

УДК 582.284.5; 615.281; 578.832

## **ИММУНОГЕННЫЕ И ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ ВЫСШИХ ГРИБОВ ГРУППЫ ПОРЯДКОВ ГАСТЕРОМИЦЕТЫ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА А И В**

**Макаревич Е. В., Ибрагимова Ж. Б., Косогова Т. А., Курская О. Г., Мазурков О. Ю., Ильичева Т. Н., Теплякова Т. В., Мазуркова Н. А.**

*Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 630559, Кольцово, Новосибирская область, Россия, e-mail: makarevich@vector.nsc.ru*

Проведено исследование токсичности и противовирусной активности водных экстрактов высших грибов группы порядков гастеромицеты на перевиваемой линии клеток MDCK и беспородных белых мышах. Выявлено, что все исследованные образцы грибных экстрактов малотоксичны на культуре клеток MDCK и лабораторных животных. Изучение противовирусной активности экстрактов грибов гастеромицетов на культуре клеток MDCK в профилактической схеме показало, что большинство исследованных образцов подавляло размножение вирусов гриппа А и В на 1,8 – 5,5 lg. В опытах *in vivo* выявлена протективная активность исследованных водных экстрактов гастероидных грибов как в экстренно профилактической схеме, так и в лечебно-профилактической. Наибольший коэффициент защиты выявлен у экстракта, выделенного из сухого плодового тела гриба *Lycoperdon perlatum*, который составил 33,4 и 36,9 % в экстренно профилактической и лечебно-профилактической схемах соответственно.

Ключевые слова: гастеромицеты, плодовое тело, водные экстракты, культура клеток MDCK, беспородные белые мыши, вирус гриппа А, вирус гриппа В, токсичность, противовирусная активность.

## **IMMUNOGENE AND PROTECTIVE PROPERTIES OF EXTRACTS OF THE HIGHER FUNGI GASTEROMYCETES IN VITRO AND IN VIVO AS RESPECT TO INFLUENZA A AND B**

**Makarevich E. V., Ibragimova Z. B., Kosogova T. A., Kurskaya O. G., Mazurkov O. Y., Ilicheva T. N., Teplyakova T. V., Mazurkova N. A.**

*Federal State - Financed Science Institution State Research Center for Virology and Biotechnology Vector, 630559, Koltsovo, Novosibirskaya oblast, Russia, e-mail: makarevich@vector.nsc.ru*

Aqueous extracts of higher fungi gasteromycetes were investigated with respect to their toxicity and antiviral activity for cell culture MDCK and outbred white mice. All investigated specimens fungal extracts was low-toxicity for cell culture MDCK and laboratory animals. It was shown that most of fungal extracts inhibited reproduction influenza A and B about 1,8 – 5,5 lg in preventive scheme for cell culture MDCK. Was shown protective properties of fungal extracts as well as urgently preventive scheme and medicinal preventive *in vivo*. The largest coefficient protection was showed extracts isolated from fruit body of *Lycoperdon perlatum*, it was 33,4 % in urgently preventive scheme and 36,9 % in medicinal preventive scheme.

Key words: gasteromycetes, fruit body, aqueous extracts, cell culture MDCK, outbred white mice, influenza A, influenza B, toxicity, antiviral activity.

### **Введение**

В настоящее время по своей социальной значимости грипп занимает одно из лидирующих мест среди всех инфекционных болезней человека. Эволюция вируса гриппа продолжается, и постоянно возникают новые антигенные варианты, которые вызывают ежегодные эпидемии этого заболевания. Кроме этого, внезапно появляются штаммы, к которым нет иммунитета у большинства людей, результатом являются пандемии.

Для специфической профилактики и лечения гриппозной инфекции известны две группы препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: блокаторы M<sub>2</sub>-каналов (амантадин и ремантадин), активные только в отношении вируса гриппа А, и ингибиторы вирусной нейраминидазы (занамивир и озельтамивир), используемые для лечения вируса гриппа А и В [5]. В России также используется созданный на основе отечественных разработок арбидол, обладающий интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами и усиливающий фагоцитарную функцию макрофагов [2]. Полагают, что арбидол препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами, однако точный механизм противовирусного действия препарата пока не установлен. Следует также отметить, что рандомизированных исследований арбидола не проводилось, есть только опыт клинического применения, который свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости. В целом, опыт применения противовирусных препаратов указывает на необходимость использования комбинации нескольких лекарственных средств для повышения эффективности лечения вирусной инфекции и устранения возможности появления резистентных вариантов вирусов. Поэтому вопрос о необходимости разработки и поиска новых лекарственных средств защиты от гриппозной инфекции, включающих как профилактические, так и лечебные препараты, представляется крайне важным и особо актуальным.

В последние годы внимание исследователей во многих странах направлено на изучение возможности использования в качестве источника биологически активных и лечебных веществ высших грибов – базидиомицетов [1; 8]. Лекарственные свойства некоторых базидиомицетов, включая гастеромицеты, известны давно. Так, в народной медицине Индии и Китая, начиная с 17 века, водные и спиртовые настойки из высушенных или свежих плодовых тел гастеромицетов используют при гастритах, почечных заболеваниях, для лечения кожных ран, язв, корост, а также в качестве противовоспалительного средства. В Венгрии грибы гастеромицеты применяют при лечении подагры и ревматизма. Мазь из веселки обыкновенной применяют и в официальной медицине при ревматизме [3].

В настоящей работе проведено исследование токсических и противовирусных свойств водных экстрактов высших грибов группы порядков гастеромицеты в отношении вируса гриппа А (субтипов H1N1, H3N2, H5N1) и вируса гриппа В *in vitro* и *in vivo*.

### **Материалы и методы**

**Экспериментальные образцы грибных экстрактов.** В работе использовали водные экстракты из следующих грибов гастеромицетов: *Lycoperdon perlatum*, *Battarrea phalloides*,

*Dictyophora duplicate*, *Gastrosporium simplex*, *Geastrum fimbriatum*, *Calvatia lilacina*, *Chlorophyllum agaricoides*, *Lycoperdon utriforme*, *Lycoperdon umbrinum*. Для приготовления образцов грибных экстрактов сухие плодовые тела грибов смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:50, выдерживали на кипящей водяной бане в течение 6 часов, затем фильтровали через тканевый фильтр.

**Культура клеток.** Для определения токсичности и противовирусной активности грибных экстрактов использовали перевиваемую линию клеток почки собаки кокер-спаниеля MDCK, полученную из коллекции культур клеток ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Клеточную суспензию разводили предварительно подогретой до температуры 37 °С средой RPMI-1640 (ООО «БиолоТ» г. Санкт-Петербург), содержащей 5 % сыворотки крови плодов коровы (ООО «БиолоТ» г. Санкт-Петербург), до концентрации  $1,0-1,5 \times 10^5$  клеток/мл и вносили по 100 мкл/лунку 96-луночного планшета. Затем планшеты с клетками помещали в термостат при температуре 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub> и 100 % влажности на 2–3 сут до образования клеточного монослоя.

**Вирусы.** В работе использовали штамм вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) и адаптированный к лабораторным мышам штамм вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2), полученные из отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и наработанные на 10-суточных развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) в отделе профилактики и лечения ООИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» [3]. Кроме того, в работе были использованы штаммы вируса гриппа человека: A/Novosibirsk/129k/2011 (H1N1), B/Novosibirsk/91k/2011 и B/Novosibirsk/SJ/2011, полученные и выделенные на культуре клеток MDCK сотрудниками отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» из мазков больных, жителей г. Новосибирска: от женщины 1987 г. р., начало заболевания 08.02.2011 г.; от девочки 1998 г. р., начало заболевания 29.01.2011 г.; от девочки 6 лет, начало заболевания 09.01.2011 г. соответственно [4; 7].

**Определение токсичности экстрактов грибов in vitro.** Для определения токсических доз образцы грибных экстрактов разводили в несколько раз (в 2 раза, 5 раз, в 10, 100, 1000, 10000 раз) средой RPMI-1640, содержащей 5 % сыворотки крови плодов коровы, вносили на монослой клеток MDCK по 100 мкл/лунку планшета и ставили в термостат при температуре 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub> и 100 % влажности. Наличие или отсутствие токсического действия экстрактов грибов на монослой клеток MDCK оценивали с помощью инвертированного микроскопа через 2 сут [6].

**Определение токсичности экстрактов грибов in vivo.** Для определения токсических доз грибных экстрактов в опытах на беспородных белых мышах массой 14–16 г полученные

образцы разводили дистиллированной водой (в 2 раза, 5, 10, 50, 100 раз). В субхроническом эксперименте на беспородных белых мышах обоего пола испытывали влияние экстрактов грибов на общее состояние животных. Образцы вводили перорально (по 200 мкл/мышь) 1 раз в сутки в течение 5 дней. За животными наблюдали в течение 30 дней. Затем проводили взвешивание мышей в опыте и контроле, а также взвешивание внутренних органов животных опытных и контрольных групп: тимуса, селезенки, печени [6].

**Определение противовирусной активности экстрактов грибов in vitro.** В исследованиях по определению противовирусной активности грибных экстрактов использовали их максимально переносимые концентрации (МПК). Готовили разведения вирусосодержащей жидкости от 1 до 8 с десятикратным шагом на среде RPMI-1640, содержащей 2 мкг/мл трипсина. Для определения противовирусной активности грибных экстрактов в профилактической схеме на монослой культуры клеток MDCK вносили образцы в объеме 50 мкл/лунку в максимально нетоксичной концентрации, после инкубирования клеток при температуре 37 °С в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub> в течение 1 ч вносили разведения вирусосодержащей жидкости в объеме 50 мкл/лунку и вновь инкубировали клетки в течение 2–3 суток при температуре 37 °С в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub>. По окончании инкубирования клеток регистрировали цитопатическое действие вируса (ЦПД) в монослое клеток с помощью инвертированного микроскопа и определяли наличие вируса в среде культивирования по реакции гемагглютинации (РГА) с 1 % эритроцитами петуха [6].

**Определение протективных свойств экстрактов гастеромицетов в отношении вируса гриппа А в опытах in vivo.** В опытах по изучению протективных свойств экстрактов в отношении вируса гриппа А использовали следующие схемы: экстренно профилактическую – экстракты вводили перорально мышам (по 200 мкл/мышь) через час после заражения вирусом гриппа А/Aichi/2/68 (H3N2) в дозе (10 ЛД<sub>50</sub>~ 3,6 lg ТЦД<sub>50</sub>), далее экстракты вводили 1 раз в сутки в течение 5 суток; лечебно-профилактическую – экстракты вводили перорально мышам (по 200 мкл/мышь) за час до заражения вирусом гриппа А/Aichi/2/68 (H3N2) (10 ЛД<sub>50</sub>~ 3,6 lg ТЦД<sub>50</sub>), далее экстракты вводили 1 раз в сутки в течение 5 суток. За животными наблюдали в течение 14 суток. Высчитывали процент выживаемости животных в опыте и контроле, коэффициент защиты (КЗ) и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) мышей. КЗ высчитывали по формуле: % гибели мышей в контроле - % гибели мышей в опыте ·

### **Результаты и обсуждение**

**Цитотоксическое действие экстрактов гастеромицетов на клетки MDCK.** Установлено, что 50 %-я цитотоксическая доза (ТС<sub>50</sub>) экстрактов, полученных из плодовых тел грибов гастеромицетов, составляла от 0,2 до 1,3 мг/мл для разных образцов (табл. 1).

**Изучение цитотоксического действия экстрактов грибов гастеромицетов в опытах на беспородных белых мышах.** При наблюдении за мышами в течение и после курса введения экстрактов грибов в опытах при оценке хронической токсичности, отклонений во внешнем виде, состоянии шерстного покрова, характере выделений, поведении не выявлено. Введение экстрактов не влияло на прибавку массы тела животных в опыте по сравнению с контролем. Проведенный морфометрический анализ не обнаружил отличий в относительной массе внутренних органов у беспородных белых мышей в опытных и контрольной группах.

**Изучение протективных свойств экстрактов грибов гастеромицетов в отношении вирусов гриппа А и В in vitro.** Для оценки противовирусной активности грибных экстрактов в опытах использовали их нетоксические дозы. Данные противовирусной активности грибных экстрактов в отношении вирусов гриппа А и В приведены в табл. 1 и 2. Представленные результаты показывают, что экстракты грибов весьма эффективно подавляют размножение трех штаммов вируса гриппа А и двух штаммов вируса гриппа В в культуре клеток. Индексы нейтрализации (ИН) вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) для большинства образцов составляли 1,1 – 3,0 lg, ИН вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) составляли 1,0–2,5 lg, а ИН изолята A/Novosibirsk/129k/2011 (H1N1), выделенного от больного человека в Новосибирске, грибными экстрактами были наибольшими из всех использованных в работе вирусов гриппа А и составляли 1,8–4,8 lg (табл. 1). Изучение противовирусной активности экстрактов гастеромицетов в отношении вирусов гриппа В показало, что эта противовирусная активность существенно превосходит активность экстрактов в отношении вирусов гриппа А (ИН изолята B/Novosibirsk/SJ/2011 составляли 2,7–3,3 lg для всех исследованных образцов, а ИН другого изолята B/Novosibirsk/91k/2011 для всех экстрактов были наибольшими в настоящей работе и составляли 4,5–5,5 lg) (табл. 2). Важно, что экстракты (*Lycoperdon perlatum* № 10-47, *Battarrea phalloides* № 10-49 и *Lycoperdon umbrinum* № 10-58), обнаружившие наибольшую противовирусную активность в отношении всех использованных в исследовании вирусов гриппа, обладали низкой токсичностью для эукариотических клеток.

**Изучение протективных свойств экстрактов грибов гастеромицетов в отношении вируса гриппа А в опытах на беспородных белых мышах.** В опытах in vivo, проведенных по лечебно-профилактической схеме, введение мышам экстрактов №№ 10-47, 10-48 и 10-58 до заражения вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) и после заражения в течение 5 суток вызывало значительную защиту животных (83,4, 66,8 и 49,8 % соответственно). В инфицированной группе сравнения (введение Тамифлю) и контрольной инфицированной группе (введение дистиллированной воды) выжило 100 и 50 % животных, соответственно.

Наибольший коэффициент защиты, который составлял 33,4 %, проявил экстракт, выделенный из гриба *Lycoperdon perlatum* (табл. 3). При экстренно профилактической схеме использования экстрактов гастеромицетов на лабораторных мышах установлено, что процент выживаемости животных составлял от 35,0 до 61,0 % (100,0 и 24,1 % – при введении Тамифлю и дистиллированной воды соответственно), а коэффициент защиты варьировал в опыте от 10,9 до 36,9 % (КЗ для Тамифлю составил 75,9 %) (табл. 3). При экстренно профилактической схеме на лабораторных животных, как и при лечебно- профилактической, наибольшей противовирусной активностью обладал экстракт на основе гриба *Lycoperdon perlatum* (табл. 3).

Таблица 1

Противовирусная активность экстрактов гастеромицетов в клетках MDCK, зараженных вирусом гриппа А (профилактическая схема)

Образец		Концентрация сухого вещества в экстракте, мг/мл	Токсичность для культуры клеток MDCK (TC <sub>50</sub> ), мг/мл	Инфекционность вируса (титр) в клетках MDCK в lg ТЦД <sub>50</sub> /мл (M±I <sub>95</sub> , n=3)			Индекс нейтрализации (Титр <sub>контроль</sub> - Титр <sub>опыт</sub> ), lg		
Наименование	№№			A/Aichi/2/68 (H3N2)	A/chiken/Kurgan/05/2005 (H5N1)	A/Novosibirsk/129k/2011 (H1N1)	A/Aichi/2/68 (H3N2)	A/chiken/Kurgan/05/2005 (H5N1)	A/Novosibirsk/129k/2011 (H1N1)
<i>Lycoperdon perlatum</i>	10-47	2,5	0,6	1,8 ± 0,7*	4,8 ± 0,7 <sup>#</sup>	2,0 ± 0,4 <sup>@</sup>	2,5	3,0	2,8
<i>Lycoperdon perlatum</i>	10-48	1,5	0,4	2,8 ± 0,4*	5,8 ± 1,2	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	1,5	2,0	1,8
<i>Battarrea phalloides</i>	10-49	1,5	0,2	2,8 ± 0,5*	6,5 ± 0,7	0 <sup>@</sup>	1,5	1,3	4,8
<i>Dictyophora duplicata</i>	10-50	2,5	0,6	1,8 ± 0,7*	5,8 ± 1,2	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	2,5	2,0	1,8
<i>Gastrosporium simplex</i>	10-51	0,5	0,3	3,8 ± 0,5	6,0 ± 0,2 <sup>#</sup>	0 <sup>@</sup>	0,5	1,8	4,8
<i>Geastrum fimbriatum</i>	10-52	0,5	0,3	3,8 ± 1,0	6,7 ± 1,1	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	0,5	1,1	1,8
<i>Lycoperdon pratense</i>	10-53	1,0	0,5	3,3 ± 0,5	6,0 ± 0,2 <sup>#</sup>	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	1,0	1,8	1,8
<i>Lycoperdon umbrinum</i>	10-54	1,0	0,5	3,3 ± 0,5	7,5 ± 0,9	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	1,0	0,3	1,8
<i>Calvatia lilacina</i>	10-55	1,0	0,5	3,3 ± 1,0	5,8 ± 1,0	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	1,0	2,0	1,8
<i>Chlorophyllum agaricoides</i>	10-56	2,5	1,3	1,8 ± 0,5*	5,7 ± 0,9	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	2,5	2,1	1,8
<i>Lycoperdon utrifforme</i>	10-57	1,0	0,2	3,3 ± 1,2	7,6 ± 0,7	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	1,0	0,2	1,8
<i>Lycoperdon umbrinum</i>	10-58	2,5	0,3	1,8 ± 0,4*	6,0 ± 0,7	3,0 ± 0,3 <sup>@</sup>	2,5	1,8	1,8

Примечание: M—среднее арифметическое, I<sub>95</sub>—ошибка среднего, \* титр вируса A/ Aichi/2/68 в опытах отличается от титра в контроле (4,3±0,5 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) по t-критерию Стьюдента при p ≤ 0,05; <sup>#</sup>-титр вируса A/chiken/Kurgan/05/2005 в опытах отличается от титра в контроле (7,8±1,0 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) по t-критерию Стьюдента при p ≤ 0,05; <sup>@</sup>-титр вируса A/Novosibirsk/129k/2011 в опытах отличается от титра в контроле (4,8±0,49 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) по t-критерию Стьюдента при p ≤ 0,05; n-число экспериментов.

Таблица 2

Противовирусная активность экстрактов грибов гастеромицетов в культуре клеток MDCK, зараженных вирусом гриппа В (профилактическая схема)

Образец		Инфекционность вируса (титр КВЖ) в клетках MDCK в lg ТЦД <sub>50</sub> /мл (M±I <sub>95</sub> , n=3)		Индекс нейтрализации (Титр контроль - Титр опыт), lg	
Наименование	№№	В/Novosibirsk/91k/2011	В/Novosibirsk/SJ/2011	В/Novosibirsk/91k/2011	В/Novosibirsk/SJ/2011
<i>Lycoperdon perlatum</i>	10-47	0*	0 <sup>@</sup>	5,5	3,3
<i>Lycoperdon perlatum</i>	10-48	0,53±0,07*	0,24±0,10 <sup>@</sup>	5,0	3,0
<i>Battarrea phalloides</i>	10-49	0,53±0,07*	0,24±0,10 <sup>@</sup>	5,0	3,0
<i>Dictyophora duplicata</i>	10-50	0,70±0,05*	0,43±0,07 <sup>@</sup>	4,8	2,8
<i>Gastrosporium simplex</i>	10-51	0,33±0,08*	0,24±0,10 <sup>@</sup>	5,2	3,0
<i>Geastrum fimbriatum</i>	10-52	0,33±0,08*	0,24±0,10 <sup>@</sup>	5,2	3,0
<i>Lycoperdon pratense</i>	10-53	0,43±0,07*	0,24±0,10 <sup>@</sup>	5,1	3,0
<i>Lycoperdon umbrinum</i>	10-54	0*	0 <sup>@</sup>	5,5	3,3
<i>Calvatia lilacina</i>	10-55	0,43±0,07*	0,24±0,10 <sup>@</sup>	5,1	3,0
<i>Chlorophyllum agaricoides</i>	10-56	0,33±0,08*	0,24±0,10 <sup>@</sup>	5,2	3,0
<i>Lycoperdon utrifforme</i>	10-57	1,03±0,38*	0,53±0,07 <sup>@</sup>	4,5	2,7
<i>Lycoperdon umbrinum</i>	10-58	0*	0 <sup>@</sup>	5,5	3,3

Примечание: М – среднее арифметическое, I<sub>95</sub> – ошибка среднего, n – число опытов; \* – титр вируса В/Novosibirsk/91k/2011 в опытах достоверно отличается от титра вируса в контроле (без экстрактов) ( $5,5 \pm 0,4$  lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) по t-критерию Стьюдента при  $p \leq 0,05$ ; <sup>@</sup> – титр вируса В/Novosibirsk/SJ/2011 в опытах достоверно отличается от титра вируса в контроле (без экстрактов) ( $3,25 \pm 0,38$  lg ТЦД<sub>50</sub>/мл) по t-критерию Стьюдента при  $p \leq 0,05$ .

### Заключение

Таким образом, водные экстракты плодовых тел гастеромицетов малотоксичны для линии клеток MDCK и лабораторных мышей, а также способны ингибировать репликацию вирусов гриппа А и В как штаммов прошлых лет, так и недавно выделенных изолятов от больных, на культуре клеток MDCK, а также частично защищать лабораторных животных от заражения летальной дозой вируса гриппа. Это позволяет говорить о хорошей перспективе



использования водных экстрактов высших грибов – гастеромицетов как основы для разработки противогриппозных препаратов.

Таблица 3

Протективные свойства экстрактов гастеромицетов в отношении вируса гриппа А/Aichi/2/68 (H3N2) в экспериментах на лабораторных мышах

Образец		Показатели защиты животных при (n=10)					
		лечебно-профилактической схеме			экстренно профилактической схеме		
Наименование	№№	Выживаемость, %	КЗ, %	СПЖ, сутки (M± S <sub>m</sub> )	Выживаемость, %	КЗ, %	СПЖ, сутки (M± S <sub>m</sub> )
<i>Lycoperdon perlatum</i>	10-47	83,4*	33,4	10,5±0,8	61,0 <sup>\$</sup>	36,9	13,5±0,3 <sup>\$</sup>
<i>Battarrea phalloides</i>	10-49	66,8*	16,8	10,0±0,8	44,0 <sup>\$</sup>	19,9	10,6±0,6
<i>Dictyophora duplicate</i>	10-50	н.и.	н.и.	н.и.	60,0 <sup>\$</sup>	35,9	10,8±0,5
<i>Lycoperdon umbrinum</i>	10-54	н.и.	н.и.	н.и.	35,0	10,9	10,0±0,6
<i>Lycoperdon umbrinum</i>	10-58	49,8	-	-	40,0 <sup>\$</sup>	15,9	10,3±1,3
Тамифлю (контроль)	-	100,0*	50,0	14,0 <sup>#</sup>	100,0 <sup>\$</sup>	75,9	14,0 <sup>\$</sup>
Контроль вируса (без препарата)	-	50,0	-	9,2±1,0	24,1	-	9,7±0,7

Примечание: M – среднее арифметическое, S<sub>m</sub> – стандартное отклонение, n-число животных в группе; КЗ – коэффициент защиты; СПЖ – средняя продолжительность жизни; н.и. – не исследовали; \* и <sup>\$</sup> - отличие от соответствующего контроля по критерию  $\chi^2$ ; # и <sup>\$</sup> - отличие от соответствующего контроля по U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05.

### Список литературы

1. Белова Н. В. Перспективы использования биологически активных соединений высших базидиомицетов в России // Микология и фитопатология. – 2004. – Т. 38, №. 2. – С. 1-7.
2. Бурцева Е. И. Чувствительность к ремантадину и Арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004–2005 г. // Вопросы вирусологии. – 2007. – №. 2.– С. 24–29.
3. Все о грибах [Электронный ресурс] // сайт. – URL: <http://www.vsegriby.com>
4. Марченко В. Ю. Характеристика вируса гриппа субтипа H5N1, выделенного во время вспышки среди диких птиц в России (Республика Тыва) в 2010 г. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 4. – С. 36-40.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / [под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова]. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под ред. Р. Ю. Хабриева]. – М.: Медицина, 2005. – 829 с.
7. Шестопалов А. М. Мониторинг гриппа у населения Западной Сибири в 2007–2009 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – №. 6. – С. 26–30.
8. Lindequist U., Niedermeyer T. H. J., Julich W.-D. Pharmacological Potential of Mushrooms // Evid. Based Complement Altern. Med. – 2005. – Vol. 2, № 3. – P. 263-265.

### Рецензенты:

Трошкова Галина Павловна, д.б.н., профессор, заведующая сектором биохимии отдела профилактики и лечения ООИ, Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Кольцово.

Белявская Валентина Александровна, д.б.н., профессор, заведующая сектором отдела научно-методической подготовки персонала по работе с возбудителями ООИ, Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Кольцово.