

# Геморрагические лихорадки: противовирусные эффекты и молекулярные мишени биологически активных полисахаридов и лектинов из морских гидробионтов

\*Н. Н. БЕСЕДНОВА<sup>1</sup>, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ<sup>1</sup>, Б. Г. АНДРЮКОВ<sup>1</sup>, С. П. ЕРМАКОВА<sup>2</sup>,  
Т. А. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ<sup>3</sup>, М. Ю. ЩЕЛКАНОВ<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

<sup>3</sup> Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУН «Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

## Hemorrhagic Fevers: Antiviral Effects and Molecular Targets of Biologically Active Polysaccharides and Lectins from Marine Aquatic Organisms

\*NATALIA N. BESEDNOVA<sup>1</sup>, TATIANA S. ZAPOROZHETS<sup>1</sup>, BORIS G. ANDRYUKOV<sup>1</sup>,  
SVETANA P. ERMAKOVA<sup>2</sup>, TATIANA A. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, SERGEY P. KRYZHANOVSKY<sup>3</sup>,  
MIKHAIL YU. SHCHELKANOV<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology by Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

<sup>3</sup> Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

### Резюме

Поиск и создание этиотропных препаратов является одной из важнейших задач современной вирусологии. В настоящем обзоре рассматриваются противовирусные эффекты некоторых природных веществ (сульфатированных полисахаридов и лектинов из морских гидробионтов) по отношению к возбудителям геморрагических лихорадок. Такие соединения могут быть альтернативой синтетическим лекарствам благодаря низкой токсичности, редким побочным эффектам и отсутствию формирования к ним резистентности у вирусов. Кроме сильного противовирусного действия полисахариды и лектины обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими, антиоксидантными и антитоксическими свойствами, что является важным для купирования многочисленных нарушений в организме, обусловленных возбудителями вирусных геморрагических лихорадок. В заключительной части обзора рассматриваются перспективы использования этих соединений как основы для создания новых лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище на их основе.

**Ключевые слова:** вирусные геморрагические лихорадки; морские гидробионты; сульфатированные полисахариды; лектины; перспективы использования

**Для цитирования:** Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С., Андрюков Б. Г., Ермакова С. П., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Щелканов М. Ю. Геморрагические лихорадки: противовирусные эффекты и молекулярные мишени биологически активных полисахаридов и лектинов из морских гидробионтов. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 3–4: 53–69. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-53-69.

### Abstract

The search and creation of etiotropic drugs is one of the most important tasks of modern virology. This review examines the antiviral influence of certain natural substances (sulfated polysaccharides and lectins from marine hydrobionts) on the causative agents of hemorrhagic fevers. Such compounds can be used as an alternative to synthetic drugs due to their low toxicity, rare side effects, and the absence of virus resistance. In addition to a strong antiviral effect, polysaccharides and lectins possess anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, and antitoxic properties, which are important for the relief of numerous disorders caused by the pathogens of viral hemorrhagic fevers. The prospects

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, д. 1,  
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова,  
г. Владивосток, 690087. E-mail: besednoff\_lev@mail.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 1 Selskaya st., G. P. Somov Research  
Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087  
Russian Federation. E-mail: besednoff\_lev@mail.ru

of using these compounds as the basis for the creation of new drugs and biologically active food additives are considered in the final part of the review.

**Keywords:** viral hemorrhagic fevers; marine hydrobionts; sulfated polysaccharides; lectins; prospects for use

**For citation:** Besednova N. N., Zaporozhets T. S., Andryukov B. G., Ermakova S. P., Kuznetsova T. A., Kryzhanovsky S. P., Shchelkanov M. Yu. Hemorrhagic fevers: antiviral effects and molecular targets of biologically active polysaccharides and lectins from marine aquatic organisms. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 3–4: 53–69. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-53-69.

## Введение

Вирусные геморрагические лихорадки (ГЛ) — смертельно опасные системные природно-очаговые заболевания, сопровождающиеся поражением эндотелия кровеносных сосудов и их повышенной проницаемостью, диффузной сосудистой дисрегуляцией, нарушением свёртываемости крови, интенсивной воспалительной реакцией и выраженными нарушениями со стороны иммунной системы.

Возбудителями ГЛ являются представители различных семейств царства *Virae*: *Arenaviridae* (*Bunyavirales*) (лихорадки аргентинская, боливийская, бразильская, венесуэльская, Ласса, Луйо, Мобала); *Filoviridae* (*Mononegavirales*) (лихорадка Эбола и Марбург); *Flaviviridae* (*Amarillovirales*) (болезнь леса Кьясанур, жёлтая лихорадка, лихорадка Алхурма и денге, омская геморрагическая лихорадка); *Hantaviridae* (*Bunyavirales*) (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом); *Nairoviridae* (*Bunyavirales*) (Крымская-Конго геморрагическая лихорадка); *Phenuiviridae* (*Bunyavirales*) (лихорадка долины Рифт). Природные очаги ГЛ распространены на всех континентах, кроме Антарктиды [1–4].

Вирусы-возбудители ГЛ являются оболочечными, их геном представлен одноцепочечными РНК различной сегментированности (1 сегмент — у *Filoviridae*, *Flaviviridae*; 2 — у *Arenaviridae*; 3 — у *Hantaviridae*, *Nairoviridae*, *Phleboviridae*) и полярности (отрицательной — *Filoviridae*, *Hantaviridae*, *Nairoviridae*, *Phleboviridae*; положительной — *Flaviviridae*; амбиполярной — *Arenaviridae*). Клетками-мишенями являются дендритные клетки/ моноциты/макрофаги, в цитоплазме которых эти вирусы реплицируются после проникновения [5–8].

Считается, что около 60% известных и 75% «новых» патогенов человека являются природно-очаговыми [9–11]. Зоонозные вирусы становятся всё более распространёнными в связи с увеличением человеческой популяции [12, 13]. По мере роста населения планеты люди вторгаются в ранее не заселённые районы и всё чаще сталкиваются с животными, в организме которых находятся новые для человека вирусы. Особенно это касается развивающихся стран [14]. Быстрый рост промышленного животноводства предполагает тесные контакты между плотными популя-

циями генетически однородных животных, что позволяет вирусам быстро размножаться и, в конечном итоге, распространяться на человека [14, 15]. Тенденции к появлению новых вирусов из-за урбанизации усугубляются изменениями климата [16, 17].

Природным резервуаром возбудителей ГЛ являются разные отряды животных: грызуны (*Rodentia*) — для аренавирусных и хантавирусных геморрагических лихорадок, болезни леса Кьясанур, Омской геморрагической лихорадки; рукокрылые (*Chiroptera*) — для лихорадки денге и филовиральных геморрагических лихорадок; насекомоядные (*Eulipotyphla*) — для болезни леса Кьясанур; приматы (*Primates*) — для лихорадки денге, болезни леса Кьясанур и жёлтой лихорадки; парнокопытные (*Artiodactyla*) и непарнокопытные (*Perissodactyla*) — для лихорадок Алхурма и долины Рифт; паразитиформные клещи *Ixodida* — для болезни леса Кьясанур, Омской и Крымской-Конго геморрагических лихорадок. Переносчиками геморрагических лихорадок могут выступать кровососущие комары (*Culicidae*) (лихорадки долины Рифт и денге, жёлтая лихорадка), иксодовые клещи (*Ixodidae*) (болезнь леса Кьясанур, Омская геморрагическая лихорадка, Крымская-Конго геморрагическая лихорадка), аргасовые клещи (*Argasidae*) (лихорадка Алхурма) или переносчики могут отсутствовать (аренавирусные, филовиральные и хантавирусные геморрагические лихорадки). Заражение всеми ГЛ может происходить при контакте с биологическими материалами больных животных и людей [2, 3, 16, 18].

До сих пор не существует специфической вакцины (за исключением вакцины против жёлтой лихорадки и лихорадки Эбола), лекарства или метода лечения ГЛ (кроме лихорадки Эбола, для которой по-видимому будут эффективны препараты моноклональных антител) [19]. Разработке терапевтических и профилактических средств препятствует отсутствие адекватных моделей на животных для большинства из этих инфекций, неполные знания о механизмах патогенеза ГЛ, быстрое ухудшение состояния пациентов [8, 20]. Поскольку тяжёлые симптомы при ГЛ в значительной степени обусловлены иммунным ответом хозяина, желательным, чтобы разрабатываемые новые лечебные препараты, кроме антивирусного, проявляли бы иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие, а

также характеризовались наименьшим ассортиментом побочных нежелательных эффектов.

Природные биологически активные вещества (БАВ) с давних пор используются для лечения ГЛ. Так, J. Liu и соавт. [21] показали, что растительное многокомпонентное природное китайское средство Xijiao Dihu (XJDH) исторически использовалось для лечения синдромов ГЛ. Авторы установили, что оно может эффективно регулировать несколько мишеней/путей в сочетании с рядом терапевтических мероприятий — противовоспалительным, противовирусным и гемостатическим лечением.

В последние десятилетия в морских организмах (беспозвоночных животных, цианобактериях, водорослях) были обнаружены многочисленные биологически активные вещества (БАВ) с интересными функциональными свойствами, в том числе с ярко выраженным противовирусным эффектом, в связи с чем появились сообщения и о влиянии биополимеров из морских гидробионтов на жизненный цикл вирусов [22]. Большая часть исследований такого плана посвящена морским водорослям, экстракты и соединения из которых имеют доказанную эффективность против оболочечных и безоболочечных вирусов [23, 24]. Благодаря разнообразию молекул и механизмов их действия, соединения из водорослей инактивируют вирусы и блокируют их, не вызывая формирования резистентности или селекции у этих организмов [25]. В их число входят полисахариды, полифенолы, лектины и другие биологически активные соединения. Сульфатированные полисахариды и лектины из водорослей являются альтернативой синтетическим лекарствам, поскольку обладают низкой токсичностью, а некоторые из них нетоксичны в дозах, действующих на широкий спектр вирусов. Большой интерес в настоящее время исследователи проявляют к лектинам водорослей и цианобактерий.

Настоящий обзор посвящён анализу работ последних лет, касающихся сульфатированных полисахаридов и лектинов из водорослей и цианобактерий, противовирусный эффект которых по отношению к возбудителям ГЛ доказан *in vitro* или *in vivo*.

## Полисахариды из морских водорослей

Морские полисахариды содержатся в животных, растениях и микроорганизмах. Каждые из них имеют свои структурные особенности, которые находят отражение в характере биологического действия. Основными полисахаридами клеточной стенки бурых водорослей являются альгинаты, фукоиданы и запасной/резервный полисахарид — ламинарин. Полисахариды зелёных

водорослей известны как ульваны, а красных — агараны и каррагинаны [26].

Полисахариды составляют более 50% от сухого веса водорослей, в связи с чем эти гидробионты являются важным ресурсом для разработки лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище (БАД) и продуктов функционального питания (ПФП).

Морские животные являются источниками таких перспективных для медицины полисахаридов, как хитозаны из ракообразных, хондроитинсульфаты из хрящевых рыб и гликозаминогликаны из морских рыб и беспозвоночных [27, 28].

Цианобактерии или сине-зелёные водоросли — отдел крупных грамотрицательных бактерий, имеющих ряд общих свойств с водорослями. Эти микроорганизмы могут существовать в морских, пресноводных и наземных условиях, включая экстремальные (высокая засоленность, экстремально низкая и высокая температуры, высокие уровни радиации и пр.). В океанах и морях они развиваются в планктонных, особенно в нанопланктонных организмах, т. е. среди самых мелких форм. Цианобактерии продуцируют широкий спектр БАВ, в том числе, лектины [29, 30].

Морские микробные полисахариды сложны и разнообразны. Наиболее распространёнными компонентами микробных полисахаридов являются глюкоза, галактоза и манноза. Кроме того они содержат глюкуроновую и галактуроновую кислоты, аминсахара и пируват [31].

Установлено, что противовирусные эффекты присущи сульфатированным полисахаридам (СПС) морских макро- и микроводорослей [31, 32]. Эти соединения могут ингибировать репликацию вирусов на разных этапах жизненного цикла, а также усиливать иммунный ответ организма хозяина, проявлять противовоспалительные и антиоксидантные свойства, т.е. действовать на разные мишени и различные сигнальные пути.

Противовирусная активность СПС зависит от вида вируса, содержания сульфатов и молекулярной массы полисахарида [33]. Первоначальный контакт вируса с клеточной поверхностью происходит в результате ионного взаимодействия между положительно заряженным гликопротеином вирусной поверхности и отрицательно заряженными составляющими поверхности клетки-хозяина [34]. Каррагинан может предотвращать проникновение вируса в клетку напрямую ингибируя его связывание с клеточной поверхностью [35]. При действии СПС на поверхности клетки отмечается высокая плотность отрицательного заряда из-за наличия сульфатных остатков, которые взаимодействуют с положительно заряженным доменом вирусного гликопротеина (GP), что не даёт возможности вирусу прикрепиться [31].

Некоторые СПС препятствуют интернализации вируса, взаимодействуя с белками мембраны возбудителя. Они контактируют с углеводными группами, связанными с полипептидными цепями вируса, и ингибируют его проникновение. Кроме того, СПС связываются с аллостерическим участком вирусного капсида, что предотвращает раскрытие оболочки вируса внутри клетки-хозяина. Многие морские полисахариды могут ингибировать процесс транскрипции и репликации вируса после проникновения в клетки-хозяева, препятствуя работе ферментов репликации, таких как обратная транскриптаза, или предотвращая образование белков из матричной РНК в клетке-хозяине [35].

После ферментативной и химических (сульфатирование, фосфорилирование и др.) модификаций полисахариды могут приобретать более сильный эффект или проявлять иную биологическую активность [36]. Так, например, олигосахарид каррагинана, полученный путём химического или ферментативного гидролиза, имеет меньшую М.м. и легче контактирует с вирусом, чем исходный полисахарид, т.к. его биодоступность и биологическая активность значительно повышаются [32].

Сульфатированные полисахариды обладают поливалентностью: несколько повторяющихся единиц или боковых лигандов на полимере могут одновременно связываться с несколькими комплементарными рецепторами биологической мишени. Поливалентные взаимодействия, как правило, намного сильнее, чем моновалентные, поскольку множественные индивидуальные взаимодействия лиганд-рецептор действуют синергетически.

СПС морских водорослей, являясь по фармакологическим свойствам аналогом гепарина, часто обладают антикоагулянтной активностью, и дозолимитирующий эффект является основным ограничивающим фактором для их использования при геморрагических лихорадках [37]. Антикоагулянтная активность СПС может способствовать утечке плазмы у пациентов. Однако оказалось возможным выделить из морских водорослей полисахаридные фракции, не вызывающие геморрагический эффект [38]. Авторы получили сульфатированный полисахарид (фракция Сс-SP1) из зелёной водоросли *Caulerpa cupressoides*, который характеризовался отсутствием геморрагического эффекта и не оказывал цитотоксического действия на клетки Vero и C6/36НТ при СС<sub>50</sub> до 1000мкг/мл. При этом препарат сравнения ацикловир не проявлял токсического действия до 200 мкг/мл, т. е. был более токсичен. Токсическое действие *in vivo* у мышей тоже не было. Противовирусный эффект в отношении вируса денге-1 в клетках Vero со-

ставлял 96%. В культуре клеток комара C6/36НТ полисахарид был неэффективен. Фракция Сс-SP1 ингибировала репликацию этого возбудителя, что свидетельствовало о действии соединения на структуры вириона, осуществляющие адсорбцию или проникновение. Индекс селективности для DENV-1 был высоким (>714).

Кроме того, нежелательные антикоагуляционные эффекты СПС могут быть значительно ослаблены путём химической модификации крупных молекул в более мелкие олигосахариды, имеющие минимальный размер для связывания с сайтом гликозаминогликана белка Е, что ведёт к потере антикоагулянтной активности [34].

Ещё одно нежелательное качество СПС — плохая биодоступность — легко преодолевается путём применения соответствующих средств доставки. Улучшить биодоступность можно путём конъюгирования СПС с высокоспецифичными и синергичными соединениями, каковыми, например, являются аптамеры ДНК [39].

## Лектины из морских гидробионтов

Лектины широко распространены в природе и могут быть получены из животных, растений и микроорганизмов. Богатыми источниками лектинов биомедицинской направленности являются морские водоросли и цианобактерии [40].

Отсутствие специфического лечения против возбудителей ГЛ привело к исследованиям эффективности природных лектинов, в том числе, и из цианобактерий. Из морских водорослей (зелёных, бурых и особенно красных) выделен и охарактеризован ряд маннозоспецифичных лектинов [41], наиболее известным из которых является гриффитсин, а из цианобактерий — циановирин-N, микровирин, ситовирин и др. Поскольку лектины водорослей представляют собой молекулы с низкой молекулярной массой, они могут быть менее антигенными при использовании в биологических моделях [42, 43].

Лектины водорослей, специфичные для человека, состоят из различных структурных каркасов, содержащих один или несколько сайтов связывания углеводов, которые специфически распознают гликаны с высоким содержанием маннозы [44]. В их число входит гриффитсин, лектин, полученный из красной водоросли — *Griffithsia* spp. [45]. Лектин состоит из одной полипептидной цепи из 122 аминокислот, содержащей три сайта N-гликозилирования — 46NLS, 72NIS и 105NGS. Лектины связываются не только с олигосахаридами, но и с моносахаридами, хотя и с меньшей аффинностью [46]. Каждая молекула лектина обычно содержит несколько сайтов для одновременного связывания с несколькими еди-

ницами углеводов, на которые они нацелены. Взаимодействие лектинов с углеводами может быть очень избирательным и столь же специфичным, как взаимодействие антиген/антитело.

Молекулярная масса гриффитсина составляет 12,77 кДа. Лектин не проявляет митогенной активности для Т-клеток человека и в отличие от других лектинов не индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов в обработанных этим соединением клетках периферической крови человека. Проявляет незначительную токсичность для хозяина *in vitro* и *in vivo* [47,48].

Мощная противовирусная активность гриффитсина по отношению к оболочечным вирусам связана с уникальной структурной особенностью — образованием гомодимерного комплекса с тремя углеводсвязывающими доменами на каждом мономере [49], нацеленными на массивы с высоким содержанием маннозы, присутствующие во многих патогенных оболочечных вирусах. Специфическое взаимодействие лектинов водорослей с гликанами-мишенями на оболочке вирусов подавляет вирусную инфекцию [50]. В связи с широким спектром противовирусного действия и достаточно неплохой изученностью гриффитсин может стать первым клинически доказанным профилактическим средством против различных вирусных инфекций.

## Жизненный цикл оболочечных вирусов

Основные этапы жизненного цикла вирусов:

— Взаимодействие вируса с клеточным рецептором.

— Адсорбция вируса на клеточной мембране.

— Проникновение в клетку. Оболочечные вирусы, в том числе, возбудители вирусных ГЛ, проникают путём слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной.

— Депротенинизация вирусных частиц (раздевание вируса) — удаление вирусных оболочек, в результате чего остаётся нуклеокапсид — нуклеиновая кислота (НК) или нуклеиновые кислоты, связанные с белком.

— Синтез компонентов вируса заключается в репликации вирусных НК и синтезе вирусных белков.

— Формирование дочерних вирионов.

— Почкование дочерних вирионов. Если вирус оболочечный, то он отпочковывается от клетки, захватывая часть мембраны клетки хозяина, встроенную в вирусные белки [5, 51].

Каждая стадия репликации вируса является потенциальной мишенью для антивирусного агента [5, 52].

## Механизмы действия морских биополимеров на вирусы-возбудители ГЛ

1. Действие биологически активных соединений водорослей на вирусы-возбудители ГЛ, относящиеся к отряду *Bunyavirales*.

Ортохантовирuses (*Bunyavirales: Hantaviridae, Orthohantavirus*) вызывают две клинические формы вирусных ГЛ: геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС), регистрирующуюся в Европе и Азии [5, 3, 53], и хантавирусный кардиопульмонарный синдром в Америке [5, 54]. Ежегодно в мире регистрируется от 150000 до 200000 случаев ГЛПС [55, 56], большая часть из них происходит в Азии, в основном, в Китае [57]. На Дальнем Востоке России ежегодная заболеваемость ГЛПС обусловлена двумя ортохантовирuses: Хантаан и Сеул [58]. В настоящее время хантавирусные инфекции являются серьёзной угрозой санитарно-эпидемическому благополучию населения земного шара, которая в любой момент может осложнить эпидемиологическую ситуацию, что во многом обусловлено изменчивостью генома хантавирусов, приводящей к появлению новых типов и генетических вариантов с высокой вирулентностью в различных регионах мира [59].

Для лечения ГЛПС используют рибавирин и в последнее время — фавипиравир [60]. Оба препарата, несмотря на свою эффективность, имеют немало неблагоприятных побочных эффектов. Таким образом, ограниченный ассортимент противовирусных препаратов и отсутствие лицензированных вакцин против ортохантовиральной инфекции диктуют необходимость разработки новых противовирусных стратегий для лечения ГЛПС.

В литературе есть обнадеживающие материалы, касающиеся влияния полисахаридов водорослей на жизненный цикл ортохантовирuses. Так, И. Д. Макаренко [61] в эксперименте на культуре клеток Vero E6, чувствительной к хантавирусам, была исследована противовирусная активность СПС трёх бурых водорослей: *Fucus evanescens*, *Laminaria japonica* и *L.cichorioides* в концентрации от 100 мкг/мл до 2,0 мг/мл. В этих дозах полисахариды не вызывали морфологических изменений в клетках, т.е. были нетоксичными.

Самое сильное ингибирующее действие на вирус оказывал частично ацетилованный фукоидан из бурой водоросли *L.japonica*, снижавший титр вируса при предварительной обработке клеток Vero E6, а также при обработке вируса на 2,0–3,0±0,28 lg ТКИД<sub>50</sub> по сравнению с контролем (5,0±0,5 lg ТКИД<sub>50</sub>). Близкие результаты получены с высокосульфатированным фукоиданом из водоросли *L.cichorioides*.

Наиболее низким ингибирующим действием обладал фукоидан из водоросли *Fevanescens*, снизивший титр вируса на  $1,5-2,0 \pm 0,28 \lg \text{ТКИД}_{50}$ . Этот полисахарид отличается по типу связи между остатками фукозы и является низкосульфатированным, частично ацетилированным  $1 \rightarrow 3; 1 \rightarrow 4$ - $\alpha$ -L-фуканом, содержащим небольшое количество полиманурановой кислоты, что возможно оказывает влияние на противовирусную активность полисахарида. Использование для исследования биологического действия фукоиданов, выделенных из различных бурых водорослей и отличающихся по структуре, позволяет установить структурные особенности этих уникальных полисахаридов важных для проявления их ингибирующей активности по отношению к вирусу ГЛПС.

Фукоидан действует на первый этап жизненного цикла вируса — адсорбцию. Предварительный контакт хантавирусов с перитонеальными макрофагами мышей в течение 30 мин и 1 ч вызывал подавление адсорбции возбудителя в 3,97 и 6,4 раза (до 25 и 15,6%, соответственно). Так же, как и в предыдущих экспериментах, наименьшие показатели отмечены для *Fevanescens*. Взаимодействие фукоидана из *L.japonica* с хантавирусом снижало количество инфицированных макрофагов мышей в среднем до  $32,88 \pm 2,13\%$  по сравнению с контролем.

Таким образом, противовирусная активность фукоидана по отношению к ортохантавирусам зависит от его химической структуры, концентрации и времени действия в период адсорбции.

Известно, что за взаимодействие хантавируса с рецепторами цитоплазматических мембран отвечают оболочечные гликопротеины G1 и G2 (называемые ещё Gn и Gc), обладающие гемагглютинирующей активностью [62]. Проникновение вируса в клетки осуществляется путём трансформации G1 и G2 и рецепторно-опосредованного эндоцитоза, с помощью интегринов ( $\beta$  1–3), которые являются оболочечными поверхностными рецепторами эндотелиальных клеток, тромбоцитов и макрофагов [63].

По-видимому, при взаимодействии вируса с СПС, в результате конкурентного лиганд-рецепторного взаимодействия происходит блокирование гликопротеинов вируса, что препятствует слиянию клеточной и вирусной мембран и ведёт к ингибированию адсорбции на клетках-мишенях.

В свою очередь, при взаимодействии СПС с макрофагами, механизм их противовирусного действия реализуется за счёт взаимодействия с мембранными рецепторами, и прежде всего с TLRs (толл-подобные рецепторы, от *англ.* Toll-like receptors), что приводит к конформационным изменениям, развитию биохимических процессов, препятствующих адсорбции и проникновению вируса в клетки.

Несмотря на то, что сульфатированные полисахариды в той или иной степени подавляли первичное размножение вируса при экспериментальной хантавирусной инфекции, полного ингибирующего действия на инфекционный процесс они не оказывали. Противовирусная активность сульфатированных полисахаридов в разгар инфекции (10–14 день), по-видимому, связана с активацией NK и NKT-клеток и способностью напрямую или опосредованно через продукцию цитокинов стимулировать выработку специфических антител.

Снижение инфицированных перитонеальных макрофагов у животных может быть связано со способностью сульфатированных полисахаридов блокировать проникновение вируса в клетки путём конкурентного взаимодействия с  $\alpha V\beta 3$ -рецепторами ( $\beta 3$ -интегрины). Однако, учитывая пантропизм хантавируса, резонно предположить, что наличие  $\beta 3$ -интегринов не всегда определяет чувствительность клетки к вирусу. В литературе имеются данные об использовании хантавирусами корецепторов (DAF — decay-accelerating factor — фактор ускорения распада) для инфицирования клеток-мишеней [64]. По-видимому, на клеточных мембранах не существует специфических, строго гомологичных и высоко аффинных рецепторов к белкам G1 и G2, способных реализовать проникновение вируса в клетки организма человека, и механизм взаимодействия вирус-клетка является многофакторным.

Сравнение в экспериментах *in vitro* антиортохантовиральной активности фукоидана из бурой водоросли *Fevanescens* (FeF) и его высоко- (FeHMP) и низкомолекулярной (FeLMP) фракций позволило установить прямой вирулицидный эффект соединений и повышение устойчивости клеток Vero 6 к инфекции, т. е. подтвердить профилактический эффект полисахаридов [65]. При этом фукоидан и его фракции не влияли на события после проникновения вируса в клетки. Молекулярный докинг показал, что 2-О-сульфатированный тетрасахарид, основной компонент фракции FeLMP, может связываться с эпитопом антитела интегрин  $\beta 3$ , нейтрализуя взаимодействие с оболочечными гликопротеинами Gn/Gc ортохантавируса. Обращает на себя внимание тот факт, что этот сульфатированный тетрасахарид может взаимодействовать с гетеротетрамером Gn/Gc оболочки Amur virus в местах, которые перекрываются эпитопами нейтрализующих антител, что указывает на то, что эти соединения способны блокировать как клеточные рецепторы, так и вирусные белки, препятствуя связыванию вируса и его проникновению в клетки-хозяева. Авторы подтвердили этот механизм действия фукоиданов результатами эксперимента, в котором смесь частиц Amur virus и фукоиданов добавляли

к клеткам Vero, что приводило к наиболее высокому антиортохантовиральному эффекту. Связывание интегрин  $\beta 3$  и эктодоменов Gn/Gc с тетрасахаридом происходило в основном между положительно заряженными участками белков и отрицательно заряженными сульфатными группами олигосахарида, что указывает на большое значение сульфатирования в этом процессе. Интересен и важен ещё следующий факт, продемонстрированный N. V. Krylova и соавт. [65]. Дело в том, что сайты взаимодействия между интегрин  $\beta 3$  и эктодоменами Gn/Gc ортохантавируса относительно малы, т. е. им не требуется высокая ВЗ фукоиданов для их блокировки, что подтверждается экспериментами авторов, согласно которым  $IC_{50}$  для фракции FeLMP ниже по сравнению с FeF и фракцией FeHMP.

Данная работа представляет большой интерес ещё и потому, что в ней авторы использовали полученные путём ферментативного гидролиза производные фукоидана с определённой структурой [65], которые проявляли свою противовирусную активность в основном благодаря их способности блокировать гликопротеины оболочки Amur virus (Gc и Gn) и интегрин  $\beta 1-3$  клеток-хозяев.

Таким образом, сульфатированные полисахариды водорослей могут рассматриваться в качестве потенциальных антивирусных средств при ортохантавирусной инфекции.

*Andes and Sin Nombre viruses* — высокопатогенные хантавирусы, вызывающие тяжёлый хантавирусный лёгочный синдром в Америке (летальность 30–50%). Болезнь распространяется путём вдыхания вируса, находящегося в помёте, моче и слюне заражённых грызунов, через укус грызуна. Может передаваться от человека к человеку. До настоящего времени нет лекарственных средств против этих инфекций, кроме рибавирина, который обладает побочными нежелательными эффектами [66].

P. Shrivastava-Ranjana и соавт. [66] показали, что лектин гриффитсин (GRFT) и его синтетический тримерный тандемер 3mGRFT являются мощными ингибиторами инфекции *Andes orthohantavirus*. Гриффитсин ингибирует функцию белка оболочки вируса во время проникновения его в клетку. При этом 3mGRFT более эффективен, чем GRFT против инфекции, вызванной как *Andes orthohantavirus*, так и *Sin Nombre orthohantavirus*.

Гриффитсин дозозависимо ингибировал *Andes orthohantavirus* на клетках VeroE6 с  $EC_{50}$  5,2 мкг/мл (203 нМ) и проявлял минимальную цитотоксичность в неинфицированных клетках VeroE6 (50% цитотоксическая концентрация —  $CC_{50} > 100$  мкг/мл).

Противовирусный эффект GRFT и 3mGRFT на *Andes orthohantavirus* был подтверждён ещё на двух линиях клеток: Huh7 и HT-1080. Предварительная обработка клеток обеих линий гриффит-

сином и 3mGRFT сопровождалась дозозависимым ингибированием *Andes orthohantavirus*. Значения  $EC_{50}$  для GRFT составляли 180 и 184 нМ, а для синтетического препарата — 62 и 75 нМ, соответственно, в зависимости от дозы. На обоих видах клеток цитотоксического эффекта от GRFT и 3mGRFT не было.

Предварительная инкубация вируса с GRFT или 3mGRFT повышала противовирусную эффективность обоих соединений. При этом эффективность GRFT увеличилась в 2,5 раза, в то время как эффективность 3mGRFT возросла в 3,4 раза.

Через 72 ч после заражения предварительно инкубированных с GRFT и 3mGRFT клеток VeroE6 наблюдалось дозозависимое снижение титра вируса на 2 логарифма  $TCID_{50}$  при обработке GRFT и на 4 логарифма при обработке клеток 3mGRFT.

Авторы оценили также, возможен ли лечебный эффект обоих соединений. Для этого они добавляли GRFT и 3mGRFT к клеткам через два часа после заражения их вирусом. Было установлено, что в этом случае эффект был минимальным, регистрировалось примерно 5- и 8-кратное увеличение  $EC_{50}$  для GRFT и 3mGRFT, соответственно.

Близкие результаты получены и с вирусом *Sin Nombre*. Оба соединения ингибировали этот вирус более эффективно, чем *Andes orthohantavirus* (GRFT — на 75%, 3mGRFT — на 95%).

Различия в эффективности объясняются тем, что GRFT представляет собой гомодимер с заменой доменов с 3 индентичными олигосахаридсвязывающими доменами на каждом мономере. Синтетически сконструированный тримерный тандемер 3mGRFT содержит 9 потенциальных сайтов связывания олигосахаридов, в связи с чем он более эффективен, чем гриффитсин. Авторы полагают, что противовирусный эффект гриффитсина, по-видимому, обусловлен прямым взаимодействием лектина с шиповидными белками вириона, покрывающими всю поверхность вируса и содержащими тетрамеры гетеродимеров Gn-Gc. При этом Gn содержит несколько сайтов N-связанного гликозилирования и имеет положения, открытые для растворителя, что указывает на то, что он может быть основной мишенью гриффитсина.

E. Mittler и соавт. [63] продемонстрировали вирулицидное действие гриффитсина против ВИЧ и вируса японского энцефалита, в связи с чем можно предположить, что такая активность может быть и против хантавирусов. Кроме того, есть данные, что гриффитсин действует на несколько этапов цикла вирусной репродукции, включая слияние клеток и распространение вируса [48, 53, 67]. Эти различия могут объясняться разными клеточными линиями, разными условиями опыта. Что же касается значения данных исследований, то они свидетельствуют о том, что

изученные в этих экспериментах гриффитсин и его синтетический аналог могут служить перспективными кандидатами для создания лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания при хантавирусных инфекциях.

Буньявирусы вызывают ещё одну тяжёлую вирусную ГЛ — лихорадку долины Рифт (ЛДР). Это зооантропоноз, поражающий в основном животных, но в последние десятилетия вирус резко расширил свой ареал, перейдя из Африки в Азию. Итогом его встречи с человеком является тяжёлое геморрагическое заболевание с летальностью около 50% [5]. Антивирусную активность каррагинана, выделенного из красной водоросли *Acanthophora specifera*, *Gomaa*, *Soubaky* [68] исследовали в эксперименте на культуре клеток Vero 6. Каррагинан получали горячей экстракцией. Противовирусный эффект оценивали методом уменьшения бляшкообразования, а также при помощи цитометрического анализа.

Предварительная обработка вируса полисахаридом привела к снижению титра вируса. В данном случае, как и в экспериментах с другими оболочечными вирусами, механизм противовирусного действия СПС был связан с блокадой ранней стадии репликации возбудителя.

2. Действие биологически активных веществ водорослей на вирусы-возбудители геморрагических лихорадок, относящихся к роду *Flavivirus* (*Flaviviridae*).

*Dengue virus* (DENV) передаётся человеку комарами (в основном, *Aedes aegypti*, реже — *Aedes albopictus*). Существует четыре серотипа вируса, вызывающие схожие клинические проявления и эпидемиологию в тропических и субтропических регионах мира. Спектр клинических проявлений этой болезни варьирует от бессимптомной инфекции до лихорадки денге, геморрагической лихорадки денге и шокового синдрома денге и может привести к смерти пациента [5, 69]. Лихорадкой денге в мире ежегодно заболевают около 390 млн человек [70]. В последние годы заболеваемость резко возросла и, по данным ВОЗ, в настоящее время более половины населения мира находится в группе риска.

Каждый серотип оболочечного вируса денге по антигенной структуре отличается от других вариантов, что, как предполагают, позволяет рассматривать их как отдельные вирусы [71]. Пожизненный иммунитет вырабатывается только к конкретному серотипу. Гликопротеин E оболочки DENV связывает различные рецепторы клеточных хозяев. В качестве рецепторных молекул для DENV описаны следующие структуры.

Гепарансульфат (HSPG) — белково-углеводные молекулы, каждая из которых состоит из ковалентно присоединены неветвящиеся углеводные цепи сульфатированных гликозаминогликанов, несущие отрицательный заряд, локализованы в основном на поверхности клеток и в составе базальной мембраны.

Связывание с вирусом происходит за счёт электростатических взаимодействий между отрицательными зарядами HSPG и основными аминокислотными частями вирусных поверхностных белков [72]. Несмотря на серьёзные исследования взаимодействия HSPG и вируса, влияние этого взаимодействия на патогенез болезни до конца не изучено. Как полагают V. Cagno и соавт. [72], в некоторых случаях это связывание способствует диссеминации и нейровирулентности, в других, возможно, оно улавливает вирус и приводит к ослаблению инфекции. Поскольку HSPG используются многими вирусами, они представляют собой идеальную противовирусную мишень широкого спектра действия;

Специфичный для дендритных клеток ICAM3-захватывающий неинтегрин (DC-SIGN). Это лектин С-типа, экспрессируемый на плазматической мембране незрелыми дендритными клетками человека, являющийся рецептором для многочисленных вирусов, в том числе, для DENV. Установлено, что рецептор локализован вместе с вирусом денге внутри клеток, что свидетельствует об отсутствии передачи на плазматической мембране другому рецептору, т. е. при инфицировании вирусом денге DC-SIGN действует в качестве полноценного рецептора как для связывания, так и для интернализации возбудителя [73];

CLEC5A — лектин С-типа, сигнальный рецептор, экспрессируемый в высокой степени моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками и напрямую воздействующий с вирионами через терминальные фрагменты фукозы и маннозы вирусных гликанов. Образует мультивалентный гетерокомплекс с DC-SIGN и другими лектинами С-типа при взаимодействии с лигандами [74]. Эксперименты на мышах показали, что этот рецептор отвечает за индуцированный флавивирусами геморрагический шок и невроспаление, а полимофизм его у людей связан с тяжестью заболевания лихорадки денге. CLEC5A тоже является потенциальной терапевтической мишенью для ослабления как септических, так и асептических реакций [67, 74];

Белок 78, регулирующий глюкозу (GRP 78/Bip) у человека содействует внутриклеточной продукции и секреции NS1 DENV. P. Songprakhon и соавт. [75] предсказали потенциальные сайты связывания между комплексом DENV NS1 и GRP 78, которые могут стать потенциальными мишенями для разработки препаратов против вируса денге;



TLR2 вместе с его корецепторами CD14 и TLR6 является врождённым сенсором частиц DENV, индуцирующих экспрессию провоспалительных цитокинов и нарушающих целостность сосудов *in vitro* [76]. Блокирование TLR2 до инфицирования DENV *in vitro* отменяет активацию NF- $\kappa$ B, блокирование же CD14 и TLR6 оказывает умеренный эффект. Блокирование TLR2 до инфицирования вирусом мононуклеарных клеток периферической крови предотвращает активацию эндотелия сосудов человека, что указывает на потенциальную роль TLR2-ответов в целостности сосудов. Экспрессия TLR2 на CD14+-моноцитах, выделенных в острой фазе от детей, инфицированных вирусом денге, коррелирует с развитием тяжёлого заболевания. Эти данные определяют роль TLR2 при лихорадке денге и дают представление о сложном взаимодействии между вирусом и рецепторами врождённого иммунитета, которые могут быть мишенями для разработки препаратов против вируса денге;

Bis(monoacylglycero)phosphate — липид, характерный для поздних эндосом; используется вирусом денге в качестве кофактора для слияния, зависящего от закисления эндосом. Для эффективного слияния вируса с плазматической и внутриклеточной мембранами, а также с безбелковыми липосомами требуется, чтобы мембрана-мишень содержала анионные липиды. Чтобы достичь поздних эндосом, обогащённых анионными липидами, DENV проходит через подкислённые ранние эндосомы. Как показали исследования E. Zaitseva и соавт. [77], зависимость аппарата слияния вируса денге от анионных липидов защищает его от преждевременной инактивации и обеспечивает слияние вируса в поздних эндосомах, где вирус впервые сталкивается с анионными липидами во время проникновения, и это тоже представляет новую мишень для разработки лекарств.

Это далеко не все рецепторы, которые использует вирус денге при проникновении в организм. Но даже этот перечень свидетельствует о сложных взаимоотношениях между возбудителем и организмом и определяет возможность лекарственного воздействия на различные звенья этого процесса [77].

DENV интернализуется посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [78, 79]. Е-белок является основным компонентом поверхности вириона, обеспечивая проникновение вируса посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза.

У людей и мышей имеет место тканевой тропизм возбудителя [80, 81]. Вирусный антиген был обнаружен в макрофагах и дендритных клетках селезёнки и лимфатических узлах обоих хозяев.

Эти клетки мигрируют в лимфатические узлы, где вирус первоначально размножается и распространяется на ткани вторичной репликации — миелоидные клетки костного мозга и гепатоциты печени.

Наиболее важным клеточным рецептором для DENV у человека является DC-SIGN [37]. Первичными клетками-мишенями в коже являются незрелые дендритные клетки или клетки Лангерганса. Незрелые дендритные клетки (ДК) очень активно захватывают патогены, в то время как зрелые относительно устойчивы к инфекции. Взаимодействие между DC-SIGN и DENV зависит от маннозосодержащих N-гликанов, присутствующих на оболочке DENV. Взаимодействуя с ICAM-2 на эндотелиальных клетках сосудов, ДК мигрируют во вторичные лимфоидные органы. После этого активированные ДК взаимодействуют с ICAM-3 на наивных Т-клетках, что приводит к стимуляции Т-лимфоцитов и затем к продукции хемо- и цитокинов. Ингибирование начального взаимодействия между DENV и ДК может предотвратить иммунный ответ. Таким образом, DC-SIGN можно рассматривать как мишень для противовирусной терапии, прерывая процесс проникновения вируса. Пока ещё роль антагонистов DC-SIGN *in vivo* изучается. В их число входят агенты, связывающие углеводы, которые могут быть выделены из различных природных объектов. Поскольку DENV гликозилирован, такие соединения могут взаимодействовать с гликозилированной оболочкой вируса и предотвращать его проникновение в клетку.

В связи с отсутствием эффективных специфических лекарств, разработка безвредных, эффективных противовирусных средств является настоятельной необходимостью [82]. Инфекцию денге возможно предотвратить, во-первых, путём блокады проникновения вируса в клетки, опосредованного гликопротеином Е клеточной оболочки и, во-вторых, блокированием прикрепления вируса к специфическим клеточным рецепторам, экспрессирующимся на иммунных клетках печени и эндотелия. Одним из рецепторов для DENV является гепарансульфат (HS), взаимодействующий с доменом III Е-белка вируса. Проникновение вируса можно заблокировать путём воздействия на контакт Е-белка-HS с растворимыми гликозаминогликанами [83].

Эффективность сульфатированных полисахаридов из морских водорослей, являющихся миметиками HS, в отношении вируса денге уже давно исследовали и исследуют в настоящее время многие авторы. Ежегодно появляются сообщения, подтверждающие выраженное ингибирующее действие этих соединений на репликацию этого возбудителя. СПС предлагают многообещающую терапию — альтернативу про-

тивовирусным синтетическим препаратам для терапии больных. Они ингибируют первую стадию инфекции клеток оболочечными вирусами, при этом гликопротеин вирусной оболочки использует свои положительные заряды для взаимодействия с отрицательными зарядами гепарансульфата (HS), с которым связывается вирус, т. е. СПС имитируют HS, блокируя проникновение возбудителя в клетку-хозяина [84].

Безопасный и эффективный препарат против вируса денге в идеале должен иметь потенциал для снижения общего числа лиц, у которых развиваются клинические проявления болезни и обеспечивать защиту людей, посещающих регионы, эндемичные по DENV. Он должен действовать на все серологические варианты этого микроорганизма [85]. Однако разработка таких препаратов против DENV пока затруднена из-за необходимости поиска соединения с панзащитными противовирусными свойствами, низкой токсичностью, низкой вероятностью развития устойчивости к ним вирусов и стабильностью для обеспечения абсорбции и распределения в организме [86]. Однако, несмотря на эти трудности, авторы обращают внимание на перспективность таких исследований и необходимость их продолжения.

В цикле работ L. V. Talarico и соавт. [87–89] продемонстрировано сильное ингибирующее действие каррагинанов из красных водорослей *Gymnogongrus griffithsiae* и *Cryptonemia crenulata*, имитирующих гепарансульфат, на DENV 2-го и 3-го серотипов в клетках Vero и HepG2 со значениями эффективной 50% концентрации от 0,14 до 4,1 мкг/мл. Эти соединения оказались селективными ингибиторами размножения DENV 2 в клетках Vero с индексами селективности ( $CC_{50}/IC_{50}$ ) > 1000 [87]. Для DENV 3 and 4 были зарегистрированы более низкие показатели, на DENV 1 соединения не действовали совсем. Оба полисахарида были активными ингибиторами DENV 2 только в том случае, когда их вносили или одновременно с инфицированием, или вскоре после заражения клеточной культуры. Таким образом, мишенями каррагинанов были начальные процессы адсорбции и интернализации нуклеокапсида в цитоплазму.

Каррагинаны, содержащие линейные цепи, построенные из остатков галактопиранозы, были ингибиторами не только DENV 2, но и DENV 3 [88] даже тогда, когда вирусные частицы добавляли после адсорбции DENV (об этом свидетельствовало внутриклеточное нахождение радиоактивно меченных частиц DENV 2 и количественная ОТ-ПЦР). Более 95% вирионов не высвобождались из эндосом. Авторы полагают, что вирионы, обработанные каррагинаном, проникают в клетку, но слияние вирусной и клеточ-

ной мембран приводит к «раздеванию» нуклеокапсида, а выход из эндосомы блокируется, по-видимому, из-за соединения каррагинана с гликопротеином E вируса денге. Каррагинан оказывал очень слабое прямое вирулицидное действие и только в значительно более высоких концентрациях по сравнению с его противовирусной активностью. Инактивация вируса в 55,7% была установлена только при использовании полисахарида в концентрации 50 мкг/мл. Таким образом, по крайней мере, в клетках почек обезьян и печени человека остатки галактопиранозы в клеточной мембране, по-видимому, действуют как медиаторы для проникновения DENV 2, что является перспективной альтернативной мишенью для разработки лекарственных препаратов для терапии флавивирусных инфекций [31].

Противовирусная активность коммерческого каррагинана, полученного из водоросли *Meristiella gelidium*, в состав которого входил преимущественно йота каррагинан (88–90%), была исследована на двух линиях клеток — Vero и C6/36HT (линия клеток комаров) [90]. Каррагинан снижал выход DENV дозозависимо при значениях  $EC_{50}$  —  $4,6 \pm 0,6$  и  $0,93 \pm 0,05$  мкг/мл в клетках C6/36HT и Vero, соответственно. Эксперименты позволили авторам окончательно убедиться в том, что для йота-каррагинана ингибирование размножения DENV 2 в клетках комаров — переносчиков вируса денге — является постоянным свойством. Если на клетках Vero максимальный ингибирующий эффект полисахарида наблюдался в том случае, когда его добавляли вместе с вирусом в течение 1 ч после заражения клеток, на клетках комара такой эффект (ингибирование около 90%) происходил при добавлении его или вместе с вирусом или в любой момент после адсорбции в течение 8 ч. При этом показатели  $EC_{50}$  для клеток C6/36HT в 4,9–17,5 раза выше, чем для клеток Vero. Отсутствие способности каррагинана блокировать адсорбцию DENV 2 на клетках комаров авторы связывают с низким содержанием гепарансульфата на поверхности этих клеток, обуславливая HS-независимое действие полисахарида на клетки.

В те же годы галактаны из водоросли *G. turulosus* в качестве селективных ингибиторов DENV 2 (индекс селективности — 592–5263) были описаны С. А. Pujol и соавт. [91]. Галактаны нарушали связывание гликопротеина поверхности вирусной оболочки с рецепторами клеток. Однако ни один из галактанов не препятствовал проникновению DENV 2 в клетки, о чём свидетельствовало одинаковое число вирусных частиц в обработанных и необработанных галактанами клетках. Позже С. А. Pujol и соавт. [92] получили СПС из красных, бурых и зелёных водорослей и исследовали их противовирусную ак-

тивность по отношению к четырём серотипам DENV. Наиболее чувствительным к действию полисахаридов был DENV 2, при этом 50% ингибирующая концентрация находилась в диапазоне значений 0,12–20 мкг/мл. Противовирусная активность СПС зависела от содержания сульфатов, положения сульфатных групп, моносахаридного состава и молекулярной массы полисахарида.

Как сообщают L. E. Piccini и соавт. [93],  $\lambda$ -каррагинан является мощным селективным ингибитором первичной инфекции вируса денге всех четырёх серотипов в миелоидных клетках человека K562 (хроническая миелоидная лейкемия) и U937 (моноклональный лейкоз). При самой высокой использованной концентрации продукция вируса снижалась более чем на 99%. Полисахарид не оказывал действия на жизнеспособность клеток до концентрации 1000 мкг/мл. Кроме того,  $\lambda$ -каррагинан был эффективен для блокирования антителозависимой инфекции, опосредованной Fc $\gamma$ -RII, которая играет основную роль в обострении болезни. Этот эффект наблюдался на обеих клеточных линиях, вызывая при этом 96–99% ингибирование продукции вируса клетками, содержащими иммунные комплексы вируса денге 2-го и 3-го вариантов. Эти авторы подтвердили результаты других учёных о том, что противовирусной мишенью  $\lambda$ -каррагинана в данном случае был ранний этап проникновения вируса в миелоидные клетки человека, в которых происходит вторичная репликация вируса при заболевании человека. Сильный ингибирующий эффект наблюдался, когда каррагинан присутствовал только во время адсорбции при 4°C или интернализации при 37°C. После интернализации вируса каррагинан не действовал. Эти результаты весьма перспективны, поскольку этот полисахарид способен блокировать DENV как при первичной, так и при антителозависимой инфекции миелоидных клеток человека.

Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей тоже эффективно ингибировали инфекцию DENV 2 при предварительной обработке вируса [85, 94, 95]. Фукоидан избирательно подавлял вирус денге 2 (но не другие серотипы вируса) в клетках ВНК-21. IC<sub>50</sub> для фукоидана против DENV 2 составила 4,7 мкг/мл, в то время как для DENV — 1, 3 и 4 колебалась от 365 до более, чем 1000 мкг/мл.

Производное фукоидана из морской бурой водоросли *Cladosiphon octamuranus*, в котором глюкуроновая кислота заменена глюкозой, не подавляло вирусную инфекцию; ингибирующую активность по отношению к вирусу денге 2 значительно ослабляло удаление сульфатных групп, что свидетельствовало о значении глюкуроновой кислоты и сульфатных групп в инги-

бирующей активности по отношению к вирусу денге. Частицы вируса связывались с оболочечным гликопротеином (EGP) на DENV 2. Авторы получили результаты антивирусного действия фукоидана на вирус денге в культуре клеток ВНК-21 и предположили, что аргинин-323 оказывает сильное влияние на взаимодействие между DENV 2 и фукоиданом.

Известно, что фукоиданы из многих видов бурых водорослей обладают антикоагулянтной активностью, что нежелательно для соединений, предлагаемых для разработки лекарственных препаратов против лихорадки денге. Однако оказалось возможным выделить из морских водорослей *Caulerpa cupressoides* полисахаридные фракции, не вызывающие геморрагического эффекта [38].

Перспективными в плане разработки анти-DENV-соединений из морских гидробионтов являются лектины красных водорослей. Так, Р. Е. Р. Fuentes и соавт. [96] для получения антивирусного соединения использовали красную водоросль *Hypnea cervicornis*. Водоросли из рода *Hypnea* вызывают большой интерес в настоящее время, т. к. являются источниками к- или l-каррагинана и противовоспалительных и антиноцептивных лектинов, как это описано L. Ding и соавт. [97]. Авторы получили фракцию F20/80 путём осаждения сульфатом аммония. Определение токсичности фракции позволило установить, что на культуре клеток Huh-7 (гепатокарцинома человека) CC<sub>50</sub> соединения составила 2401 мкг/мл, т.е. позволяла рассматривать полисахарид как антивирусное соединение. Далее определяли количество неструктурного секретируемого белка NS1 в супернатанте и содержание вирусного генома в клетках. Инфекция в клетках полностью не подавлялась. Однако исследуемые концентрации F20/80 снижали содержание NS1 в супернатанте на 42 и 43%, соответственно, и уменьшали количество вирусных копий DENV в обработанных соединением клетках: на 1,17 lg по сравнению с положительным контролем при использовании меньшей концентрации (4 мкг/мл) и на 1,01 lg при использовании дозы 8 мкг/мл. Таким образом, достаточно даже небольшой дозы F20/80, чтобы остановить проникновение вируса, во-первых, путём ингибирования прикрепления вируса за счёт GP и, во-вторых, путём связывания рецептора HS в клетках.

Участие лектина в противовирусном процессе подтверждает аффинность и высокий титр фракции в РГА. Тем более, что, как отмечают авторы, осаждение сульфатом аммония предполагает высокое содержание белка в полученном продукте. Возможно, на клетках, несущих только один рецептор, результаты получились ниже, чем это могло быть на других клеточных культурах. В

любом случае это очень интересное соединение, исследование антивирусных свойств которого должно быть продолжено.

3. Действие биологически активных веществ водорослей на вирусы-возбудители геморрагических лихорадок, относящихся к семейству *Filoviridae*.

Филовирусы относятся к BSL-4, т. е. к наиболее смертоносным заболеваниям человека. Природный резервуар филовирусов — рукокрылые (*Chiroptera*), которые переносят инфекцию интранзонтно, но выделяют возбудитель ГЛ со слюной, мочой, фекалиями. Для человека смертельную опасность представляют эболавирусы Заир, Судан, леса Тай, Бундибуге и марбургвирусы озера Виктория. Высокая вирулентность этих вирусов и отсутствие эффективных методов лечения создают постоянную угрозу для здоровья населения и диктуют необходимость поиска малотоксичных или совсем нетоксичных соединений, полученных из природных объектов. Филовирусы вызывают тяжёлую геморрагическую лихорадку, сопровождающуюся высокой летальностью (вплоть до 90–100%) [4, 5, 7, 18, 20].

Все представители *Filoviridae* содержат трансмембранный гликопротеин (GP), гликозилированный по N- и O- типу [5]. Гликопротеин образует тримерные шипы, находящиеся на поверхности вириона.

Гликопротеин (GP) играет центральную роль в слиянии и связывании с поверхностью клетки и является ключевой мишенью для фармакологического вмешательства лектинов в процесс проникновения вируса, где очень перспективными являются эти соединения [46, 98, 99]. Гриффитсин, например, считается самым сильнодействующим ингибитором проникновения ВИЧ на сегодняшний день [100]. Гриффитсин эффективен при концентрациях в пиколярном диапазоне, безопасен для здоровых клеток [101] и проявляет высокую противовирусную активность против различных оболочечных вирусов [102, 103]. Он взаимодействует с концевыми остатками маннозы структур Man5-9 G1NAc2, связанных с аспарагином (N), в составе филовирусных GP.

L. G. Barrientes и соавт. [104] исследовали противовирусное действие по отношению к эболавирусу Заир циановирина-N (CVN), лектина с молекулярной массой 11 кДа из цианобактерий *Nostoc ellipsosporum*. После добавления лектина в инфицированную вирусом культуру клеток значительно ингибировалось цитопатогенное действие возбудителя. Механизм активности циановирина-N авторы объясняют его способностью связываться с олигосахаридами оболочки вируса, богатыми маннозой. В экспериментах *in vivo* CVN достигал системного кровотока и увеличивал продолжительность жизни мышей, инфициро-

ванных эболавирусом Заир как при подкожном введении, так и в виде прививок смесью лектина и белка. 90% мышей, получавших в день 30 мг/кг CV-N, начиная со дня инокуляции вируса, выжили. Меньшие дозы лектина (20 или 10 мг/кг в день) обуславливали выживаемость, соответственно, 80 и 90% животных. Несмотря на высокую степень защиты мышей от гибели при EBOV-инфекции, отрицательным моментом его применения является его кратковременное нахождение в кровотоке, что требовало введения препарата через каждые 6 ч.

При взаимодействии CVN с разными оболочечными вирусами отмечали тот факт, что противовирусная активность лектина была обусловлена действием на углеводные фрагменты поверхностных вирусных белков [105]. CVN имеет высокое сродство к эпитопу Mana1r2Man в форме диманнозида (Mana1r2Man) и линейного триманнозида (Mana1r2Mana1r2Man), расположенных на концевых ответвлениях N-связанных олигосахаридов с высоким содержанием маннозы (Man-8 и Man-9) на поверхностных гликопротеинах вируса.

L. G. Barrientes и соавт. [106] с помощью рекомбинантной системы — псевдочастиц, несущих на своей поверхности GP эболавируса Заир и марбургвируса озера Виктория — исследовали механизм ингибирования циановирином-N проникновения их в клетки HeLa. Для этого вирусы обрабатывали циановирином-N в различных концентрациях в течение 20 мин при комнатной температуре и затем добавляли в монослой клеток HeLa.

Клетки Jurkat, экспрессирующие DC-SIGN (CD209, молекула межклеточной адгезии дендритных клеток-трансмембранный лектин С-типа II с М.м. 44 кДа, содержащий 1 домен распознавания углеводов — CRD), также инфицировали этими рекомбинантными вирусами. Инфекционность измеряли через 48 ч после заражения. EC<sub>50</sub> для CN-V при исследовании живого вируса находилась в диапазоне ~80–100 нмоль/л. Эксперименты подтвердили, что противовирусное действие лектина связано с его взаимодействием с углеводными фрагментами GP вируса. Исследования с MbgV GP показали, что в отношении этого объекта циановирин более эффективен (EC<sub>50</sub> ~6–25 нмоль/л), чем в отношении EboV-Z GP (EC<sub>50</sub> ~40–60 нмоль/л). Авторы связывают этот факт с большим количеством Man-8 и Man-9 на GP марбургвируса, чем на GP эболавируса Заир (эти гликопротеины имеют 24 и 17 сайтов N-гликозилирования, соответственно).

На клеточной культуре Jurkat продемонстрировано, что CN-V препятствует взаимодействию между DC-SIGN и эболавируса Заир (EC<sub>50</sub> ~40–110 нмоль/л). Таким образом, CN-V и DC-SIGN могут конкурировать за связывание GP ви-

руса, предположительно посредством стерической интерференции.

Лектином с высокой противовирусной активностью является также сцитовирин (SVN) — мономерный белок М.м. 9,7 кДа из цианобактерии *Scytonema varius*. Он имеет доказанную эффективность против эболавируса Судан [99]. Механизм противовирусной активности сцитовирин заключается в том, что лектин с высоким сродством связывается с богатыми маннозой олигосахаридами на оболочечном гликопротеине вирусов, в том числе эболавируса Заир, блокируя его проникновение в клетки-мишени. В клеточной культуре Vero-6 лектин в концентрации (EC<sub>50</sub>) 50 нМ с 50% эффектом ингибировал репликацию эболавируса Заир. С такими же показателями EC<sub>50</sub> он был активен против марбургвируса озеро Виктория. Через 45 мин после подкожного введения мышам лектин обнаруживался на пиковом уровне в плазме (100 нМ), однако через 4 ч исчезал из кровотока. В том случае, когда сцитовирин SVN в дозе 30 мг/кг/день вводили подкожно мышам, инфицированным эболавирусом Заир, каждые 6 ч, начиная за день до заражения, живыми оставались 9 из 10 животных. Все инфицированные нелеченные мыши погибали. Если лечение начинали через час или через сутки после заражения, выживали 70–90% животных. У леченных лектином мышей наблюдались незначительные патоморфологические изменения в печени и лёгких, в то время как у нелеченных животных имели место обширный некроз и воспаление, регистрировалось большое количество вирусного антигена в гепатоцитах и клетках Купфера.

Несмотря на высокую активность сцитовирин и незначительную токсичность, короткий период полувыведения соединения не позволяет пока надеяться на его разработку в качестве лекарства в ближайшее время. Однако это можно в дальнейшем преодолеть путём различных модификаций для увеличения периода полувыведения в сыворотке [44, 107]. При этом лектин может использоваться как для профилактики, так и для терапии лихорадки Эбола.

## Заключение

Исследования *in vivo* и *in vitro* антивирусных свойств БАВ из водорослей и цианобактерий показали высокий потенциал этих соединений в качестве кандидатов для создания лекарств, парафармацевтиков и продуктов функционального питания для лечения и профилактики различных вирусных заболеваний, в том числе, геморрагических лихорадок.

До сих пор усилия по разработке эффективных препаратов против возбудителей ГЛ не увенчались успехом, а лечение обычно включает па-

тогенетическую, дезинтоксикационную, симптоматическую терапию и дыхательную поддержку. Поиск этиотропных препаратов в настоящее время является одной из важнейших задач современной вирусологии. В своём обзоре мы попытались обратить внимание исследователей на некоторые природные соединения с доказанной противовирусной эффективностью, чтобы в дальнейшем расширить ассортимент доступных противовирусных препаратов, которые могли бы заменить такие синтетические лекарства как, например, рибавирин, который не всегда достаточно эффективен при ГЛ и может давать побочные эффекты.

Относительно управляемой при помощи вакцины является только жёлтая лихорадка. При некоторых заболеваниях, в частности, при лихорадке денге, разработка вакцины затруднена антителизависимым усиливающим эффектом, в связи с чем появление новых препаратов на основе природных веществ против этой болезни было бы удачным альтернативным решением [108].

Соединения из водорослей, в частности СПС, являются альтернативой синтетическим лекарствам благодаря своей низкой токсичности (некоторые из них вообще нетоксичны в дозах, обладающих высоким противовирусным эффектом), противовирусному действию и редким минимальным побочным эффектам.

Благодаря разнообразию биоактивных молекул в этих объектах и разным механизмам действия, они инактивируют вирусы и блокируют их эффекты, не вызывая формирования резистентности или селекции этих микроорганизмов [25]. Кроме сильного противовирусного действия СПС и лектины обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими, антиоксидантными и антиоксидантными свойствами, что является чрезвычайно важным для купирования многочисленных нарушений в организме, обусловленных возбудителями геморрагических лихорадок.

Что касается лектинов, то наиболее безопасным является гриффитсин пока только в составе местного применения. Остальные лектины требуют дальнейшего глубокого изучения в плане митогенного действия. Весьма перспективны эти соединения для профилактики и лечения лихорадок Эбола и Марбург как в виде индивидуальных средств, так и в комплексе с антивирусной терапией.

Сульфатированные полисахариды и лектины обладают противовирусным действием, действуя в самом начале вирусной инфекции, препятствуя адсорбции и интернализации вируса [105]. При этом механизм действия этих соединений в основном отличается от применяемых в клинической практике противовирусных препаратов [109, 110].

Оказалось возможным выделить из морских водорослей фракции сульфатированных полисахаридов, не вызывающие геморрагического эффекта [38]. Например, получен сульфатированный полисахарид (фракция Сс-SP1) из зелёной водоросли *Caulerpa cypressoides*, которая характеризовалась отсутствием геморрагического эффекта и не оказывала цитотоксического действия на клетки Vero и C6/36НТ при  $CC_{50}$  до 1000 мкг/мл.

К настоящему времени хорошо обосновано действие СПС и лектинов водорослей, а также лектинов цианобактерий для ингибирования проникновения в клетки и репликации хантавирусов [61, 65, 66, 110], флавивирусов [89, 95, 96], филовирусов [99, 106]. Относительно аренавирусов можно предположить, что, например, гликопротеин вируса Ласса не способен связывать гепарин [111], т. е. в этом случае имеет место другой механизм действия, и СПС, по-видимому, будут не эффективны для ингибирования возбудителя.

Необходимо заметить, что в настоящее время внимание учёных направлено в большей степени на SARS-CoV-19, герпесвирусные инфекции и ВИЧ. Геморрагическим лихорадкам уделяется значительно меньше внимания. Однако для развивающихся стран эти болезни, а также отсутствие средств для их эффективного лечения представляет большую проблему. В связи с этим мы обращаем внимание специалистов, занимающихся поиском новых объектов для разработки лекарств среди природных соединений, на реальную возможность получения средств с высокой противовирусной активностью, слаботоксичных или нетоксичных вовсе, растворимых, легко выводящихся из организма, обладающих минимумом побочных эффектов, многие из которых могут достаточно недорого и легко производиться.

Описанные в данном обзоре соединения интересны ещё и тем, что они, являясь ингибиторами проникновения вирусов, обладают способностью усиливать иммунный ответ хозяина,

противовоспалительными, антиоксидантными и антитоксическими свойствами.

Однако есть ряд причин, замедляющих и затрудняющих пока ещё разработку лекарственных препаратов на основе БАВ из морских гидробионтов. Во-первых, большинство положительных результатов было получено с помощью биохимических и клеточных исследований, и лишь ограниченное число результатов получено в экспериментах на лабораторных животных *in vivo*. Ближе всего к внедрению в практику находится гриффитсин, который пока проходит клинические испытания при других инфекциях [66].

Подготовка к созданию лекарственных форм на основе природных соединений требует получения структурно охарактеризованных стандартных соединений, а также всесторонних доклинических исследований на разных видах лабораторных животных. Большой интерес представляет применение природных СПС и лектинов вместе с официальными лекарственными препаратами или другими соединениями из морских гидробионтов. Рассмотрение всех вопросов в комплексе, даст возможность выяснить, можно ли считать СПС и лектины водорослей и цианобактерий альтернативной терапевтической стратегией для дополнения или для замены существующих традиционных подходов к лечению и профилактике геморрагических лихорадок. Соединения, полученные из морских гидробионтов, представляют множество возможностей для создания новых терапевтических средств и эффективных нутрицевтиков. Смещение акцента с синтетически разработанных лекарств на природные, в частности, полученные из морских водорослей, обладающие универсальностью действия и значительным экономическим потенциалом, открывает возможности получения инновационных результатов в различных областях — медицине, фармации, пищевой промышленности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/References

1. *Аристова В.А., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Львов Д.К.* Дифференциация генетических вариантов вирусов Крымской-Конго геморрагической лихорадки. Вопросы вирусологии. 2011; 46 (4): 7–15. [Aristova V.A., Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Jyu., Lvov D.K. Diferentsiatsiya genicheskikh variantov virusov Krymskoj-Kongo gemorragicheskoi likhoradki. Voprosy Virusologii. 2011; 46 (4): 7–15. (in Russian)]
2. *Joniec J., Kolodziej M., Bartoszcz M. et al.* Res. On prevention and treatment of hemorrhagic fever. Ann Agric Environ Med. 2012; 19 (2): 165–171.
3. *Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G.* Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. Academic Press, 2015; 452.
4. *Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В. и др.* Районирование африканской природноочаговой провинции в отношении филовирусных лихорадок. Вестник РАМН. 2017; 72 (5): 325–335. doi.org/10.15690/vramn804. [Shchelkanov M.Jyu., Dedkov V.G., Galkina I.V. i dr. Rajonirovanie afrikanской prirodnoochagovoj provintsii v otnoshenii filovirusnykh likhoradok. Vestnik RAMN. 2017; 72 (5): 325–335. doi.org/10.15690/vramn804. (in Russian)]
5. Руководство по вирусологии: вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова; М.: Медицинское информационное агентство, 2013; 1197. [Rukovodstvo po virusologii: virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. Pod red. D.K.L'vova; Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo, 2013; 1197. (in Russian)]
6. *Anishchenko M., Щелканов М.Ю., Алексеев В.В. и др.* Молекулярные маркеры патогенности вируса Западного Нила. Вопросы вирусологии. 2010; 55 (1): 4–10. [Anishchenko M., Shchelkanov M.Jyu., Alekseev V.V. i dr. Molekulyarnye markery patogennosti virusa Zapadnogo Nila. Voprosy Virusologii. 2010; 55 (1): 4–10. (in Russian)]
7. *Щелканов М.Ю., Магассуба Н., Дедков В.Г. и др.* Природный резервуар филовирусов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки. Вестник РАМН. 2017; 72 (2): 112–119. doi: 10.15690/vramn803. [Shchelkanov M.Jyu., Magassuba N., Dedkov V.G. i dr. Prirodnyj rezervuar filovirusov i tipy svyazannykh s nimi epidemicheskikh vspyshek na territorii Afriki. Vestnik RAMN. 2017; 72 (2): 112–119. doi: 10.15690/vramn803. (in Russian)]
8. *Mariappan V., Pratheesh P., Shanmugam L. et al.* Viral hemorrhagic fever: molecular pathogenesis and current trends of disease management — an update. Current Research in Virological Science. 2021; 2: 100009. doi: 10.1016/j.crviro.2021.100009.

9. Lvov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L. et al. West Nile and other emerging-reemerging viruses in Russia. NATO Science Series. Series I. Life and Behavior Sciences. Emerging Biological Threat. V. 370. Amsterdam: IOS Press, 2005; 33–42.
10. Онищенко Г.Г., Топорков В.В., Карнаухова И.Г., Удовиченко С.К. Эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке как чрезвычайная ситуация в области биологической безопасности международного значения. Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение. 2016; 1: 61–72. [Onishchenko G.G., Toporkov V.V., Karnaukhov I.G., Udovichenko S.K. Epidemiy lihoradki Ebola v Zapadnoj Afrike kak chrezvychajnaya situatsiya v oblasti biologicheskoy bezopasnosti mezhdunarodnogo znacheniya. Infektsionnyye bolezni. Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2016; 1: 61–72. (in Russian)]
11. Parvez M.K., Parveen S. Evolution and emergence of pathogenic viruses: past, present and future. Intervirology. 2017; 60: 1–7. doi: 10.1159/000478729.
12. Львов Д.Н., Щелканов М.Ю., Джаркенов А.Ф. и др. Популяционные взаимодействия вируса Западного Нила (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) с членистоногими переносчиками и позвоночными животными в среднем и нижнем поясах дельты Волги (2001–2006 гг.). Вопросы вирусологии. 2009; 2: 36–43. [Lvov D.N., Shchelkanov M.Jyu., Dzharkenov A.F. i dr. Populyatsionnyye vzaimodejstviya virusa Zapadnogo Nila (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) s chlenistonogimi perenoschikami i pozvonochnymi zhivotnymi v srednem i nizhnem poiyasakh del'ty Volgi (2001–2006 gg.). Voprosy Virusologii. 2009; 2: 36–43. (in Russian)]
13. Sikkema R.S., Koopmans M.P.G. Preparing for emerging zoonotic viruses. Encyclopedia of Virology. 2021: 256–266. doi: 10.1016/B978-0-12-814515-9.00150-8.
14. Hassel J.M., Begon M., Ward M.J., Fevre E.M. Urbanization and disease emergence: dynamics at the wildlife-livestock-human interface. Trends Ecol Evol. 2017; 32: 55–67. doi: 10.1016/j.tree.2016.09.012
15. Терновой В.А., Щелканов М.Ю., Шестопалов А.М. и др. Выявление вируса Западного Нила в птицах на территории Барабинской и Кулундинской низменностей (Западно-Сибирский пролетный путь) в летне-осенний период 2002 г. Вопросы вирусологии 2004; 49 (3): 52–56. [Ternovoj V.A., Shchelkanov M.Jyu., Shestopalov A.M. i dr. Vyvaylenie virusa Zapadnogo Nila v ptitsakh na territorii Barabinskoy i Kulundinskoy nizmennosti (Zapadno-Sibirskij proletnyj put') v letne-osennij period 2002 g. Voprosy Virusologii 2004; 49 (3): 52–56. (in Russian)]
16. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В. и др. Серологический мониторинг арбовирусных инфекций в дельте р. Кубань (данные 2006–2007 гг.) Вопросы вирусологии. 2008; 53 (4): 30–35. [Lvov D.K., Shchelkanov M.Jyu., Kolobukhina L.V. i dr. Serologicheskij monitoring arbovirusnykh infektsij v del'te r. Kuban' (dannye 2006–2007 gg.) Voprosy Virusologii. 2008; 53 (4): 30–35. (in Russian)]
17. Mirsaedi M., Motaahari H., Khamesi M.T. et al. Climate change and respiratory infections. Ann Am Thorac Soc. 2016; 13: 1223–1230. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-729PS. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-729PS.
18. Щелканов М.Ю., Зуманигуй Н., Воиро М.У., Малеев В.В. Пять мифов о лихорадке Эбола: где кончается вымысел? РМЖ Медицинское обозрение. 2015; 2: 58–66. [Shchelkanov M.Jyu., Zoumanigui N., Boiro M.Y., Maleev V.V. Pyat' mifov o likhoradke Ebola: gde konchaetsya vymysel? Russkij Meditsinskij Zhurnal. Meditsinskoe Obozrenie. 2015; 2: 58–66. (in Russian)]
19. Rijal P., Elias S.C., Machado S.R. et al. Therapeutic monoclonal antibodies for Ebola virus infection derived from vaccinated humans. Cell. Reports. 2019; 27(1):172–186.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.020.
20. Щелканов М.Ю., Магассоуба Н.Ф., Воиро М.У., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке. Lvrach. 2014; (11): 30–36. http://www.lvrach.ru/2014/11/15436092/ [Shchelkanov M.Jyu., Zoumanigui N., Boiro M.Y., Maleev V.V. Pyat' mifov o likhoradke Ebola: gde konchaetsya vymysel? RMZh Meditsinskoe obozrenie. 2015; 2: 58–66. http://www.lvrach.ru/2014/11/15436092/ (in Russian)]
21. Liu J., Pei T., Mu J. et al. Systems pharmacology uncovers the multiple mechanisms of Xijiao Dihuang Decoction for the treatment of viral hemorrhagic fever. Res. Article. 2016; 2016: 9025036. doi: 10.1155/2016/9025036.
22. Reis J.G., Cadamuro R.D., Cabral A.C. et al. Broad spectrum algae compounds against viruses. Front Microbiol. 2022; 12: 809296. doi: 10.3389/fmicb.2021.809296.
23. Alam M. A., Parra-Saldivar R., Bilal M. et al. Algae-derived bioactive molecules for the potential treatment of SARS-CoV-2. Molecules. 2021; 26: 2134. doi: 10.3390/molecules26082134.
24. Reynolds D., Huesemann M., Edmundson S. et al. Viral inhibitors derived from macroalgae, microalgae and cyanobacteria: a review of antiviral throughout pathogenesis. Algal Res. 2021; 57: 102331. doi: 10.1016/j.algal.2021.102331.
25. Hammed I., Ozogul F., Ozogul Y., Regenstein J.M. Marine bioactive compounds and their health benefits: a review. Compr Rev Food Sci. 2015; 14: 446–465. doi: 10.1111/1541-4337.12136.
26. Zhong H., Gao X., Cheng C. et al. The structural characteristics of seaweed polysaccharides and their application in gel drug delivery systems. Mar Drugs. 2020; 18: 658. doi: 10.3390/md18120658.
27. Valcarcel J., Novoa-Carballal R., Perez-Martin R.I. et al. Glycosaminoglycans from marine sources as therapeutic agents. Biotechnology Advances. 2017; 35 (1): 711–725. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.07.008.
28. Arima K., Fujita H., Toita R. et al. Amounts and compositional analysis of glycosaminoglycans in the tissue of fish. Carbohydrate Res. 2013; 336: 25–32. doi: 10.1016/j.carres.2012.11.010.
29. Zahra Z., Choo D.H., Lee H., Parveen A. Cyanobacteria: review of current potentials and applications. Environments. 2020; 7 (2): 13. doi: 10.3390/environments7020013
30. Nandagopal P., Steven A.N., Chan L-W. et al. Bioactive metabolites produced by cyanobacteria for growth adaptation and their pharmacological properties. Biology. 2021; 10 (10): 1061. doi: 10.3390/biology10101061.
31. Wang W., Wang S-X., Guan H.-S. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. Mar Drugs. 2012; 10 (12): 2795–2816. doi: 10.3390/md10122795.
32. Alvarez-Vinas M., Souto S., Florez-Fernandez N. et al. Antiviral activity of carrageenans and processing implications. Mar Drugs. 2021; 19: 437. doi: 10.3390/md19080437.
33. Asker M.S., Kady E.M., Mahmoud M.G. New trends of the polysaccharides as a drug. World J Agr Soil Sci. 2019; 3 (5): 000572. doi: 10.33552/WJASS.2019.
34. Shi D., Sheng A., Chi L. Glycosaminoglycan-protein interactions and their roles in human disease. Front Mol Biosci. 2021 Mar 9; 8: 639666. doi: 10.3389/fmolb.2021
35. Hans N., Malik A., Naik S. Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: mini review. Bioresour. Technol Rep. 2021; 13: 100623. doi:10.1016/j.biteb.2020.100623.
36. Claus-Desbonnet H., Nikly E., Nalbantova V. et al. Polysaccharides and their derivatives as potential antiviral molecules. Viruses. 2022; 14: 426. doi: 10.3390/v14020426.
37. Allen M.M.E., Schols D. Dengue virus entry as target for antiviral therapy. J Trop Med. 2012; 628475. doi: 10.1155/2012/628475.
38. Rodrigues J.A.G., Eloy Y.R.G., Oliveira E. de Sousa et al. An anti-dengue and antihyperlipidemic polysulfated fraction isolated from the green seaweed *Caulerpa cupressoides* inhibits thrombin generation *in vitro*. Acta Scientiarum. Biological Sciences. 2017; 3 (2): 149–159. doi: 10.4025actasciobiolsci.v39i2.28081.
39. Kim S.Y., Li B., Linhardt R.J. Pathogenesis and inhibition of flaviviruses from a carbohydrate perspective. Pharmaceuticals. 2017; 10 (2): 44. doi: 10.3390/ph10020044.
40. Fernandez-Romero J.A., Paglini M.G., Priano C. et al. Algal and cyanobacterial lectins and their antimicrobial properties. Mar Drugs. 2021; 19: 687. doi: 10.3390/md19120687.
41. Huskens D., Schols D. Algal lectins as potential HIV microbicide candidates. Mar Drugs. 2012; 10: 1476–1497. doi: 10.3390/md10071476.
42. Singh R.S., Walia A.K. Lectins from red algae and their biomedical potential. J Appl Phycol. 2018; 30: 1833–1858. doi: 10.1007/s10811-017-1338-5.
43. Abel J., Romero J.A.E., Paglini M.Q. et al. Algal and cyanobacterial lectins and their antimicrobial properties. Mar Drugs. 2021; 19: 687. doi: 10.3390/md19120687.
44. Mitchell C.A., Ramessar K., O'Keefe B.R. Antiviral lectins: selective inhibitors of viral entry. Antiviral Res. 2017; 142: 37–54. doi:10.1016/j.antiviral.2017.03.007.
45. Barre A., Simplicien M., Benoist H. et al. Mannose-specific lectins from marine algae: diverse structural scaffolds associated to common virucidal and anti-cancer properties. Mar Drugs. 2019; 17 (8): 440. doi: 10.3390/md17080440.
46. Romero F.J.A., Paglini M.G., Priano C. et al. Algal and cyanobacterial lectins and their antimicrobial properties. Mar Drugs. 2021; 19: 687; doi: 10.3390/md19120687.
47. Barton C., Kouocam J.C., Lasnik A.B. et al. Activity of and effect of subcutaneous treatment with the broad-spectrum antiviral lectin griffitsin in two laboratory rodent models. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (1): 120–127. doi: 10.1128/AAC.01407-13.
48. Lusvarghi S., Bewley C. Griffitsin: an antiviral lectin with outstanding therapeutic potential. Viruses. 2016; 8 (10): 296. doi: 10.3390/v8100296.
49. Lee C. Griffitsin, a highly potent broad-spectrum antiviral lectin from red algae: from discovery to clinical application. Mar Drugs. 2019; 17 (10): 567. doi: 10.3390/md17100567.
50. Singh R.S., Thakur S.R., Bansal P. Algal lectins as promising biomolecules for biomedical research. Crit Rev Microbiol. 2013; 1–12. Early online4.
51. Ryu W-S. Molecular virology of human. Pathogenic Viruses. 2017; 31–45. doi: 10.1016/B978-0-12-800838-6.00003-5.
52. Bianculli R.H., Mase J.D., Schulz M.D. Antiviral polymers: past approaches and future possibilities. Macromolecules. 2020; 53: 9158–9186. doi: 10.1021/acs.macromol.0c01273.
53. Bi X., Yi S., Zhang A. et al. Epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in Taian area. Sci Rep. 2021; 11 (1): 11596. doi: 10.1038/s41598-021-91029-1.
54. Noack D., Goeijenbier M., Reusken C.B.E.M. et al. Orthohantavirus pathogenesis and cell tropism. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 399. doi:10.3389/fcimb.2020.00399.
55. Lupusoru G., Lupusoru M., Allincai I. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: a pathology in whose diagnosis kidney biopsy plays a major role. Exp Ther Med. 2021; 22 (3): 984. doi.org/10.3892/etm.2021.10416.

56. Mir S. Hantavirus induced kidney diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 8: 795340. doi: 10.3389/fmed.2021.795340.
57. Liang W, Gu X, Li X. et al. Mapping the epidemic changes and risks of hemorrhagic fever with renal syndrome in Shaanxi Province, China, 2005–2016. *Sci Rep*. 2018; 8: 749. doi: 10.1038/s41598-017-18819-4.
58. Yashina L.N., Smetannikova N.A., Kushnareva T.V. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Vladivostok city, Russia. *Front. Publ Health*. 2021; 9: 620279. doi: 10.3389/fpubh.2021.620279.
59. Иванова А.В., Попов Н.В., Карнаухова И.Г., Чумачкова Е.А. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации и эпидемиологических рисков в регионах мира. Проблемы особоопасных инфекций. 2021; 1: 23–31. doi: 10.21055/0370-1069-2021-1-23-31. [Ivanova A.V., Popov N.V., Karnaukhov I.G., Chumachkova E.A. Khantavirussnyye bolezni: obzor epidemiologicheskoy situatsii i epidemiologicheskikh riskov v regionakh mira. Problemy Osoboopasnykh Infektsij. 2021; 1: 23–31. doi: 10.21055/0370-1069-2021-1-23-31. (in Russian)]
60. Mayor J., Engler O., Rothenberger S. Antiviral efficacy of ribavirin and favipiravir against hantaan virus. *Microorganisms*. 2021; 9 (6): 1306. doi: 10.3390/microorganisms9061306.
61. Макаренкова И.Д. Молекулярно-клеточные механизмы активации врожденного иммунитета сульфатированными полисахаридами бурых водорослей. Дисс. ... докт. мед. наук. М. 2013; 231. [Makarenkova I.D. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy aktivatsii vrozhdennogo immuniteta sul'fatirovannymi polisakharidami burykh vodoroslej. Diss. ... dokt. med. nauk. Moscow: 2013; 231. (in Russian)]
62. Cifuentes-Munoz N., Salazar-Quiroz N., Tishler N.D. Hantavirus Gn and Gc envelope glycoproteins: key structural units for virus cell entry and virus assembly. *Viruses*. 2014; 6 (4): 1801–1822. doi: 10.3390/v6041801.
63. Mittler E., Dieterle M.E., Kleinfelder L.M. et al. Hantavirus entry: perspectives and recent advances. *Adv Virus Res*. 2019; 104: 185–224. doi: 10.1016/bs.aivir.2019.07.002.
64. Dietele M.E., Sola-Riera C., Ye C. et al. Genetic depletion studies inform receptor usage by virulent hantaviruses in human endothelial cells. *eLife*. 2021; 10: e69708. doi: 10.7554/eLife.69708.
65. Krylova N.V., Silchenko A., Pott A.B. et al. *In vitro* anti-orthohantavirus activity of the high- and low-molecular-weight fractions of fucoidan from the brown alga *Fucus evanescens*. *Mar Drugs*. 2021; 19 (10): 577. doi: 10.3390/md19100577.
66. Shrivastava-Ranjan P, Lo M.K., Chatterjee P. et al. Hantavirus infection is inhibited by griffitsin in cell culture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 561502. doi: 10.3389/fcimb.2020.561502.
67. Lo Y-L., Liou G-G., Lyu J-H. et al. Dengue virus infection is through a cooperative interaction between a mannose receptor and CLEC5A on macrophage as a multivalent hetero-complex. *PLoS ONE*. 2016; 11 (11): e0166474. doi: 10.1371/journal.pone.0166474.
68. Goma H., Elshoubaky G.A. Antiviral activity of sulfated polysaccharides carrageenan from some marine seaweeds. *Int J Curr Pharm Res Rev*. 2015; 7 (1): 34–42.
69. Hasan M.J., Tabassum T., Sharif M. et al. Comparison of clinical manifestation of dengue fever in Bangladesh: an observation over a decade. *BMC Infect Dis*. 2021, 21 (1): 1113. doi: 10.1186/s12879-021-06788-z.
70. Soneja S., Tsarouchi G., Lumbroso D. et al. A review of dengue's historical and future health risk from a changing climate. *Curr Envir Health Rpt*. 2021; 8: 245–265. doi: 10.1007/s40572-021-00322-8.
71. Murugesan A., Manoharan M. Emerging and reemerging viral pathogens. Chapter 16 — Dengue virus. 2020; 281–359. doi: 10.1016/B978-0-12-819400-3.00016-8.
72. Cagno V., Tseligka E.D., Jones S.T., Tapparel C. Heparan sulfate proteoglycans and viral attachment: true receptors or adaptation Bias?. *Viruses*. 2019; 11 (7): 596. doi: 10.3390/v11070596.
73. Liu P., Ridilla M., Patel P. et al. Beyond attachment: roles of DC-SIGN in dengue virus infection. *Traffic*. 2017; 18 (4): 218–231. doi: 10.1111/tra.12469.
74. Sung P-S., Chang W.C., Hsieh S-L. CLEC5A: a promiscuous pattern recognition receptor to microbes and beyond. *Lectin in Host Defense against Microbial Infections*. 2020; 1204: 5773. doi: 10.1007/978-981-15-1580-4\_3.
75. Songprakhon P, Limjindaporn T, Perng G.C. et al. Human glucose-regulated protein 78 modulates intracellular production and secretion of nonstructural protein 1 of dengue virus. *J Gen Virol*. 2018; 99 (10): 1391–1406. doi: 10.1099/jgv.0.001134.
76. Aguilar-Briseno J.A., Upasani V, Bram M. et al. TLR2 on blood monocytes senses dengue virus infection and its expression correlates with disease pathogenesis. *Nat Commun*. 2020; 11: 3177. doi: 10.1038/s41467-020-16849-7.
77. Zaitseva E., Yang S.T., Melikov K. et al. Virus ensures its fusion in late endosomes using compartment-specific lipids. *PLoS Pathog*. 2010; 6 (10): e1001131. doi: 10.1371/journal.ppat.1001131.
78. Sreaton G., Mongkolsapaya J., Yacoub S., Roberts C. New insight into the immunopathology and control of dengue virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15 (12): 745–759. doi: 10.1038/nri3916.
79. Acosta E.G., Bartenschlager R., Baumert T., Schuster C. The quest for host targets to combat dengue virus infections. *Curr Opin Virol*. 2016; 20: 47–54. doi: 10.1016/j.coviro.2016.09.003.
80. Balsitis S.J., Coloma J., Castro G. et al. Tropism of dengue virus in mice and humans defined by viral nonstructural protein 3-specific immunostaining. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80 (3): 416–424.
81. Begum F, Das S., Mukherju D. et al. Insight into the tropism of dengue virus in humans. *Viruses*. 2019; 11 (2): 1136. doi: 10.3390/v11121136.
82. Roy S.K., Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology and disease aetiology. *Can J Microbiol*. 2021; 67 (10): 687–702. doi: 10.1139/cjm-2020-0572.
83. Nedjadi T., El-Kafrawy S., Sohrab S.S. et al. Tackling dengue fever: current status and challenges. *Virol J*. 2015; 12: 212. doi: 10.1186/s12985-015-0444-8.
84. Lopes J.L., Quinteiro V.S.T., Wouk J. et al. Sulfonated and carboxymethylated  $\beta$ -glucan derivatives with inhibitory activity against Herpes and Dengue viruses. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (20): 11013. doi: 10.3390/ijms22011013.
85. Koishi A.C., Zanello P.R., Bianco E.M. et al. Screening of Dengue virus antiviral activity of marine seaweeds by an in situ enzyme-linked immunosorbent assay. *PLoS ONE*. 2012; 7 (12): e51089. doi: 10.1371/journal.pone.0051089
86. Trost B., Smit J.M. Recent advances in antiviral drug development towards dengue virus. *Curr Opin Virol*. 2020; 43: 9–21. doi: 10.1016/j.coviro.2020.07.009.
87. Talarico L.B., Pujol C.A., Zibetti R.G.M. et al. The antiviral activity of sulfated polysaccharides against dengue virus is dependent on virus serotype and host cell. *Antiviral Res*. 2005; 66 (2–3): 103–110. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.02.001.
88. Talarico L.B., Damonte E.B. Interference in dengue virus adsorption and coating by carrageenans. *Virology*. 2007; 363 (2): 473–485. doi: 10.1016/j.virol.2007.01.043.
89. Talarico L.B., Noseda M.D., Ducatti D.R.B. et al. Differential inhibition of dengue virus infection in mammalian and mosquito cells by iota-carrageenan. *J Gen Virol*. 2011; 92: 1332–1342. doi: 10.1099/vir.0028522-0.
90. Wikan N., Kuadkitkan A., Smith D.R. The Aedes aegypti cell line CCL125 is dengue virus permissive. *J Virol Methods*. 2009; 157 (2): 227–230. doi: 10.1016/j.jviromet.2008.12.019. Epub 2009 Jan 19.
91. Pujol C.A., Estevez J.M., Carlucci M.J. et al. Novel DL-galactan hybrids from the red seaweed *Gymnogongrus torulosus* are potent inhibitors of herpes simplex virus and dengue virus. *Antivir Chem Chemother*. 2002; 13: 83–89. doi: 10.1177/095632020201300202.
92. Pujol C.A., Ray S., Ray B., Damonte E. Antiviral activity against dengue virus of diverse classes of algal sulfated polysaccharides. *Int J Biol Macromol*. 2012; 51 (4): 412–416. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2012.05.028.
93. Piccini L.E., Carro A.C., Quintana V.M., Damonte E.B. Antibody-independent and dependent infection of human myeloid cells with dengue virus is inhibited by carrageenan. *Virus Res*. 2020; 290: 198150. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198150.
94. Hidari K.I.P.J., Takahashi N., Arihara M. et al. Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 376 (1): 91–95. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.100
95. Hidari K.I.P.J., Abe T., Suzuki T. Carbohydrate-related inhibitors of dengue virus entry. *Viruses*. 2013; 5 (2): 605–618. doi: 10.1177/095632020201300202
96. Fuentes P.E.P., Benito J.S.S., Ruiz C.H.M. et al. Actividad anti-dengue *in vitro* del alga marina *Hypnea cervicornis*. *Rev Mex Cienc Farm*. 2017; 48 (1).
97. Ding L., Ma Y., Huang B., Chen S. Effects of seawater salinity and pigment contents in *Hypnea cervicornis*. *J. Agardh (Gigartinales, Rhodophyta)*. *Biomed Res Int*. 2013; 594308. doi: 10.1155/2013/594308.
98. Alexandre K.B., Gray E.S., Mufhandu H. et al. The lectins griffitsin, cyanovirin-N and scytovirin inhibit HIV-1 binding to the DC-SIGN receptor and transfer to CD4+ cells. *Virology*. 2012; 423 (2): 175–186. doi: 10.1016/j.virol.2011.12.001.
99. Garrison A.R., Giomarelli B.G., Lear-Rooney C.M. et al. The cyanobacterial lectin scytovirin displays potent *in vitro* and *in vivo* activity against Zaire Ebola virus. *Antivir Res*. 2014; 0: 1–7. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.09.0123.
100. Mazalowska M., Kouokam J.C. Lectins as promising therapeutics for the prevention and treatment of HIV and other potential coinfections. Review article. *Open Access. Hindawi BioMed Res Int*. 2018; 2018: 3750646. doi: 10.1155/2018/3750646.
101. Kouokam J.C., Lasnik A.B., Palmer K.E. Studies in a murine model confirm the safety of griffitsin and advocate its further development as a microbicide targeting HIV-1 and other enveloped viruses. *Viruses*. 2016; 8: 311. doi: 10.3390/v8110311.
102. De Clercq E. Ebola virus (EBOV) infection: therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol*. 2015; 93 (1): 1–10. doi: 10.1016/j.bcp.2014.11.008.
103. Singh R.S.; Walia A.K. Lectins from red algae and their biomedical potential. *J Appl Phycol*. 2018, 30: 1833–1858. doi: 10.1007/s10811-017-1338-5.
104. Barrientos L.G., O'Keefe B.R., Bray M., Sanchez A., Gronenborn A.M., Boyd M.R. Cyanovirin-N binds to the viral surface glycoprotein GP1,2 and inhibits infectivity of Ebola virus. *Antiviral Res*. 2003; 58: 47–56. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00183-3.
105. El-Shafei R., Hegazy H., Acharya B. A review of antiviral and antioxidant activity of bioactive metabolite of macroalgae within an optimized extraction method. *Energies*. 2021; 14: 3092. doi: 10.3390/en14113092.



106. *Barrientos L.G., Lasala E, Otero J.R. et al.* In vitro evaluation of cyanovirin-N antiviral activity, by use of lentiviral vectors pseudotyped with Filovirus envelope glycoproteins. *J Infect Dis.* 2004; 189 (8): 1440–1443. doi: 10.1086/382658.
107. *Liu J., Obaidi I., Nagar S et al.* The antiviral potential of algal-derived macromolecules. *Curr Res Biotechnol.* 2021; 3: 120–134. doi: 10.1016/j.crbiot.2021.04.003.
108. *Walia S., Singh M.* Tracing plants potential effective against dengue virus: a review. *Int J Innovat Res Multidisciplinary Field.* 2021; 7 (5): available online on-www.IJRMFCOM.
109. *Ray B., Ali I., Jana S. et al.* Antiviral strategies using natural source-derived sulfated polysaccharides in the light of the COVID-19 pandemic and major human pathogenic viruses. *Viruses* 2021; 14 (1): 35. doi: 10.3390/v14010035.
110. *Pavliga S.N., Kompanets G., Tsygankov V.Y.* The experimental research (in vitro) of carrageenans and fucoidans to decrease activity of Hantavirus. *Food Environ Virol.* 2016; 8: 120–124. doi: 10.1007/s12560-016-9233-9.
111. *Salvador B., Sexton N.R., Carrion R. et al.* Filoviruses utilize glycosaminoglycans for their attachment to target cells. *J Virol.* 2013; 87 (6): 3295–3304. doi: 10.1128/JVI.01621-12.

## Информация об авторах

*Беседнова Наталья Николаевна* — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

*Запорожец Татьяна Станиславовна* — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

*Андрюков Борис Георгиевич* — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN-код: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

*Ермакова Светлана Павловна* — д. х. н., главный научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

*Кузнецова Татьяна Алексеевна* — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

*Крыжановский Сергей Петрович* — д. м. н., ученый секретарь медицинского объединения ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

*Щелканов Михаил Юрьевич* — д. б. н., директор «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора; заведующий лабораторией вирусологии ФГБУН «Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН; ведущий научный сотрудник ФГБУН «Национальный научный Центр морской биологии» ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN-код: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692.

## About the authors

*Natalia N. Besednova* — D. Sc. in medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

*Tatyana S. Zaporozhets* — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

*Boris G. Andryukov* — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

*Svetlana P. Ermakova* — D. Sc. in chemistry, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

*Tatyana A. Kuznetsova* — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

*Sergey P. Kryzhanovskiy* — D. Sc. in medicine, Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

*Mikhail Yu. Shchelkanov* — D. Sc. in biology, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8610-7623. Researcher ID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692.