этих вирусов, и поэтому существует настоятельная необходимость в разработке терапевтических методов борьбы с этими угрозами.

Гриб чага содержит в своем составе до 30 % меланина, который является составной частью гуминовых веществ. Было обнаружено, что меланин и его биосинтетические предшественники подавляют широкий спектр вирусов, (таких как ВИЧ, грипп, вирус Западного Нила и т.д.) могут быть использованы в дальнейшем при разработке противовирусных препаратов.

С 2019 года COVID-19 (SARS CoV 2) по-прежнему представляет угрозу для жизни людей, и производство эффективных противовирусных препаратов против него является наиболее необходимой мерой. Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой самосборную наночастицу, внутри которой находится одноцепочечная РНК (рибонуклеиновая кислота). Обнаружено, что меланин и его предшественники ингибируют белок фурин, что он также может взаимодействует с белком spike. Все это указывает на то, что меланин и его предшественники могут быть использованы при разработке противовирусных препаратов против SARS CoV 2¹¹.

По мнению ученых, чага может быть эффективным природным противовирусным средством, которое может дополнять существующие препараты против SARS-CoV-2¹². Необходим поиск новых эффективных штаммов чаги *Inonotus obliquus*, которые позволят на основе биотехнологии получать эффективные лечебно-профилактические препараты от патогенных для человека вирусов.

Исследования продемонстрировали также действие полисахаридов *Inonotus obliquus* на кошачьи вирусы, включая кошачий кальцивирус, кошачий герпесвирус, кошачий вирус гриппа, кошачий вирус инфекционного перитонита и кошачий вирус панлейкопении¹³.

В настоящее время, установлено, что полисахариды *Inonotus obliquus* обладают гипогликемической активностью. Полисахариды *Inonotus obliquus* снижают уровень глюкозы в крови и восстанавливают структуру β -клеток после их повреждения от диабета. Полисахариды

¹¹ Vijayababu P, N. K Kurian. Melanin and its Precursors as Effective Antiviral Compounds: with a Special Focus on SARS CoV2. <https://cloud.mail.ru/public/zGLh/NLbxSGkM1>

¹² Дедов Д.В., Усольцева О.Н., Издание: Врач. 2022. — N 8. — С.85–87. Березовый гриб чага: противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовирусное действие и возможности применения российского препарата БиоЧага у больных COVID-19.

¹³ Ф. Шахзад, Д. Андерсон и М. Наджафзаде, Противовирусное и противовоспалительное действие натуральных препаратов Лекарственные травы и грибы и инфекция SARS-CoV, Res. 2020, 24.

Inonotus obliquus повышают уровень инсулина и облегчают метаболические нарушения ферментов глюкозы¹⁴.

Было выявлено, что экстракты чаги ингибируют развитие двух линий опухолей: меланомы B16-F10 и саркомы-180 после имплантации мышам линии Balbc/c. Эргостерол, выделенный из *Inonotus obliquus*, подавлял развитие колоректального рака человека у мышей линии C57BL/6¹⁵.

На сегодняшний день доказано, что экстракты чаги или их полисахаридная фракция ингибируют воспалительные реакции. Большинство исследований доказывают снижение продукции и/или секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерферон γ (IFN γ) и TNF α ¹⁶.

¹⁴ Hyun, K.; Jeong, S.; Lee, D.; Park, J.; Lee, J. Isolation and characterization of a novel platelet aggregation inhibitory peptide from the medicinal mushroom, *Inonotus obliquus*. *Peptides* 2006, 27, 1173–1178

¹⁵ Lemieszek, M.; Langner, E.; Kaczor, J.; Kandefer-Szerszeń, M.; Sanecka, B.; Mazurkiewicz, W.; Rzeski, W. Anticancer Effects of Fraction Isolated from Fruiting Bodies of Chaga Medicinal Mushroom, *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pilát (Aphylllophoromycetidae): In Vitro Studies. *Int. J. Med. Mushrooms* 2011, 13, 131–143.

¹⁶ Ван, С.Дж.; Ван, Х.Х.; Дай, Ю.Ю.; Ма, М.Х.; Рахман, К.; Ниан, Х.; Чжан, Н. *Prunella vulgaris*: Всесторонний обзор химических компонентов, фармакологических эффектов и клинических применений. Текущий раздел Фармацевтика. Декабрь 2019, 25,

Подытоживая вышеизложенное, отметим, что синтезируемые высшими грибами, биоактивные соединения, такие как полисахариды, углеводно-связывающие белки, пептиды, протеины, ферменты, полифенолы, три-терпены, тритерпеноиды, обладают противовирусной активностью в отношении ДНК и РНК-вирусов, обладают антиоксидантным, противовоспалительным и противоопухолевым фармакологическими эффектами.

Inonotus obliquus (медицинский гриб чага, березовый гриб, трутовик скошенный) содержит большой набор биоактивных веществ и с давних времен используется в народной медицине. Данный гриб официально разрешен к применению в медицинской практике и рассматривается в качестве неспецифического средства для лечения ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта (в частности, гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, полипозов) и предраковой терапии. *Inonotus obliquus* продуцирует ряд биологически активных веществ, являющихся ценным соединением для биомедицинского применения. Исходя из этого, *Inonotus obliquus* можно рассматривать в качестве перспективного источника биоактивного соединения для разработки противовирусных препаратов.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания ГЗ-29/21 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ван, С.Дж.; Ван, Х.Х.; Дай, Ю.Ю.; Ма, М.Х.; Рахман, К.; Ниан, Х.; Чжан, Н. *Prunella vulgaris*: Всесторонний обзор химических компонентов, фармакологических эффектов и клинических применений. Текущий раздел Фармацевтика. Декабрь 2019, 25
2. Ванг Х.Х.; Нг Т.Б. Исследование лектинов, полисахаропептидов, полисахаридных, алкалоидных, кумариновых и трипсиновых ингибиторов на ингибирующую активность в отношении обратной транскриптазы и гликогидролаза вируса иммунодефицита человека. *Планта Мед.*, 2001.
3. Виджаябабу П., Куриан Н. К. Меланин и его предшественники как эффективные противовирусные соединения: с особым акцентом на SARS CoV2. <https://cloud.mail.ru/public/zGLh/NLbxSGkM1>
4. Дедов Д.В., Усольцева О.Н., Издание: Врач. 2022. — N 8. — С.85–87. Березовый гриб чага: противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовирусное действие и возможности применения российского препарата БиоЧага у больных COVID-19
5. Действие *Inonotus obliquus* против гиперурикемии с помощью рентгеновского излучения и биоактивных веществ, отобранных с помощью молекулярного моделирования / Т. Йонг [и др.] // Традиционная медицина — разгадка ее молекулярного механизма. 2018 № 2, стр. 11.
6. Змитрович, И.В. Метаболиты базидиальных грибов, эффективные в терапии рака и их молекулярные мишени: Обзор / И.В. Змитрович // Вестник Пермского университета. Биология. 2015. — Вып. 3. — С. 264–28
7. Йонг Т. Действие *Inonotus obliquus* против гиперурикемии с помощью GOD и биоактивных веществ, отобранных с помощью молекулярного моделирования / Т. Йонг [и др.] // Традиционная медицина — разгадка ее молекулярного механизма. 2018 № 2 С. 11
8. Пан, Х.-Х.; Ю, Х.-Т.; Ли, Т.; Ву, Х.-Л.; Цзяо, К.-В.; Цай, М.-Х.; Ли, Х.-М.; Се, Ю.-З.; Ван, Ю.; Пэн, Т.; Лемешек, М.; Лангнер, Э.; Качор, Дж.; Кандефер-Шерше н., М.; Санечка, Б.; Мазуркевич, В.; Жески, В. Противоопухолевые эффекты фракции, выделенной из плодовых тел лекарственного гриба Чага, *Inonotus obliquus* (Pers.:Fr.) Pilát (Aphylllophoromycetidae): исследования In Vitro. *Международный медицинский центр. Грибы*, 2011, 13, 131-143.
9. Патент США №5057325, МПК А61К 31/195, опубли. 1991 г.
10. Теплякова Т.В., Ильичева Т.Н., Маркович Н.А. Перспективы создания препаратов против гриппа на основе лекарственных грибов (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2020; 56(5): 409–18. <https://doi.org/10.31857/S0555109920050141>
11. Сантойо, С.; Рамирес-Ангиано, А.С.; Алдарс-Гарсия, Л.; Реглеро, Г.; Солер-Ривас, С. Противовирусная активность экстрактов и полисахаридных фракций *Boletus edulis*, *Pleurotus ostreatus* и *Lentinus edodes* в отношении вируса простого герпеса 1-го типа. *J. Food Nutrition. Res.* 2012.
12. Сео Д. Дж. Ингибирование мышинового норовируса и кошачьего калицивируса пищевыми растительными экстрактами / Д. Дж. Шон, К. Чой // Вирусология пищевых продуктов и окружающей среды. 2017 № 9 с.35–44.
13. Ф. Шахзад, Д. Андерсон и М. Наджафзаде, Противовирусное и противовоспалительное действие натуральных препаратов Лекарственные травы и грибы, и инфекция SARS-CoV, *Res.* 2020, 24

14. Хен, К.; Чжон, С.; Ли, Д.; Парк, Дж.; Lee, J. Выделение и характеристика нового пептида, ингибирующего агрегацию тромбоцитов, из лекарственного гриба *Inonotus obliquus*. Пептиды 2006, 27, 1173–1178.
15. Чанг С.Т. 40-летний опыт био конверсии лигноцеллюлозных отходов в грибы и пищевые добавки. Международные исследования грибов, 2001; 3:299–310.
16. Чжоу С., Гао Ю. Иммуномодулирующее действие *Ganoderma lucidum* (сокращенно: фр.) P.Karst (Линчжи, гриб Рейши) (Aphylloporales). Int J Med Mushrooms 2002; 4:1–11.
17. Шевчук Ю., Кайперс К.; Janssens G.E. Грибы как источник биологически активных молекул для разработки лекарств для продления жизни; Обзоры исследований старения 87 (2023)
18. Щерба В.В., Бабицкая В.Г., Курченко В.П., Иконникова П.В., Кукулянская Т.А. Антиоксидантные свойства меланиновых пигментов грибного происхождения // Прикладная биохимия и микробиология. 2000. — Т. 36. — №5. — С. 569–574
19. Ю Чжан, Гоин Чжа, и Цзянь Лин, Лекарственные грибы с противовирусным действием, Med. Mushrooms 2021, 23, 1–11

© Петровская Ирина Федоровна (petrovskaya_if@vector.nsc.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»