

# Базидиальные грибы *Ganoderma lucidum*, *Kuehneromyces mutabilis*, *Flammulina velutipes*, *Pleurotus ostreatus* и *Lentinula edodes* как возможные продуценты ингибиторов биосинтеза стеролов

✉ А. С. ТРЕНИН, Е. А. ЦВИГУН, М. А. МАКСИМОВА,  
М. И. ЛЕОНТЬЕВА, А. В. АВТОНОМОВА, Л. М. КРАСНОПОЛЬСКАЯ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ НИИНА), Москва, Российская Федерация

## Резюме

**Актуальность.** Важнейшей проблемой современной медицины по-прежнему остаются сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания, в особенности вызываемые возбудителями, устойчивыми к имеющимся лекарственным препаратам. Разработка принципиально новых лекарственных препаратов возможна благодаря поиску природных соединений. Применение новых методов поиска, вовлечение в него новых групп организмов, включая базидиомицеты, могут способствовать значительному повышению его эффективности и, в конечном счёте, привести к созданию новых более действенных лекарственных средств. **Цель.** Выявление ингибиторов биосинтеза стеролов (ИБС) среди продуктов жизнедеятельности высших грибов базидиомицетов. **Материал и методы.** Выращивание базидиомицетов проводили методом погружённого культивирования. Анализировали этилацетатные экстракты культуральной жидкости продуцентов и этанольные экстракты, получаемые из мицелия продуцентов. Оценку антибактериальной и антифунгальной активности проводили методом серийных разведений с определением минимальной подавляющей концентрации, а также диффузионным методом в агар. Выявление ИБС проводили с помощью ранее разработанной тест-системы с использованием микробной модели *Halobacterium salinarum*. **Результаты.** Изучение штаммов базидиальных грибов *Ganoderma lucidum*, *Kuehneromyces mutabilis*, *Flammulina velutipes*, *Pleurotus ostreatus* и *Lentinula edodes* позволило выявить у многих из них способность к образованию ИБС. В экстрактах некоторых штаммов *L. edodes*, а также в экстрактах, полученных из мицелия штаммов *G. lucidum* и *K. mutabilis*, обнаружены ингибиторы ранних этапов биосинтеза стеролов, подавляющее действие которых на культуру *H. salinarum* снималось добавлением мевалоновой кислоты. В антибиотических комплексах других штаммов имелись, по-видимому, ингибиторы более поздних (после образования мевалоната) этапов биосинтеза стеролов. У ряда штаммов выявлена также антибиотическая активность, главным образом, в отношении грамположительных бактерий и грибов. **Заключение.** Многие изученные штаммы показали способность к образованию ИБС, главным образом, ингибиторов поздних этапов биосинтеза стеролов. Способность к образованию ингибиторов ранних (до образования мевалоната) этапов биосинтеза стеролов выявлена у нескольких штаммов *L. edodes*, а также штамма *P. eryngii* 10, используемого в качестве контроля.

**Ключевые слова:** базидиомицеты; ингибиторы биосинтеза стеролов; экстракты культуральной жидкости и мицелия, антибиотическая активность

**Для цитирования:** Тренин А. С., Цвигун Е. А., Максимова М. А., Леонтьева М. И., Автономова А. В., Краснополяская Л. М. Базидиальные грибы *Ganoderma lucidum*, *Kuehneromyces mutabilis*, *Flammulina velutipes*, *Pleurotus ostreatus* и *Lentinula edodes* как возможные продуценты ингибиторов биосинтеза стеролов. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (1–2): 4–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-1-2-4-11>. EDN: QEVTWA.

## Basidiomycetes *Ganoderma lucidum*, *Kuehneromyces mutabilis*, *Flammulina velutipes*, *Pleurotus ostreatus* and *Lentinula edodes* as Possible Producers of Sterol Biosynthesis Inhibitors

✉ ALEXEY S. TRENIN, ELENA A. TSVIGUN, MARIA A. MAXIMOVA,  
MARIA I. LEONTEVA, ANASTASIA V. AVTONOMOVA, LARISSA M. KRASNOPOLSKAYA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Cardiovascular and infectious diseases, especially those caused by pathogens resistant to existing drugs, remain the most important problem in modern medicine. The development of fundamentally new effective drugs is possible through the search for natural compounds. The use of new search methods and the involvement of new groups of organ-

✉ Адрес для корреспонденции:  
E-mail: [as-trenin@mail.ru](mailto:as-trenin@mail.ru)



✉ Correspondence to:  
E-mail: [as-trenin@mail.ru](mailto:as-trenin@mail.ru)



EDN: QEVTWA

isms, including basidiomycetes, can significantly increase the efficiency of screening work and, ultimately, lead to the development of new, more effective drugs. *The aim of the work* was to identify sterol biosynthesis inhibitors (SBIs) among the metabolic products of higher fungi — Basidiomycetes. *Materials and Methods.* Basidiomycetes were grown using the submerged cultivation method. Ethyl acetate extracts from the culture broth and ethanol extracts from the mycelium of the producers were analyzed. The antibacterial and antifungal activity was assessed using the serial dilution method with determination of the minimum inhibitory concentration, as well as the agar diffusion assay. SBIs were detected utilizing a previously developed test system using the *Halobacterium salinarum* microbial model. *Results.* The study of *Ganoderma lucidum*, *Kuehneromyces mutabilis*, *Flammulina velutipes*, *Pleurotus ostreatus*, and *Lentinula edodes* strains revealed the ability of many strains to produce SBIs. The extracts of some *L. edodes* strains, as well as the extracts obtained from the mycelium of *G. lucidum* and *K. mutabilis*, were found to contain inhibitors of the early stages of sterol biosynthesis; their suppressive effect on the *H. salinarum* culture was removed by the addition of mevalonic acid. The antibiotic complexes of other strains apparently contained inhibitors of later (after the formation of mevalonate) stages of sterol biosynthesis. Some strains have also exhibited antibiotic activity, mainly against Gram-positive bacteria and fungi. *Conclusion.* Some of the studied strains demonstrated the ability to form inhibitors of the late stages of sterol biosynthesis. The ability to form inhibitors of early (before mevalonate formation) stages of sterol biosynthesis has been demonstrated in several *L. edodes* strains, as well as in the *P. eryngii* strain 10 used as a control.

**Keywords:** *basidiomycetes, sterol biosynthesis inhibitors, culture broth and mycelium extracts, antibiotic activity*

**For citation:** Trenin A. S., Tsvigun E. A., Maximova M. A., Leonteva M. I., Avtonomova A. V., Krasnopolskaya L. M. Basidiomycetes *Ganoderma lucidum*, *Kuehneromyces mutabilis*, *Flammulina velutipes*, *Pleurotus ostreatus* and *Lentinula edodes* as possible producers of sterol biosynthesis inhibitors. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (1–2): 4–11. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-1-2-4-11>. EDN: QEVTWA.

## Введение

Микробные метаболиты — ингибиторы биосинтеза стеролов (ИБС) широко распространены в природе, отличаются заметным разнообразием по химической структуре и механизму действия, обладают выраженной биологической активностью [1]. Они стали перспективным источником получения различных лекарственных препаратов, эффективных в лечении таких серьёзных заболеваний, как атеросклероз, рак, инфекции грибковой этиологии [2–6]. На их основе путём разнообразных химических модификаций удаётся проводить разработку современных высокоэффективных гипополипидемических лекарственных средств [1]. Поиску ИБС в настоящее время уделяется пристальное внимание [7, 8].

Успех поисковых исследований в значительной степени зависит от качества используемых тест-систем, их чувствительности, надёжности, возможности применения на начальных этапах поиска.

Так называемый «химический скрининг», т. е. поиск, ориентированный на химические характеристики препаратов, их принадлежность к определённым, заранее намеченным классам химических соединений, успешен лишь в обнаружении аналогов уже известных соединений. Для обнаружения принципиально новых биологически активных соединений необходима ориентация в первую очередь на изучение их биологической активности и механизма действия. Такой подход, широко используемый в мировой практике, позволяет создавать лекарственные препараты, становящиеся родоначальниками новых классов биологически активных соединений. Хороший эффект в разработке новых соединений способен обеспечить биологические и биохимические модели поиска [9].

В настоящем исследовании для выявления ИБС был применён специально разработанный тест с использованием галофильной бактериаль-

ной культуры *Halobacterium salinarum*, обладающей мевалонатным путём биосинтеза стеролов, аналогичным образованию холестерина у млекопитающих [10, 11]. ИБС выявлялись как соединения, подавляющие рост бактериальной тест-культуры. Наличие ингибиторов ранних или поздних (после образования мевалоната) этапов биосинтеза стеролов подтверждалось путём добавления в среду культивирования *H. salinarum* препарата экзогенной мевалоновой кислоты: снятие подавляющего действия при добавлении мевалоната свидетельствовало о наличии ингибиторов ранних этапов биосинтеза стеролов [12].

Базидиомицеты могут стать весьма перспективным источником получения новых биологически активных соединений, в том числе ИБС. У некоторых базидиальных грибов обнаружена способность к образованию метаболитов, обладающих гипополипидемическим действием, в основе которого может быть как подавление биосинтеза холестерина, или его дальнейших ферментативных превращений, так и выведение холестерина из организма путём сорбции на грибных пищевых волокнах. В плодовых телах ряда грибов, в частности, у *Agaricus brasiliensis*, *Ganoderma lucidum*, *Hericiium erinaceus*, *Coprinus comatus*, *Pleurotus ostreatus*, а также в мицелии *A. brasiliensis* и *Trametes versicolor* удалось обнаружить известный ИБС ловастатин. Однако в плодовых телах *Flammulina velutipes*, *Grifola frondosa* и *Lentinula edodes* его обнаружено не было [13, 14].

*Цель работы* — изучение способности штаммов базидиомицетов к образованию ИБС, с использованием микробной модели *H. salinarum*.

## Материал и методы

**Объект исследования и условия культивирования.** Работу проводили с культурами базидиальных грибов из рабочей коллекции лаборатории биосинтеза биологически актив-

ных соединений ФБГНУ НИИНА. Были изучены следующие штаммы: *Ganoderma lucidum* 5, *Kuehneromyces mutabilis* 1, *Flammulina velutipes* 42, *Pleurotus ostreatus* 27, *P. eryngii* 10 и штаммы *Lentinula edodes* 3, 4, 12, 15.

Для получения биологически активных метаболитов использовали погружённое культивирование по ранее описанному методу [15].

Культивирование осуществляли в два этапа, посевная и производственные среды содержали глюкозу, соевую муку и минеральные соли. Количество инокулюма составляло 10%. Погружённое культивирование проводили на орбитальном шейкере при 200 об/мин, температуре 25°C. Длительность процессов культивирования обеспечивала максимум накопления погружённой биомассы каждого штамма и варьировала от 5 до 9 сут. По окончании процесса культивирования погружённый мицелий отделяли от культуральной жидкости фильтрацией через лавсановую ткань.

**Получение экстрактов.** Экстракцию культуральной жидкости проводили однократно этилацетатом (АО «ВЕКТОН», Россия) в соотношении 1:1. Сырую биомассу экстрагировали 96% этанолом в соотношении 1 г/10 мл 12 ч при комнатной температуре. Все полученные экстракты упаривали на роторном испарителе KnF RC600 (KNF, Германия) при 40°C с последующим растворением осадка в 96% этаноле.

**Определение антимикробной активности и способности к образованию ИБС.** Выявление способности штаммов к образованию ИБС и определение их механизма действия, а именно, установление стадии подавления биосинтеза стеролов, проводили в специально разработанной модельной системе с использованием галофильной бактериальной культуры *H. salinarum* (*H. halobium* ATCC 29341), подробно описанной ранее [12].

Тест-систему использовали в модификации микрометода с применением стерильных 96-луночных планшетов. Культуру *H. salinarum* выращивали в питательных средах с повышенным содержанием NaCl. Постановку экспериментов проводили в среде следующего состава (в %): NaCl — 18,0; MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O — 0,1; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> — 0,1; дрожжевой экстракт — 1,0; вода — до 100; pH — 7,0–7,2, в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах для иммунологических реакций с круглым дном («Медполимер», С-Пб.).

В качестве посевного материала использовали культуру *H. salinarum*, выращенную на агаризованной питательной среде в течение 1 нед. Клетки суспендировали в жидкой питательной среде с использованием вибратора «Вортекс ELMi» (Латвия) и разводили питательной средой до нужного объёма. Начальная оптическая плотность посевного материала, контролируемая в микрокалориметре МКМФ-1 (Россия), составляла 0,005–0,015 (в 1 см кюветы при 570 нм). Объём питательной среды в каждой лунке (пробе) составлял 150 мкл.

Исследуемые препараты, полученные из культуральной жидкости и мицелия продуцентов в виде этанольных растворов, вносили в среду культивирования *H. salinarum* серией последовательных двух- или трёхкратных разведений. При внесении в каждую ячейку препарата из расчёта 3 мкл на 150 мкл среды конечное содержание этанола в эксперименте не превышало 2%.

Инкубирование проводили в атмосфере повышенной влажности при 37°C в течение 5–22 сут.

Оценку роста проводили визуально по размеру плотного осадка красного цвета на дне лунки, а также фотометрически с помощью микроплетифотометра ИФКО-2 (Россия) после перемешивания содержимого лунок.

Об активности экстрактов судили по их способности подавлять рост культуры *H. salinarum* при внесении в различной концентрации. Диапазон использованных концентраций экстрактов был достаточно широк и находился в пределах от 3×10<sup>-1</sup> до 3×10<sup>-5</sup> ед. кж/мл, что соответствовало разведению исходной культуральной жидкости в 3–30000 раз.

Наличие в экстрактах ингибиторов ранних или поздних этапов биосинтеза стеролов подтверждалось путём добавления

в среду культивирования *H. salinarum* препарата экзогенной мевалоновой кислоты в конечной концентрации 3 мМ: снятие подавляющего действия при добавлении мевалоната свидетельствовало о наличии ингибиторов ранних этапов биосинтеза стеролов. В качестве положительного контроля использовали ингибитор ГМГ-КоА редуктазы ловастатин («MSD», США).

Каждый препарат в эксперименте присутствовал не менее, чем в трёх повторах. В качестве контроля включали лунки, не содержащие тестируемых веществ или растворителя.

Одновременно оценивали способность культур базидиомицетов к образованию метаболитов, обладающих антибактериальным и антифунгальным действием, методом диффузии в агар с помощью стандартных микробных культур *Staphylococcus aureus* ATCC 21027 (=209 P), *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Наличие антифунгальной активности экстрактов *in vitro* в отношении дрожжевой культуры *Candida albicans* ATCC 14053, а также грибной культуры *Aspergillus niger* ATCC 16404 проводили методом серийных разведений в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI/NCCLS) [16, 17]. В качестве контроля служили флуконазол, вориконазол («Sigma-Aldrich», США) и амфотерицин Б («Sigma», США).

**Статистический анализ.** Обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета программ Microsoft Excel. Результаты представлены как среднее значение и стандартное отклонение.

## Результаты

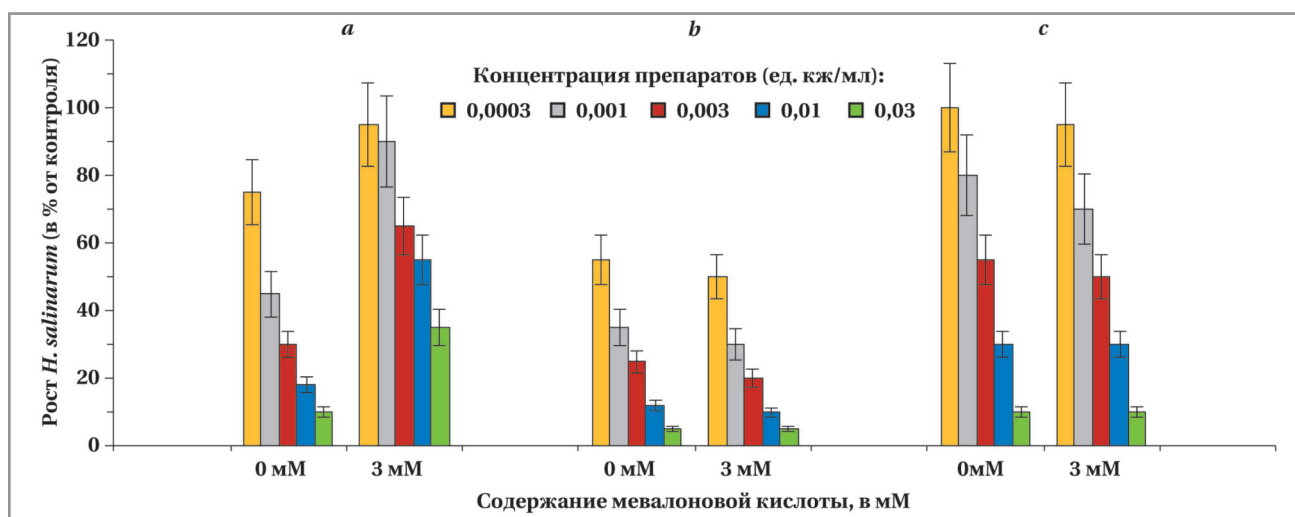
Анализ экстрактов, полученных из культуральной жидкости и мицелия штаммов, выращенных методом погружённого культивирования, показал, что многие из них проявляют активность в модельной системе *H. salinarum*.

На рисунке представлены результаты экспериментов, проведённых с экстрактами, полученными из культуральной жидкости трёх штаммов базидиомицетов — *L. edodes* 15, *G. lucidum* 5 и *F. velutipes* 42.

Экстракт *F. velutipes* 42 по своей активности несколько уступал экстрактам, полученным из штаммов *L. edodes* 15, *G. lucidum* 5. Для достижения такого же эффекта подавления требовалось его использование в значительно большей (в 3–10 раз) концентрации. Тем не менее, все три экстракта весьма активны — даже в низких концентрациях (0,003 и 0,001 ед. кж/мл) они вызывают заметное подавление роста *H. salinarum*. Увеличение концентрации экстрактов приводит к ещё более сильному подавлению роста тест-культуры (см. рисунок).

При внесении 3 мМ мевалоновой кислоты происходило снижение подавляющего действия экстракта *L. edodes*, в отличие от двух других экстрактов, полученных из культуральной жидкости штаммов *G. lucidum* 5, *F. velutipes* 42, подавляющее действие которых оставалось на прежнем уровне (см. рисунок).

Указанное наблюдение говорит о том, что экстракт штамма *L. edodes* 15 содержит соединения, способные к подавлению начальных (до образования мевалоната) этапов биосинтеза стеролов, а



Влияние мевалоновой кислоты на рост *H. salinarum* в присутствии экстрактов, полученных из культуральной жидкости штаммов *L. edodes* 15 (a), *G. lucidum* 5 (b) и *F. velutipes* 42 (c).

The effect of mevalonic acid on the growth of *H. salinarum* in the presence of extracts obtained from the culture broth of *L. edodes* 15 (a), *G. lucidum* 5 (b) and *F. velutipes* 42 (c) strains.

Таблица 1. Активность экстрактов различных штаммов базидиомицетов в тест-системе *H. salinarum*

Table 1. Activity of extracts of different basidiomycetes strains in the *H. salinarum* test system

| № | Организм, происхождение экстракта | МПК, ед. кж/мл                               |  | действие на <i>H. salinarum</i>          | Комментарий        |         |
|---|-----------------------------------|--|--|--|--------------------|---------|
|   |                                   | <i>Halobacterium salinarum</i> <sup>3)</sup> |  |  |                    |         |
|   |                                   | МПК <sub>100</sub> <sup>1)</sup>             | МПК <sub>50</sub> <sup>2)</sup>        |  | снятие мевалонатом |         |
| 1 | <i>G. lucidum</i> 5               | кж   | 10 <sup>-2</sup>                       | 3×10 <sup>-4</sup>                       | Активное           | Нет     |
|   |                                   | Мицелий                                      | 10 <sup>-2</sup>                       | 3×10 <sup>-4</sup> (10 <sup>-3</sup> )   | Активное           | Есть    |
| 2 | <i>K. mutabilis</i> 1             | кж   | 10 <sup>-2</sup>                       | 3×10 <sup>-4</sup>                       | Активное           | Нет     |
|   |                                   | Мицелий                                      | 10 <sup>-2</sup>                       | 3×10 <sup>-4</sup> (10 <sup>-3</sup> )   | Активное           | Есть    |
| 3 | <i>F. velutipes</i> 42            | кж   | 10 <sup>-1</sup>                       | 3×10 <sup>-3</sup>                       | Умеренное          | Нет     |
|   |                                   | Мицелий                                      | 3×10 <sup>-1</sup>                     | 10 <sup>-2</sup>                         | Слабое             | Нет     |
| 4 | <i>P. ostreatus</i> 27            | кж   | 3×10 <sup>-1</sup>                     | 3×10 <sup>-2</sup>                       | Слабое             | Нет     |
|   |                                   | Мицелий                                      | 3×10 <sup>-1</sup>                     | 3×10 <sup>-2</sup>                       | Слабое             | Нет     |
| 5 | <i>L. edodes</i> 3                | кж   | 3×10 <sup>-1</sup>                     | 3×10 <sup>-3</sup>                       | Умеренное          | Нет     |
|   |                                   | Мицелий                                      | 10 <sup>-2</sup>                       | 10 <sup>-3</sup>                         | Активное           | Нет     |
| 6 | <i>L. edodes</i> 4                | кж   | 10 <sup>-1</sup> (3×10 <sup>-1</sup> ) | 10 <sup>-4</sup> (3×10 <sup>-4</sup> )   | Умеренно-активное  | Есть    |
|   |                                   | Мицелий                                      | 10 <sup>-2</sup> (3×10 <sup>-2</sup> ) | 10 <sup>-4</sup> (3×10 <sup>-4</sup> )   | Активное           | Есть    |
| 7 | <i>L. edodes</i> 12               | кж   | 10 <sup>-1</sup> (3×10 <sup>-1</sup> ) | 3×10 <sup>-3</sup> (10 <sup>-2</sup> )   | Умеренно-активное  | Есть    |
|   |                                   | Мицелий                                      | —                                      | —  | —                  | —       |
| 8 | <i>L. edodes</i> 15               | кж   | 3×10 <sup>-2</sup> (10 <sup>-1</sup> ) | 3×10 <sup>-4</sup> (3×10 <sup>-3</sup> ) | Активное           | Сильное |
|   |                                   | Мицелий                                      | 10 <sup>-2</sup> (3×10 <sup>-2</sup> ) | 10 <sup>-4</sup> (3×10 <sup>-2</sup> )   | Активное           | Сильное |
| 9 | <i>P. eryngii</i> 10              | кж   | 10 <sup>-2</sup> (3×10 <sup>-1</sup> ) | 10 <sup>-3</sup> (10 <sup>-2</sup> )     | Активное           | Сильное |
|   |                                   | Мицелий                                      | 3×10 <sup>-1</sup>                     | 3×10 <sup>-3</sup>                       | Умеренное          | Нет     |
|   | Ловастатин <sup>4)</sup>          | 1,5 (> 16)                                   | 0,3 (12)                               | Активное                                 | Сильное            |         |

**Примечание.** <sup>1)</sup> МПК<sub>100</sub> — концентрация, вызывающая полное подавление роста культуры; <sup>2)</sup> МПК<sub>50</sub> — концентрация, вызывающая частичное (50%) подавление роста культуры; <sup>3)</sup> если снятие происходило; в скобках указаны значения, полученные при добавлении 3 мМ мевалоната; <sup>4)</sup> активность ловастатина представлена в мкг/мл.

**Note.** <sup>1)</sup> MIC<sub>100</sub> Concentration causing complete inhibition of culture growth; <sup>2)</sup> MIC<sub>50</sub> Concentration causing partial (50%) inhibition of culture growth; <sup>3)</sup> If removal occurred, the values obtained with the addition of 3 mM mevalonate are given in brackets; <sup>4)</sup> Lovastatin activity is presented in µg/ml.

экстракты штаммов *G. lucidum* 5, *F. velutipes* 42 podobных соединений, по-видимому, не содержат.

Была изучена активность экстрактов, полученных из культуральной жидкости и мицелия ряда штаммов базидиомицетов, относящихся к другим видам. Оценивалась концентрация, вызывающая полное подавление роста *H. salinarum* (МПК<sub>100</sub>), а также концентрация экстрактов, вызывающая неполное 50% подавление роста (МПК<sub>50</sub>). Последний

показатель требовался для выявления тонких различий между тестируемыми препаратами [12]. В качестве контрольных препаратов были использованы экстракты, полученные из культуральной жидкости и мицелия штамма *P. eryngii* 10, ранее показавшего способность к образованию ингибиторов ранних этапов биосинтеза стеролов [18].

Результаты, представленные в табл. 1, в целом, свидетельствуют о довольно высоком уровне

ингибиторной активности, проявленной экстрактами большинства изученных штаммов. Например, высокий уровень активности выявлен у экстрактов, полученных из культуральной жидкости и мицелия штаммов *L. edodes* 4, 12 и 15. Значения их МПК<sub>100</sub> составили  $10^{-2}$  ед. кж/мл, а МПК<sub>50</sub>  $3 \times 10^{-4}$  ед. кж/мл.

Активность экстрактов, полученных из культуральной жидкости и мицелия штамма *P. ostreatus* 27, а также штамма *L. edodes* 3 была относительно невелика. Их МПК<sub>100</sub> составила  $3 \times 10^{-1}$  ед. кж/мл, что соответствовало разведению содержимого культуральной жидкости всего в 3 раза. Наблюдаемый уровень активности мог стать результатом действия каких-либо других соединений, содержащихся в культуральной жидкости и мицелии продуцентов, не являющихся ИБС, но способных к некоторому «шумовому» воздействию, например, мембрано-активных соединений, к которым используется микробная модель весьма чувствительна [12].

Подавляющее действие экстрактов культуральной жидкости штаммов *L. edodes* 4, 12 и 15 снималось при добавлении мевалоната и для достижения прежнего уровня подавления требовалось повышение концентрации экстрактов в 3–10 раз. Наиболее выраженное защитное действие мевалоновой кислоты наблюдалось в отношении экстрактов *L. edodes*, получаемых на 6–7-е сутки культивирования этого продуцента. Аналогичный эффект снятия наблюдался при изучении действия ловастатина — конкурентного ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, взятого в качестве контроля. Внесение мевалоната приводило к заметному снижению активности указанного препарата. Выявленная высокая активность экстрактов штаммов *L. edodes* в системе *H. salinarum*, а также снятие их подавляющего действия в присутствии мевалоната говорит о том, что в экстрактах штаммов *L. edodes* присутствуют соединения, способные, подобно ловастатину, к ингибированию начальных этапов биосинтеза стеролов.

Высокий уровень активности в тест-системе *H. salinarum* отмечен у экстрактов, полученных из культуральной жидкости и мицелия штаммов *G. lucidum* 5 и *K. mutabilis* 1. Их МПК<sub>100</sub> и МПК<sub>50</sub> составили соответственно  $10^{-2}$  и  $3 \times 10^{-4}$  ед. кж/мл. При этом максимальный уровень активности у штамма *G. lucidum* 5 наблюдался на 7-е сутки, а у штамма *K. mutabilis* 1 на 6-е сутки культивирования. В присутствии мевалоната происходило снятие подавляющего действия экстрактов, полученных из мицелия указанных штаммов. У экстрактов, полученных из культуральной жидкости штаммов *G. lucidum* 5 и *K. mutabilis* 1, такого снятия отмечено не было. Неспособность мевалоната к снятию подавляющего действия экстрактов, полученных из культуральной жидкости

штаммов *G. lucidum* 5, *K. mutabilis* 1, а также экстрактов, полученных из культуральной жидкости и мицелия штаммов *F. velutipes* 42 и *L. edodes* 3, говорит об отсутствии в их составе ингибиторов начальных (до образования мевалоната) этапов биосинтеза стеролов. Возможно, в составе этих экстрактов имеются ингибиторы более поздних этапов биосинтеза стеролов.

Далее было проведено определение МПК экстрактов штаммов *G. lucidum* 5, *P. eringii* 10 и *L. edodes* 15 в отношении *C. albicans*, *A. niger* и *H. salinarum*. Результаты представлены в табл. 2. Наибольший уровень активности показал экстракт, выделенный из культуральной жидкости *G. lucidum* 5. Его МПК<sub>100</sub> составила 125 мкг/мл, а МПК<sub>50</sub> 4 мкг/мл. В более высокой концентрации (500 мкг/мл) указанный экстракт, как и экстракт штамма *L. edodes* 15, вызывал лизис тест-культуры. Аналогичный эффект наблюдался при изучении действия ловастатина, также способного вызывать лизис. Однако, в отличие от ловастатина, подавляющее действие которого снималось в присутствии мевалоната, подавляющее действие экстракта *G. lucidum* 5 при добавлении мевалоната оставалось на прежнем уровне.

Несколько меньшую активность проявили экстракты штаммов *P. eringii* 10 и *L. edodes* 15, однако их подавляющее действие, как и у ловастатина, при добавлении мевалоната заметно снижалось. Указанное наблюдение свидетельствует о наличии в их составе ингибиторов ранних этапов биосинтеза стеролов.

У экстракта, выделенного из культуральной жидкости штамма *G. lucidum* 5, выявлен также заметный уровень антифунгальной активности в отношении дрожжей *C. albicans* (см. табл. 2).

## Обсуждение результатов

Результативность скрининговых исследований во многом определяется эффективностью используемых поисковых моделей. В настоящем исследовании для выявления ИБС была использована тест-система, основанная на применении бактериальной культуры *H. salinarum*, обладающая мевалонатным путём биосинтеза стеролов и значительным сходством с образованием холестерина у человека [10, 12]. В сравнении с другими ранее разработанными тест-системами поиска ИБС система *H. salinarum* обладала рядом преимуществ, в первую очередь простотой и надёжностью.

Ранее тест-система *H. salinarum* показала свою эффективность в поиске ИБС у несовершенных грибов и актиномицетов, показала свою пригодность к работе с экстрактами, полученными из культуральной жидкости и биомассы продуцентов, фильгратами культуральной жидкости, т. е. доказала свою пригодность для использова-

**Таблица 2.** Антимикробная активность экстрактов культуральной жидкости штаммов *G. lucidum* 5, *P. eringii* 10 и *L. edodes* 15 в сравнении с флуконазолом, вориконазолом, амфотерицином Б и ловастатином

**Table 2.** Antimicrobial activity of culture broth extracts of *G. lucidum* 5, *P. eringii* 10, and *L. edodes* 15 in comparison with fluconazole, voriconazole, amphotericin B, and lovastatin

| Вариант                     | МПК, мкг/мл                           |  |  |                                 |                               | Комментарий<br>Снятие<br>мевалонатом |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|--|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                             | <i>Candida albicans</i><br>ATCC 14053 | <i>Aspergillus niger</i><br>ATCC 16404 | <i>Halobacterium salinarum</i> <sup>4)</sup> |                                 |                               |                                      |
|                             |                                       |  | МПК <sub>100</sub> <sup>1)</sup>             | МПК <sub>50</sub> <sup>2)</sup> | Лизис<br>клеток <sup>3)</sup> |                                      |
| <i>Ganoderma lucidum</i> 5  | 125                                   | > 1000                                 | 125  | 4                               | 500                           | Нет                                  |
| <i>Pleurotus eryngii</i> 10 | > 1000                                | > 1000                                 | 500  | 8 (16)                          | > 1000                        | Есть                                 |
| <i>Lentinula edodes</i> 15  | > 1000                                | > 1000                                 | 250  | 7 (21)                          | 500                           | Сильное                              |
| Флуконазол                  | 0,5                                   | > 64                                   | 12   | 0,8                             | > 24                          | Нет                                  |
| Вориконазол                 | 0,05                                  | 0,4                                    | 6  | 0,4                             | > 24                          | Нет                                  |
| Амфотерицин Б               | 0,25                                  | 0,5                                    | 40   | 4                               | > 40                          | Нет                                  |
| Ловастагин                  | —                                     | —                                      | 1,5 (> 16)                                   | 0,3 (12)                        | 16 (> 16)                     | Сильное                              |

**Примечание.** <sup>1)</sup> МПК<sub>100</sub> — концентрация, полностью подавляющая рост клеток; <sup>2)</sup> МПК<sub>50</sub> — концентрация, подавляющая рост клеток на 50%; <sup>3)</sup> концентрация, вызывающая лизис культуры; <sup>4)</sup> в скобках — после добавления мевалоната (3 мМ).

**Note.** <sup>1)</sup> MIC<sub>100</sub> Concentration that completely inhibits cell growth; <sup>2)</sup> MIC<sub>50</sub> Concentration that inhibits cell growth by 50%; <sup>3)</sup> Concentration that causes culture lysis; <sup>4)</sup> in brackets — after addition of mevalonate (3 mM).

ния на начальных этапах поисковых исследований [19]. С её помощью удавалось одновременно оценить механизм действия отбираемых соединений — уже на начальных этапах поиска успешно выявлять метаболиты, способные к подавлению ранних или поздних этапов биосинтеза стеролов. Система практически не давала ложноотрицательных результатов, т.е. её применение не вызывало неправомерного отсева потенциально перспективных продуцентов [19].

В настоящем исследовании указанная тест-система была использована для изучения базидиальных грибов, известных своей биосинтетической активностью и способностью к образованию продуктов вторичного метаболизма [20–23]. Проведённое с её помощью изучение свойств нескольких штаммов, относящихся к пяти видам базидиомицетов — *G. lucidum*, *K. mutabilis*, *F. velutipes*, *P. ostreatus* и *L. edodes* и *P. eringii* — показало, что многие из них способны к образованию ИБС.

Экстракты, полученные из культуральной жидкости и мицелия разных штаммов, проявили разный уровень ИБС активности. Наряду с высоким уровнем ( $3 \times 10^{-3}$ – $3 \times 10^{-4}$  ед. кж/мл), соответствующим разведению культуральной жидкости в 300–3000 раз, у ряда штаммов отмечен не столь выразительный уровень активности, составивший  $3 \times 10^{-1}$ – $10^{-1}$  ед. кж/мл, что соответствовало разведению культуральной жидкости всего в 3–10 раз. Столь низкий уровень активности ряда штаммов заметно отличался от активности других штаммов. Это могло быть результатом как низкой продукции ИБС, так и наличием в экстрактах других биологически активных метаболитов, способных оказывать влияние на изучаемый эффект, например, мембрано-активных соединений. Таким образом, низкий уровень подавления не позволил с уве-

ренностью оценить некоторые штаммы как продуценты ИБС.

Невысокий уровень активности отмечался у экстрактов, выделенных из культуральной жидкости и мицелия штамма *P. ostreatus* 27 и штамма *L. edodes* 3. Вместе с тем для большинства изученных штаммов *L. edodes*, *G. lucidum*, *K. mutabilis* и *F. velutipes* была характерна высокая активность в используемой тест-системе, что говорит о наличии в их составе соединений, подавляющих биосинтез стеролов.

При изучении механизма действия выявленных ингибиторов было показано, что внесение экзогенного мевалоната приводило к снятию подавляющего действия ряда экстрактов, что свидетельствовало о способности отдельных штаммов, в первую очередь штамма *P. eringii* 10 и штаммов *L. edodes* 4, 12, 15, к образованию ингибиторов ранних этапов биосинтеза стеролов. Изученные штаммы *G. lucidum* 5 и *K. mutabilis* 1 также, по-видимому, были способны к образованию ингибиторов ранних этапов биосинтеза стеролов, однако, в отличие от штаммов *P. eringii* 10 и *L. edodes* 4, 12, 15, они не выделяли их в культуральную жидкость, а сохраняли в своём мицелии.

Проведённое исследование подтверждает наличие у базидиомицетов высоких биосинтетических возможностей, в том числе способности к образованию ИБС.

## Заключение

Изучение штаммов базидиомицетов, относящихся к видам *G. lucidum*, *K. mutabilis*, *F. velutipes*, *P. ostreatus* и *L. edodes*, в модельной системе *H. salinarum* показало, что многие из них способны к образованию ИБС, главным образом, ингибиторов поздних этапов биосинтеза стеролов.

Штаммы *L. edodes* 4, 12, 15, а также в несколько меньшей степени штаммы *G. lucidum* 5 и *K. mutabilis* 1 проявили способность к образованию ингибиторов ранних этапов биосинтеза стеролов. Выявленные штаммы могут стать ценным источником соединений, перспективных для разработки на их основе новых гипополипидемических лекарственных средств.

### Дополнительная информация

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Тренин А. С., Максимова М. А., Цвигун Е. А., Леонтьева М. И., Автономова А. В. — разработка схем исследования и выполнение экспериментальной части; Тренин А. С., Максимова М. А., Цвигун Е. А. — разработка моделей для изучения ИБС активности, определение ан-

тимикробной активности, анализ и интерпретация результатов; Тренин А. С., Краснополянская Л. М. — разработка структуры исследования, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи.

### Additional Information

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest related to the publication of this article.

**Authors' participation.** Trenin A. S., Maximova M. A., Tsvigun E. A., Leonteva I., Avtonomova A. V. — performing the experimental part; Trenin A. S., Maximova M. A., Tsvigun E. A. — development of models for studying ISB activity, studying antimicrobial activity, analysis and interpretation of results; Trenin A. S., Krasnopol'skaya L. M. — research concept development, research design, text writing and editing, final approval of the manuscript.

## Литература/References

1. Тренин А.С. Микробные метаболиты — ингибиторы биосинтеза стеролов, их химическое разнообразие и особенности механизма действия. Биоорганическая химия. 2013; 39 (6): 633–657. [Trenin AS. Microbial metabolites inhibiting sterol biosynthesis: their chemical diversity and characteristics of the mechanism of action. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2013; 39 (6): 565–587.]. doi: <https://doi.org/10.1134/S1068162013060095>.
2. Zhu T, Chen X, Li C, Tu J, Liu N, Xu D, Sheng C. Lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51)/histone deacetylase (HDAC) dual inhibitors for treatment of *Candida tropicalis* and *Cryptococcus neoformans* infections. Eur J Med Chem. 2021; Oct 5; 221: 113524. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113524.
3. Han G, Liu N, Li C, Tu J, Li Z, Sheng C. Discovery of novel fungal lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51)/Histone deacetylase dual inhibitors to treat azole-resistant candidiasis. J Med Chem. 2020; 63 (10): 5341–5359. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00102.
4. Nes WD, Chaudhuri M, Leaver DJ. Druggable sterol metabolizing enzymes in infectious diseases: cell targets to therapeutic leads. Biomolecules. 2024; 14 (3): 249. doi: 10.3390/biom14030249.
5. Hillis AL, Martin TD, Manchester HE, Högström J, Zhang N, Lecky E, et al. Targeting cholesterol biosynthesis with statins synergizes with AKT inhibitors in triple-negative breast cancer. Cancer Res. 2024; 84 (19): 3250–3266. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-24-0970.
6. Poirot M. Sterol metabolism and cancer. Biochem Pharmacol. 2022 Feb; 196: 114843. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114843.
7. Wang H, Lu Z, Li Y, Liu T, Zhao L, Gao T, et al. Virtual screening of novel 24-dehydroxysterol reductase (DHCR24) inhibitors and the biological evaluation of irbesartan in cholesterol-lowering effect. Molecules. 2023; 28 (6): 2643. doi: 10.3390/molecules28062643.
8. Marathatha R, Basnet S, Bhattarai BR, Budhathoki P, Aryal B, Adhikari B, et al. Potential natural inhibitors of xanthine oxidase and HMG-CoA reductase in cholesterol regulation: in silico analysis. BMC Complement Med Ther. 2021 Jan 1; 21 (1): 1. doi: 10.1186/s12906-020-03162-5.
9. Тренин А.С. Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (7–8): 34–46. [Trenin AS. Methodology of screening new antibiotics: present status and prospects. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2015; 60 (7–8): 34–46. (in Russ.)].
10. Soppa J. From genomes to function: haloarchaea as model organisms. Microbiology (Reading). 2006; 152 (Pt 3): 585–590. doi: 10.1099/mic.0.28504-0.
11. Lasunción MA, Martínez-Botas J, Martín-Sánchez C, Busto R, Gómez-Coronado D. Cell cycle dependence on the mevalonate pathway: Role of cholesterol and non-sterol isoprenoids. Review. Biochem Pharmacol. 2022 Feb; 196: 114623. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114623.
12. Тренин А.С. Микробная модель *Halobacterium salinarum* для поиска ингибиторов биосинтеза стеролов. Антибиотики и химиотер. 2013; 58 (5–6): 3–10. [Trenin AS. Microbial model of *Halobacterium salinarum* for screening inhibitors of sterol biosynthesis. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2013; 58 (5–6): 3–10. (in Russ.)].
13. Pandey VV, Varshney VK, Pandey A. Lovastatin: a journey from Ascomycetes to Basidiomycetes fungi. Journal of Biologically Active Products from Nature. 2019; 9 (3): 162–178. doi: 10.1080/22311866.2019.1622452
14. Atli B, Yamac M. Screening of medicinal higher Basidiomycetes mushrooms from Turkey for lovastatin production. Int J Med Mushrooms. 2012; 14 (2): 149–159. doi: 10.1615/intjmedmushr.v14.i2.30.
15. Альмяшева Н.Р., Ярина М.С., Голышкин А.В., Джавахян Б.Р., Краснополянская Л.М. Антиоксидантные свойства водорастворимых полисахаридов и этанольных экстрактов мицелия ксилотрофных базидиальных грибов. Антибиотики и химиотер. 2017; 62 (7–8): 8–12. [Almyasheva NR, Yarina MS, Golyshkin AV, Dzhavakhyan BR, Krasnopol'skaya LM. Antioxidant properties of water-soluble polysaccharides and ethanolic extracts of xylophilic basidiomycetes mycelium. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2017; 62 (7–8): 8–12. (in Russ.)].
16. CLSI M38-A2. Ed. 2. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standart. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pennsylvania, 2008.
17. CLSI M27-S3. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pennsylvania, 2013.
18. Краснополянская Л.М., Тренин А.С., Бычкова О.П., Цвигун Е.А., Джавахян Б.Р. Погруженная культура *Pleurotus eryngii*: антибиотические свойства и способность к образованию ингибиторов биосинтеза стеролов. Universum: химия и биология. 2015; 11 (18): 4. [Krasnopol'skaya LM, Trenin AS, Bychkova OP, Tsvigun EA, Dzhavakhyan BR. Submerged culture of *Pleurotus eryngii*: antibiotic activities and ability to produce the inhibitors of sterol biosynthesis. Universum: Khimiya i Biologiya. 2015; 11(18): 4. (in Russ.)].
19. Тренин А.С. Микробные модели в поиске ингибиторов биосинтеза стеролов. Антибиотики и химиотер. 2013; 58 (7–8): 3–14. [Trenin AS. Microbial models in screening of inhibitors of sterol biosynthesis. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2013; 58 (7–8): 3–14. (in Russ.)].
20. Anke T. Secondary metabolites from mushrooms. J Antibiot (Tokyo). 2020; 73 (10): 655–656. doi: 10.1038/s41429-020-0358-6.
21. Lysakova V, Krasnopol'skaya L, Yarina M, Ziangirova M. Antibacterial and antifungal activity of metabolites from Basidiomycetes: a review. Antibiotics (Basel). 2024; 13 (11): 1026. doi: 10.3390/antibiotics13111026.
22. Bhambrani A, Srivastava M, Mahale VG, Mahale S, Karn SK. Mushrooms as potential sources of active metabolites and medicines. Front Microbiol. 2022 Apr 26; 13: 837266. doi: 10.3389/fmicb.2022.837266.
23. Schrey H, Lambert C, Stadler M. Fungi: pioneers of chemical creativity — Techniques and strategies to uncover fungal chemistry. IMA Fungus. 2025 Mar 7; 16: e142462. doi: 10.3897/imafungus.16.142462.

Поступила / Received 26.01.2026

Принята в печать / Accepted 06.02.2026

## Информация об авторах

*Тренин Алексей Сергеевич* — д. б. н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Разработки методов поиска биологически активных соединений Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2293-6646. eLIBRARY SPIN-код: 2474-4294. AuthorID: 84742

*Цвигун Елена Анатольевна* — инженер лаборатории Разработки методов поиска биологически активных соединений Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-9913-2962. eLIBRARY SPIN-код: 1655-4813

*Максимова Мария Андреевна* — младший научный сотрудник лаборатории Разработки методов поиска биологически активных соединений Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-3773-250X. eLIBRARY SPIN-код: 1239-0966

*Леонтьева Мария Ильинична* — инженер лаборатории Биосинтеза биологически активных веществ Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2213-8767. eLIBRARY SPIN-код: 7407-2770

*Автономова Анастасия Витальевна* — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории Биосинтеза биологически активных веществ Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5098-5379. eLIBRARY SPIN-код: 4409-8108

*Краснопольская Лариса Михайловна* — д. б. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией Биосинтеза биологически активных веществ Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339. eLIBRARY SPIN-код: 7880-7074

## About the authors

*Alexey S. Trenin* — D. Sc. in Biology, Leading Researcher, Head of the Laboratory for the Development of Methods for Searching for Biologically Active Compounds, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2293-6646. eLIBRARY SPIN- code: 8319-5690

*Elena A. Tsvigun* — Engineer at the Laboratory for the Development of Methods for Searching for Biologically Active Compounds, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-9913-2962. eLIBRARY SPIN- code: 1655-4813

*Maria A. Maximova* — Junior Researcher at the Laboratory for the Development of Methods for Searching for Biologically Active Compounds, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3773-250X. eLIBRARY SPIN- code: 1239-0966

*Maria I. Leonteva* — Engineer at the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2213-8767. eLIBRARY SPIN- code: 7407-2770

*Anastasia V. Avtonomova* — Ph.D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5098-5379. eLIBRARY SPIN- code: 4409-8108

*Larissa M. Krasnopolskaya* — D.Sc. in Biology, Leading researcher, Head of the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339. eLIBRARY SPIN- code: 7880-7074