

Оценка противовирусной активности полимерных электролитов, инкапсулированных в микронный кальций карбонат, в отношении респираторно-синцитиального вируса

А. М. КЛАБУКОВ¹, *Д. Н. РАЗГУЛЯЕВА¹, Н. А. НЕСТЕРОВА², Ю. А. ТИЩЕНКО³,
Д. Р. АХМЕТОВА^{3,4}, Н. В. ГАВРИЛОВА^{1,3}, С. А. ШИПИЛОВСКИХ^{3,4},
А. А. ШТРО¹, Е. Ф. ПАНАРИН²

¹ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Актуальность. Респираторно-синцитиальный вирус широко распространён в популяции и представляет серьёзную опасность для людей, находящихся в группе риска. Среди них можно назвать младенцев, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом. Несмотря на то, что недавно были одобрены вакцины против респираторно-синцитиального вируса для беременных женщин и людей преклонного возраста, повсеместно одобренного препарата для эффективной этиотропной терапии всё ещё не существует. **Цель.** Оценка противовирусной активности трёх производных полимерных электролитов, показавших эффективность в отношении широкого спектра вирусов на предыдущих этапах работы, при инкапсуляции их в микрочастицы карбоната кальция. **Методы.** Инкапсуляция полимерных электролитов проводилась методом абсорбции и методом соосаждения. Эффективность инкапсуляции оценивалась методом спектрометрии. Для исследования размеров и морфологии полученных носителей и инкапсулированных препаратов полимерных электролитов был использован просвечивающий электронный микроскоп. Для исследования коллоидной стабильности полученных носителей и инкапсулированных препаратов полимерных электролитов был использован метод динамического светорассеяния. Оценка цитотоксичности соединений проводилась на культуре клеток HEp-2 при помощи МТТ-теста. Детекцию вируса при измерении противовирусной активности соединений осуществляли при помощи иммуноферментного анализа (cell-ELISA). **Результаты.** По результатам спектрофотометрического исследования наиболее эффективным способом включения соединений в носители оказалась методика соосаждения. При добавлении полимерных соединений в микрочастицы CaCO_3 носители сохраняют первоначальный размер и структуру. Изучение противовирусной активности соединений показало, что инкапсуляция может способствовать снижению их цитотоксичности с сохранением противовирусных свойств. **Заключение.** Таким образом, дальнейшие исследования данной группы веществ и способов их доставки являются перспективными для создания эффективного и безопасного противовирусного препарата широкого спектра действия.

Ключевые слова: полимерные электролиты; противовирусная активность; респираторно-синцитиальный вирус

Для цитирования: Клабуков А. М., Разгуляева Д. Н., Нестерова Н. А., Тищенко Ю. А., Ахметова Д. Р., Гаврилова Н. В., Шипиловских С. А., Штро А. А., Панарин Е. Ф. Оценка противовирусной активности полимерных электролитов, инкапсулированных в микронный кальций карбонат, в отношении респираторно-синцитиального вируса. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (11–12): 25–31. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-25-31>. EDN: CGHDGE

Evaluation of Antiviral Activity of Polymer Electrolytes Encapsulated in Micron Calcium Carbonate Against Respiratory Syncytial Virus

ARTEM M. KLABUKOV¹, *DARYA N. RAZGULYAEVA¹, NATALYA A. NESTEROVA²,
YULIYA A. TISHCHENKO³, DARYA R. AKHMETOVA^{3,4}, NINA V. GAVRILOVA^{1,3},
SERGEI A. SHIPILOVSKIKH^{3,4}, ANNA A. SHTRO¹, EVGENIY F. PANARIN²

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² Institute of Macromolecular Compounds, Branch of the Petersburg Nuclear Physics Institute Named by B. P. Konstantinov of the National Research Centre «Kurchatov Institute», St. Petersburg, Russia

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: drazgulyaeva@bk.ru



*Correspondence to:
E-mail: drazgulyaeva@bk.ru

EDN: CGHDGF



Abstract

Background. Respiratory syncytial virus is widespread in the population and poses a serious danger to people at risk. Among them are infants, the elderly, and people with weakened immune systems. Despite the fact that respiratory syncytial virus vaccines have recently been approved for pregnant women and the elderly, there is still no universally approved drug for effective etiologic therapy. **The aim of the study** was to evaluate the antiviral activity of three polymer electrolyte derivatives, which showed effectiveness against a wide range of viruses at previous stages of work, upon encapsulation in calcium carbonate microparticles. **Methods.** The encapsulation of polymer electrolytes was carried out by the absorption method and the coprecipitation method. The encapsulation efficiency was evaluated by spectrometry. A transmission electron microscope was used to study the size and morphology of the obtained carriers and encapsulated preparations of polymer electrolytes. The dynamic light scattering method was used to study the colloidal stability of the obtained carriers and encapsulated specimens of polymer electrolytes. The cytotoxicity of the compounds was evaluated on HEp-2 cell culture using an MTT assay. Virus detection when measuring the antiviral activity of compounds was carried out using enzyme immunoassay (cell-ELISA). **Results.** The results of spectrophotometry led to the conclusion that the method of coprecipitation is the most effective way to incorporate compounds into carriers. When polymer compounds are added to CaCO₃ microparticles, the carriers retain their original size and structure. The study of the antiviral activity of the compounds showed that encapsulation can help reduce their cytotoxicity while maintaining antiviral properties. **Conclusion.** Thus, further studies of this group of substances and their delivery methods are promising for the creation of an effective and safe broad-spectrum antiviral drug.

Keywords: respiratory syncytial virus, polymeric compounds, antiviral activity, encapsulation, micro-sized calcium carbonate particles

For citation: Klabukov A. M., Razgulyaeva D. N., Nesterova N. A., Tishchenko Yu. A., Akhmetova D. R., Gavrilova N. V., Shipilovskikh S. A., Shtro A. A., Panarin E. F. Evaluation of antiviral activity of polymer electrolytes encapsulated in micron calcium carbonate against respiratory syncytial virus. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (11–12): 25–31. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-25-31>. EDN: CGHDFG (in Russian)

Введение

Современная система здравоохранения постоянно принимает меры с целью защиты населения как от повсеместно распространённых, так и неизвестных инфекционных заболеваний. Возникновение и распространение вирусных инфекций в настоящее время происходит практически без контроля из-за процессов глобализации, массового распространения авиаперевозок и сосредоточения населения в крупных мегаполисах [1]. Тем не менее, несмотря на усилия медицинского сообщества, угроза вирусных инфекций, варьирующихся по тяжести и распространённости, сохраняется. Такие события, как пандемия SARS-CoV-2, подтверждают, что вирусные инфекции продолжают представлять опасность для жизни людей по всему миру [2].

Передающиеся воздушно-капельным путём респираторные заболевания вызываются одной из самых распространённых групп вирусов. Основная опасность данных вирусов — быстрый способ передачи от человека к человеку. К этой группе относятся грипп [3], риновирусная [4], коронавирусная, респираторно-синцитиальная вирусная [5], аденовирусная и парагриппозная [6], а также метапневмовирусная инфекции [7]. Большая часть данных вирусов вызывает регулярные эпидемии в холодное время года, которые могут перерасти в пандемии, захватывающие весь земной шар.

Высокая скорость размножения и наличие постоянных мутационных процессов вирусов приводит к возникновению широкого разнообразия вариантов и штаммов, имеющих конкурентное преимущество в определённых обстоятельствах.

Это приводит к вероятности возникновения штаммов с повышенной вирулентностью, которые могут послужить причиной возникновения пандемий. Также важно помнить, что появление резистентных штаммов к существующим химиопрепаратам практически неизбежно при их широком применении.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — широко распространённый возбудитель острых респираторных инфекций, поражающий преимущественно детей младшего возраста (до двух лет), но также представляющий значительную угрозу для пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом [8].

Существует несколько подходов для борьбы с респираторными вирусными инфекциями (в частности, РСВ). Кроме вакцинации, наиболее активно применяется поддерживающее лечение, направленное на облегчение симптомов заболевания и общую поддержку организма. Другим подходом является этиотропная терапия, где основная цель препаратов — подействовать на причину заболевания, непосредственно на вирус. Противовирусные препараты делятся на несколько классов, в зависимости от белковой мишени и вируса, на который они действуют. Например, ингибитор нейраминидазы осельтамивир блокирует проникновение вириона через мембрану и почкование с ней [9]. Также широко распространены препараты, относящиеся к классу нуклеозидных аналогов, например, препарат широкого спектра действия рибавирин [10], который назначают при тяжёлых случаях заболевания РСВ, однако его применение сопряжено с тяжёлыми последствиями для организма.

Наибольший интерес для исследователей представляют препараты широкого спектра действия, ввиду универсальности и простоты применения на практике. Одним из вариантов получения противовирусного препарата широкого спектра действия можно назвать использование водорастворимых полиэлектролитов, которые позволяют синтезировать на их основе полимеры заданной молекулярной массы и архитектуры с широкой вариацией функциональных групп. Строение полимеров позволяет блокировать связывание между поверхностными рецепторами вируса и клетки.

В одном из исследований было описано использование метоксиполиэтиленгликоля (МРЕГ) в качестве противовирусного агента в отношении РСВ. МРЕГ-модификация либо РСВ, либо клетки-хозяина является высокоэффективной профилактической стратегией для предотвращения вирусной инфекции [11].

В нашей предыдущей работе было показано, что модификация полистиролсульфоната натрия путём введения в его структуру звеньев другого строения представляет интерес при изучении влияния химического строения сополимеров на противовирусную активность. Данный подход показал высокую эффективность в предыдущем исследовании [12], где группа производных полистиролсульфоната натрия показала противовирусную активность в отношении широкого спектра вирусов, в том числе РСВ.

В связи с отсутствием эффективных и безопасных средств этиотропной терапии против РСВ разработка новых противовирусных препаратов для борьбы с этим вирусом является актуальным направлением в фармакологии. Такими препаратами могут стать полимеры, обладающие потенциалом для лечения и профилактики вирусных инфекций различной этиологии.

В процессе работы с соединениями встаёт вопрос об их модификации с целью улучшения противовирусных свойств соединений и для уменьшения токсичности. Соединение можно модифицировать добавлением новых функциональных групп, однако альтернативным способом является инкапсуляция препаратов в микроносители. Данный подход позволяет не только повлиять на токсические характеристики молекулы, но и открывает возможность для лучшей доставки лекарственного соединения.

Среди множества видов частиц, применимых в области доставки терапевтических веществ, в данной работе были использованы микрочастицы CaCO_3 . Данный материал является широко изучаемым в сфере наномедицины благодаря своим привлекательным физико-химическим свойствам и сферической морфологии при получении определённой модификации кристаллической структуры.

Цель работы заключалась в создании более эффективных форм доставки препаратов, при помощи инкапсуляции исследуемых веществ в микрочастицы CaCO_3 и исследовании противовирусной активности и цитотоксичности трёх наиболее перспективных сополимеров стирол-сульфоната натрия.

Материал и методы

Исследуемые соединения. В работе использовали три препарата, продемонстрировавшие наиболее широкий спектр противовирусной активности по результатам предыдущих исследований, — R66, R8 и R41. Методика синтеза описана в предыдущей работе [12].

Синтез носителей для инкапсулированной формы препаратов. В качестве носителей исследуемых соединений были синтезированы микроразмерные частицы карбоната кальция (CaCO_3). Для этого 2,5 мл воды Milli-Q, 615 мкл водного раствора CaCl_2 (1 М) и 615 мкл водного раствора Na_2CO_3 (1 М) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение 30 с. Полученную суспензию многократно промывали водой Milli-Q и очищали центрифугированием в течение 1 мин при 4000 об/мин после реакции.

Клеточные культуры и вирус. В работе использовалась клеточная культура: НЕР-2 (клетки эпидермоидной карциномы гортани человека), полученная из коллекции клеточных культур лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России.

Клеточную культуру рассевали за сутки до исследования на плоскодонные культуральные 96-луночные планшеты в концентрации 3×10^5 клеток/мл. Для культивирования использовалась ростовая среда ДЕМЕМ (Биолот, Россия), содержащая 10% фетальной бычьей сыворотки (Биолот, Россия), а также 20 мкг/мл ципрофлоксацина. Инкубация проводилась при 37°C в присутствии 5% CO_2 .

Использованные вирусы: респираторно-синцитиальный вирус, штамм A2, был получен из рабочей коллекции лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России.

Инкапсуляция полимерных электролитов и исследование её эффективности. Для получения инкапсулированных препаратов полимерных электролитов были опробованы несколько методов: методика адсорбции и методика соосаждения. Для адсорбции, полученные микрочастицы CaCO_3 (п. 2.2) были осаждены методом центрифугирования и к осадку были добавлены растворы электролитов. Смесь инкубировалась при постоянном перемешивании в течение 1 ч.

Для соосаждения, в процессе синтеза CaCO_3 (п. 2.2) полимерные электролиты были растворены в 2,5 мл воды Milli-Q и использованы в процессе синтеза, согласно описанному протоколу.

Исследование эффективности инкапсуляции было проведено методом спектрофотометрии. Для этого для соединений R66, R8 и R41 были построены калибровочные кривые, соотносящие значения адсорбции и концентрацию образцов ($\lambda=271$ нм для R8, $\lambda=226$ нм для R41, $\lambda=262$ нм для R66) (рис. 1).

Для исследования эффективности инкапсуляции соединений после процесса инкапсуляции образцы были осаждены методом центрифугирования и надосадочная жидкость была использована для получения спектра адсорбции. Эффективность инкапсуляции была высчитана как % от изначально добавленной концентрации соединения.

Снимки частиц на просвечивающем электронном микроскопе. Для исследования размеров и морфологии полученных носителей и инкапсулированных препаратов полимерных электролитов был использован просвечивающий электронный микроскоп (ПЭМ) JEOL JEM-1011 (JEOL Ltd., Япония).

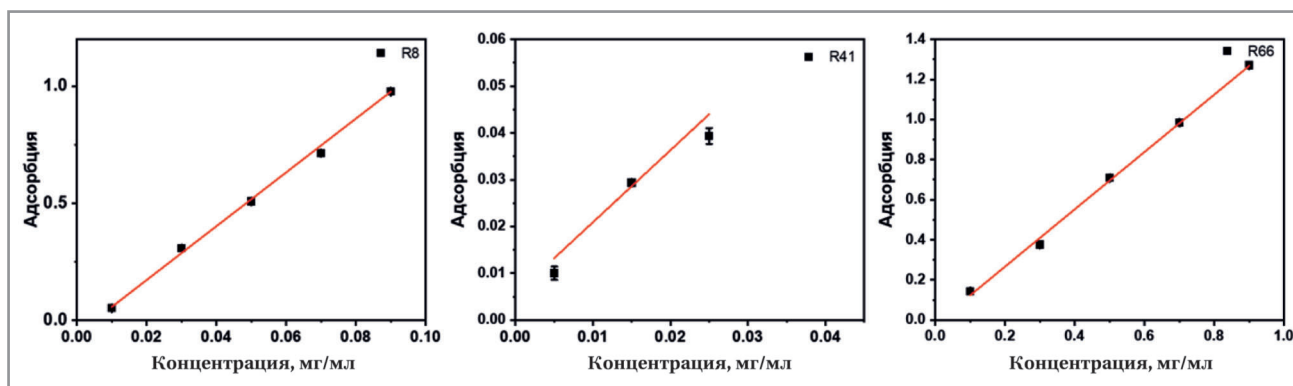


Рис. 1. Калибровочные кривые для соединений R66, R8 и R41
Fig. 1. Calibration curves for compounds R66, R8, and R41

Оценка стабильности инкапсулированных препаратов полимерных электролитов. Для исследования коллоидной стабильности полученных носителей и инкапсулированных препаратов полимерных электролитов был использован метод динамического светорассеяния. Для этого образцы инкубировались в физрастворе (0,9% NaCl) на протяжении 48 ч. В определённые временные точки (1 ч, 24 ч и 48 ч) были измерены гидродинамические диаметры с использованием Nano Particle Size Analyzer (Jinan Winner Particle Instrument Stock Co., Ltd., Китай).

Для исследования удержания полимерных электролитов носителями полученные инкапсулированные формы были отмыты водой Milli-Q трижды, и надосадочные жидкости были измерены методом спектрофотометрии. После этого инкапсулированные формы были инкубированы в физрастворе на протяжении 48 ч, и в определённые временные точки (1 ч, 3 ч, 6 ч, 24 ч, 48 ч) надосадочные жидкости были измерены методом спектрофотометрии.

Оценка цитотоксичности препаратов. Цитотоксичность исследуемых препаратов была оценена на культуре клеток Нер-2 при помощи МТТ-теста. Из 96-луночного планшета с клеточной культурой удаляли ростовую среду, вносили серию 2-кратных разведений препаратов на поддерживающей среде (стартовая концентрация 2000 мкг/мл), а в ряд клеточного контроля вносили среду без препарата. Далее 96-луночный планшет с разведениями препарата инкубировали в течение 6 сут.

После окончания инкубации из 96-луночного планшета удаляли поддерживающую среду и добавляли раствор МТТ в концентрации 0,5 мкг/мл, после чего инкубировали в течение 1,5 ч при температуре 37°C и 5% CO₂. По окончании срока инкубации раствор МТТ удаляли, растворяли осадок в растворе ДМСО и определяли оптическую плотность раствора при длине волны $\lambda_{\text{max}}=570$ нм.

На основании полученных данных с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 была определена ЦТД₅₀ (концентрация препарата, вызывающая гибель 50% клеток).

Оценка противовирусной активности препаратов в отношении респираторно-синцитиального вируса, штамма A2. Для оценки противовирусной активности веществ в отношении респираторно-синцитиального вируса готовили серию из пяти трёхкратных разведений раствора полимера, начиная от ЦТД₅₀, в двойной концентрации и семи десятикратных разведений вируса. Из 96-луночных планшетов с клеточной культурой Нер-2 удаляли ростовую среду и промывали один раз поддерживающей средой ДМЕМ («Биолот», Россия), 20 мкг/мл ципрофлоксацина, 2% ФБС («Биолот», Россия), после чего добавляли полимер по 100 мкл на лунку и равный объём вируса, далее 1 ч инкубировали при 37°C и 5% CO₂. После планшеты промывали поддерживающей средой, снова добавляли 100 мкл препарата на лунку и равный объём поддерживающей среды, инкубировали в течение 6 сут при 37°C и 5% CO₂.

После этого лунки планшета фиксировали 100 мкл 80% раствора ацетона. Наличие вируса в клетках определяли с помощью иммуноферментного анализа (cell-ELISA).

Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча и выражали в 50% тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀). На основании полученных данных рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию (ЭД₅₀). Критерием активности препарата служил химиотерапевтический индекс (ХТИ), представляющий собой отношение ЦТД₅₀ к ЭД₅₀. Препараты, имеющие ХТИ выше 10, считаются перспективными для дальнейшего изучения.

Результаты и обсуждение

Получение инкапсулированных препаратов полимерных электролитов. Опытные образцы CaCO₃ были получены методом соосаждения солей CaCl₂ (1 М) и Na₂CO₃ (1 М) в присутствии воды при непрерывном перемешивании. Используемая методика получения частиц является известной и была ранее применена в работах по созданию систем доставки диагностических и терапевтических химических соединений [13].

Инкапсулированные препараты полимерных электролитов были получены методиками адсорбции и соосаждения для исследования наиболее оптимального метода инкапсуляции соединений. По результатам спектрофотометрического исследования (рис. 2) наиболее эффективным способом включения соединений в носители является методика соосаждения, показавшая эффективность более 75% для всех видов соединений, а именно 94±3,76 для R8, 82±3,28 для R41 и 78±3,12 для R66.

Полученные носители и инкапсулированные препараты были исследованы с использованием ПЭМ (рис. 3, а). Носители CaCO₃ до процесса инкапсуляции демонстрируют сферическую морфологию с размерами в диапазоне 2–6 мкм. Изображения инкапсулированных препаратов демонстрируют подобные характеристики, что говорит о неизменности носителя при добавлении полимерных соединений в его структуру. Коллоидная стабильность полученных носите-

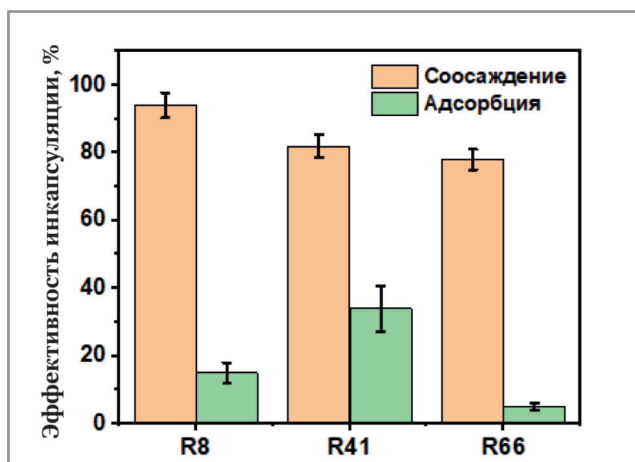


Рис. 2. График эффективности инкапсуляции (%) полимерных электролитов в носители CaCO_3 методами соосаждения и адсорбции.

Fig. 2. Graph of encapsulation efficiency (%) of polymer electrolytes in CaCO_3 carriers by coprecipitation and adsorption methods.

лей и инкапсулированных препаратов также подтверждается малыми изменениями гидродинамических диаметров образцов (рис. 3, b).

Исследование степени удержания и высвобождения запакованных соединений в носители CaCO_3 показало следующее: в процессе отмывок инкапсулированных форм препаратов мы наблюдаем вытекание около 12% соединений для R66 и около 20% соединений для R41. Тем временем соединение R8 демонстрирует сильную связь с носителем и вытекания в процессе отмывок не происходит. После

3 этапа отмывки процент удержания соединений показал более 80% от изначально запакованного вещества (рис. 4, a). Результаты последующего исследования вытекания соединений в течение 48 ч соотносятся с данными степени удержания (рис. 4, b). На представленном графике можно увидеть, что инкапсулированная форма соединения R41 характеризуется пролонгированным высвобождением, демонстрируя вытекание около 90% соединения на 48 ч. При этом соединения R66 и R8 обладают более сильной связью с носителем и демонстрируют не более 10% вытекания на 48 ч.

Противовирусная активность в отношении респираторно-синцитиального вируса в чистом и инкапсулированном виде. Соединение R66 в инкапсулированной форме показало уменьшение ЦТД₅₀ препарата, то есть препарат стал более цитотоксичным при одновременном увеличении ЭД₅₀.

Таким образом, для препарата R66 инкапсуляция привела к уменьшению ХТИ, что свидетельствует о меньшей перспективности применения его в инкапсулированной форме в сравнении с исходной (таблица).

При инкапсуляции соединения R41 наблюдалось снижение противовирусной активности, однако ЦТД₅₀ стала выше, чем в исходной форме.

Наиболее эффективной оказалась инкапсуляция соединения R8, где при аналогичном значении ЭД₅₀ наблюдается увеличение цитотоксической дозы в два раза. Таким образом, инкапсуляция данного соединения может положительно повлиять на степень цитотоксичности, при этом не ухуд-

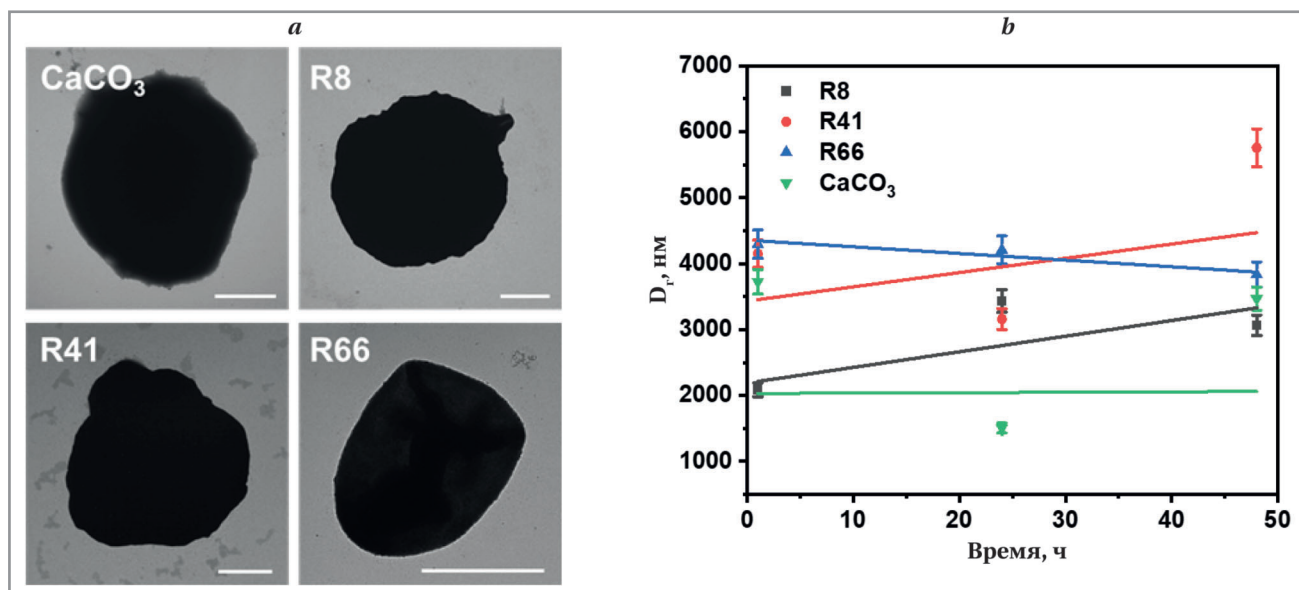


Рис. 3. а — ПЭМ изображения носителей CaCO_3 и инкапсулированных препаратов полимерных электролитов. Масштабные отрезки соответствуют 2 мкм; б — график изменения гидродинамического диаметра (D_h) CaCO_3 и инкапсулированных препаратов в процессе инкубации в физрастворе.

Fig. 3. a — TEM images of CaCO_3 carriers and encapsulated polymer electrolyte preparations. Scale bars correspond to 2 μm . b — Graph of changes in the hydrodynamic diameter (D_h) of CaCO_3 and encapsulated preparations during incubation in saline.

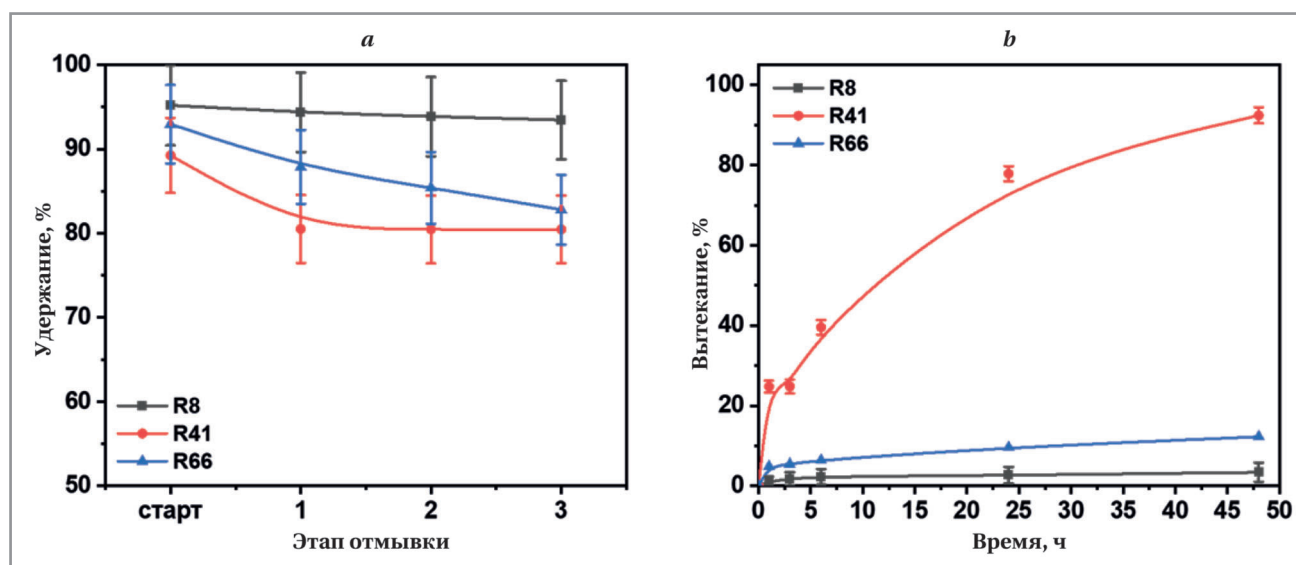


Рис. 4. *a* — график удержания (%) полимерных электролитов носителями CaCO_3 в процессе отмывок; *b* — график вытекания (%) полимерных электролитов из носителей в процессе инкубации в физрастворе.
 Fig. 4. *a* — graph of retention (%) of polymer electrolytes by CaCO_3 carriers during washing; *b* — graph of leakage (%) of polymer electrolytes from carriers during incubation in saline solution.

Противовирусная активность инкапсулированных и чистых соединений в отношении респираторно-синцитиального вируса штамма A2 на культуре клеток Hep-2
 Antiviral activity of encapsulated and pure compounds against respiratory syncytial virus strain A2 in Hep-2 cell culture

Препарат	В чистом виде			Инкапсулированный		
	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ , мкг/мл	ХТИ	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ , мкг/мл	ХТИ
R66	275,6	0,5	551,2	150	1,2	125
R41	35,6	0,2	178,0	150	3	50
R8	191,0	1,3	146,9	400	1,3	307,7

шая показатели 50% эффективной дозы, что в итоге позволяет получить препарат с более высоким химиотерапевтическим индексом.

Заключение

В ходе проведённой научно-исследовательской работы была подтверждена противовирусная эффективность инкапсулированных полимерных форм веществ в отношении респираторно-синцитиального вируса штамма A2.

Полученные результаты показали, что инкапсуляция соединений может способствовать снижению их цитотоксичности с сохранением их противовирусных свойств. Таким образом, дальнейшие исследования данной группы веществ и способов их доставки являются перспективными для создания эффективного и безопасного пре-

парата широкого противовирусного спектра действия. Среди исследуемых веществ наиболее перспективным является R8. Для R8 отмечена низкая степень цитотоксичности — 400 мкг/мл в сочетании с выраженным противовирусным действием (значение ЭД₅₀=1,3 мкг/мл).

Дополнительная информация

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках реализации программы создания и развития Научного центра мирового уровня «Передовые цифровые технологии» (Соглашение от 20.04.2022 № 075-15-2022-313, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Baker R. E., Mahmud A. S., Miller I. F. et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20 (4): 193–205. doi: 10.1038/s41579-021-00639-z.
- Bloom D. E., Cadarette D. Infectious disease threats in the twenty-first century: Strengthening the global response. *Front Immunol.* 2019; 10 (MAR). doi: 10.3389/fimmu.2019.00549.
- Gordon A., Reingold A. The burden of influenza: a complex problem. *Curr Epidemiol Rep.* 2018; 5 (1): 1–9. doi: 10.1007/s40471-018-0136-1.
- Zimmerman R. K., Balasubramani G. K., D'Agostino H. E. A. et al. Population-based hospitalization burden estimates for respiratory viruses, 2015–2019. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022; 16 (6): 1133–1140. doi: 10.1111/irv.13040.
- Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T. et al. Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (1): 96–103. doi: 10.1164/rccm.201603-0658OC.

6. Branche A., Falsey A. Parainfluenza virus infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016; 37 (04): 538–554. doi: 10.1055/s-0036-1584798.
7. Edwards K. M., Zhu Y., Griffin M. R. et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (7): 633–643. doi: 10.1056/NEJMoa1204630.
8. Falsey A. R., Walsh E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13 (3): 371–384. doi: 10.1128/CMR.13.3.371.
9. McClellan K., Perry C. M., Aoki F. Y., Fleming D. M., Sidwell R. W., Treanor J. J. Oseltamivir A Review of Its Use in Influenza. *Drugs.* 2001; 61 (2): 263–283. doi: 10.2165/00003495-200161020-00011.
10. Kataev V. E., Garifullin B. F. Antiviral nucleoside analogs. *Chem Heterocycl Compd (N Y).* 2021; 57 (4): 326–341. doi: 10.1007/s10593-021-02912-8.
11. Sutton T. C., Scott M. D. The effect of grafted methoxypoly (ethylene glycol) chain length on the inhibition of respiratory syncytial virus (RSV) infection and proliferation. *Biomaterials.* 2010; 31 (14): 4223–4230. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.095.
12. Razgulyaeva D. N., Klabukov A. M., Galochkina A. V. et al. Evaluation of the Antiviral Activity of Drugs from the Group of Polymer Electrolyte Derivatives against a Wide Range of Viruses. *Antibiot Chemother.* 2024; 68 (9–10): 34–41. doi: 10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-34-41.
13. Kastl L., Sasse D., Wulf V. et al. Multiple Internalization Pathways of Polyelectrolyte Multilayer Capsules into Mammalian Cells. *ACS Nano.* 2013; 7 (8): 6605–6618. doi: 10.1021/nn306032k.

Поступила / Received 01.02.2024

Принята в печать / Accepted 10.03.2024

Информация об авторах

Клабуков Артём Маркович — младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций; аспирант, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7922-508X. Scopus: 57462956700

Разгуляева Дарья Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций; аспирант, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1468-117X

Нестерова Наталья Александровна — научный сотрудник лаборатории № 2 Гидрофильных полимеров, Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИБС РАН), Санкт-Петербург, Россия. WOS: I-3945-2018. ORCID ID: 0000-0002-5459-3513

Тищенко Юлия Алексеевна — лаборант-исследователь, лаборатория нано- и микрокапсулирования биологически активных веществ, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0005-1406-5344. Scopus: 58956714100

Ахметова Дарья Рамильевна — лаборант-исследователь, лаборатория нано- и микрокапсулирования биологически активных веществ, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ); младший научный сотрудник, центр «Информационные оптические технологии»; аспирант, Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия. WOS: AFY-6118-2022. ORCID ID: 0009-0003-2808-4795. Scopus: 57461062800

Гаврилова Нина Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории системной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. WOS: GOJ-9964-2022. ORCID: 0000-0002-7825-9130. Scopus: 58025268800

Шипиловских Сергей Александрович — к. х. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нано- и микрокапсулирования биологически активных веществ, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ); ведущий научный сотрудник, центр «Информационные оптические технологии», Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия. WOS: B-2691-2017. ORCID ID: 0000-0002-8917-2583. Scopus: 34168423100

Штро Анна Андреевна — к. б. н., заведующий лабораторией химиотерапии вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. WOS: H-7328-2016. ORCID ID: 0000-0002-2295-1881. Scopus: 36026022700

Панарин Евгений Федорович — д. х. н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель института; заведующий лабораторией 2 Гидрофильных полимеров, Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИБС РАН), Санкт-Петербург, Россия. WOS: P-1767-2016. ORCID ID: 0000-0002-7005-5838

About the authors

Artem M. Klabukov — Junior Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections; Postgraduate Student, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7922-508X. Scopus: 57462956700

Darya N. Razgulyaeva — Junior Researcher, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections; Postgraduate Student, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1468-117X

Natalya A. Nesterova — Researcher, Hydrophilic Polymers Laboratory No. 2, Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Branch of Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of the National Research Centre «Kurchatov Institute», Saint Petersburg, Russia. WOS: I-3945-2018. ORCID ID: 0000-0002-5459-3513

Yuliya A. Tishchenko — Research Assistant, Laboratory of Nano- and Microencapsulation of Biologically Active Substances, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0005-1406-5344. Scopus: 58956714100

Darya R. Akhmetova — Research Assistant, Laboratory of Nano- and Microencapsulation of Biologically Active Substances, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University; Junior Researcher at the Information Optical Technologies Center; postgraduate student, ITMO National Research University, Saint Petersburg, Russia. WOS: AFY-6118-2022. ORCID ID: 0009-0003-2808-4795. Scopus: 57461062800

Nina V. Gavrilova — Junior Researcher, Laboratory of Systems Virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. WOS: GOJ-9964-2022. ORCID: 0000-0002-7825-9130. Scopus: 58025268800

Sergei A. Shipilovskikh — Ph. D. in Chemistry, Leading Researcher, Laboratory of Nano- and Microencapsulation of Biologically Active Substances, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University; Leading Researcher, Center for Information Optical Technologies, ITMO University, Saint Petersburg, Russia. WOS: B-2691-2017. ORCID ID: 0000-0002-8917-2583. Scopus: 34168423100

Anna A. Shtro — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. WOS: H-7328-2016. ORCID ID: 0000-0002-2295-1881. Scopus: 36026022700

Evgenii F. Panarin — D. Sc. in Chemistry, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Institute; Head of the Hydrophilic Polymers Laboratory No. 2, Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Branch of Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of the National Research Centre «Kurchatov Institute», Saint Petersburg, Russia. WOS: P-1767-2016. ORCID ID: 0000-0002-7005-5838