DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-50-66
Обзор/Review

Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19

*Н. Н. БЕСЕДНОВА[1], Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА[2], Б. Г. АНДРЮКОВ[1], Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ[1], Т. А. КУЗНЕЦОВА[1], С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ[3], Л. Г. ГУСЕВА[3], М. Ю. ЩЕЛКАНОВ[1,4,5]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, *Владивосток, Российская Федерация*
[2] Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, *Владивосток, Российская Федерация*
[3] Медицинское объединение ДВО РАН, *Владивосток, Российская Федерация*
[4] ФГБУН «Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН, *Владивосток, Российская Федерация*
[5] ФГБУН «Национальный научный Центр морской биологии» ДВО РАН, *Владивосток, Российская Федерация*

Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharides as Potential Agents for Prevention and Treatment of Influenza and COVID-19

*NATALIA N. BESEDNOVA[1], TATIANA N. ZVYAGINTSEVA[2], BORIS G. ANDRIUKOV[1], TATIANA S. ZAPOROZHETS[1], TATIANA A. KUZNETSOVA[1], SERGEY P. KRYZHANOVSKY[3], LYUDMILA G. GUSEVA[3], MIKHAIL YU. SHCHELKANOV[1,4,5]

[1] Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, *Vladivostok, Russian Federation*
[2] G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, *Vladivostok, Russian Federation*
[3] Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, *Vladivostok, Russian Federation*
[4] Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, *Vladivostok, Russian Federation*
[5] National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, *Vladivostok, Russian Federation*

Резюме

В обзоре представлены материалы, характеризующие сульфатированные полисахариды морских водорослей (СПС) как потенциальные средства профилактики и лечения вирусных заболеваний респираторного тракта, в основном, гриппа и COVID-19. Обобщены литературные материалы о патогенетических мишенях вирусов гриппа и SARS-CoV-2, о противовирусном потенциале СПС красных, бурых и зелёных морских водорослей, а также о механизмах противовирусного действия этих уникальных соединений. СПС водорослей отличаются высокой антивирусной активностью, хорошей растворимостью и практически полным отсутствием токсичности. Под действием СПС возбудители ОРВИ не формируют резистентности. Всё это в перспективе позволяет рассматривать данные соединения привлекательными кандидатами для создания на их основе лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания с антивирусной и, прежде всего, антигриппозной и антикоронавирусной активностью.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды морских водорослей; противовирусная активность; грипп; SARS-CoV-2

Для цитирования: *Беседнова Н. Н., Звягинцева Т. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Щелканов М. Ю.* Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 50–66. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-50-66.

Abstract

The review presents materials describing the seaweed-derived sulfated polysaccharides (SPS) as potential means for prevention and treatment of viral diseases of the respiratory tract, mainly influenza and COVID-19. The literature materials on the pathogenetic targets of influenza viruses and SARS-CoV-2, on the antiviral potential of SPS derived from red, brown and green algae, as well as on the mechanisms of antiviral action of these unique compounds are summarized. Seaweed SPS are characterized by high antiviral activity, good solubility, and almost complete absence of toxicity. Pathogens of respiratory infections do not form resistance under the SPS influence. The abovementioned facts allow us to consider these

© Коллектив авторов, 2021
*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, г. Владивосток, Российская Федерация, 690087.
E-mail: besednoff_lev@mail.ru

© Team of Authors, 2021
*Correspondence to: 1 Selskaya st., Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, 690087 Russian Federation.
E-mail: besednoff_lev@mail.ru

compounds as promising candidates for the creation of medicines, dietary supplements, and functional food products with antiviral and, above all, anti-influenza and anti-coronavirus activity on their basis in the future.

Keywords: seaweed sulfated polysaccharides; antiviral activity; influenza; SARS-CoV-2

For citation: *Besednova N. N., Zvyagintseva T. N., Andriukov B. G., Zaporozhets T. S., Kuznetsova T. A., Kryzhanovsky S. P., Guseva L. G., Shchelkanov M. Yu.* Seaweed-derived sulfated polysaccharides as potential agents for prevention and treatment of influenza and COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2021; 66: 7–8: 50–66. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-50-66.

Введение

Вирусы — самые распространённые биологические объекты на земле [1, 2]. Их гигантское биологическое разнообразие представляет серьёзную угрозу для устойчивого развития человеческой цивилизации [3, 4]. Одной из наиболее актуальных проблем медицины всегда были вирусные заболевания органов дыхания, занимающие лидирующее положение в структуре инфекционной патологии [5].

Эпидемический потенциал ортомиксовирусов (Articulavirales: Orthomyxoviridae) хорошо известен, особенно это относится к вирусу гриппа А (Influenzavirus A), который способен вызывать опасные пандемии [6]. Природным резервуаром вируса гриппа А являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса [7, 8]. Преодолевая межвидовой барьер этот вирус способен проникать и закрепляться в популяциях млекопитающих, в том числе — человека [9, 10]. Источником высокой экологической пластичности вируса гриппа А являются точечные мутации (генетический дрейф) и генетические реассортации [11, 12]. По данным ВОЗ, грипп А ежегодно приводит к смерти от 250 000 до 500 000 человек и вызывает тяжёлую болезнь ещё нескольких миллионов человек; заболевает каждый десятый взрослый и каждый третий ребёнок.

Другие острые респираторные инфекции вызываются вирусами парагриппа, адено-, рино-, рео- и РС-вирусами, а также вирусно-бактериальными и вирусно-микоплазменными ассоциациями [5, 13]. Среди сезонных коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) известны 4 возбудителя ОРЗ: HCoV-229E (*Alphacoronavirus*, подрод *Duvinacovirus*), HCoV-NL63 (*Alphacoronavirus, Setracovirus*), HCoV-OC43, или бетакоронавирус 1-го типа (*Betacoronavirus, Embecovirus*), HCoV-HKU1 (*Betacoronavirus, Embecovirus*), и они чаще всего вызывают вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, реже — инфекции нижних дыхательных путей, в основном, у младенцев, пожилых людей и лиц с иммунодефицитами [14]. Доля эпидемических коронавирусов в России в эпидемический сезон с октября 2018 г. по апрель 2019 г. среди лабораторно диагностированных случаев ОРВИ составляла 4,6–9,4% [15]. Ещё три коронавируса человека, природными резервуарами которых являются рукокрылые (Chiroptera) [16, 17], вызывают гораздо более тяжёлые и смертельно опасные заболевания. Так, в 2003 г. SARS-CoV (*Betacoronavirus, Sarbecovirus*) был идентифицирован как причина тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС), обширной эпидемии в южных провинциях Китая и множества завозных случаев по всему миру [18]. В 2012 г. коронавирус MERS-CoV (*Betacoronavirus, Merbecovirus*) был идентифицирован как этиологический агент Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) [19, 20]. В 2019 г. был идентифицирован новый пандемический коронавирус SARS-CoV-2 (*Betacoronavirus, Sarbecovirus*), который сначала вызвал крупную эпидемическую вспышку COVID-19 в г. Ухане (КНР), а затем распространился по всему миру. Генетические исследования показали, что SARS-CoV-2 является близкородственным SARS-CoV и входит с ним в один подрод Sarbecovirus [21, 22].

Вирусные инфекции респираторного тракта являются болезнями с трудно предсказуемым течением, быстро развивающимися осложнениями не только в связи с разнообразием вирусов, но и в связи с низкой эффективностью терапии известными противовирусными препаратами [23–27]. В связи с этим в настоящее время идёт интенсивная работа по созданию новых противовирусных препаратов, которые позволят интенсифицировать лечебный процесс при вирусных инфекциях, уменьшить воспалительную реакцию и число осложнений, а также препятствовать переходу острого процесса в хроническую форму. По-видимому, максимальный клинический эффект может быть получен только при рациональной комплексной терапии (антивирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей) с использованием лекарственных средств, обладающих различным механизмом действия. В связи с этим, разработка и внедрение новых лекарственных препаратов широкого спектра действия и эффективных БАД к пище остаётся актуальной задачей современной фармакологии и нутрициологии. Таким требованиям отвечают биологически активные метаболиты (полисахариды, лектины, полифенолы) бурых, красных и зелёных морских водорослей.

Особый интерес исследователей привлекают сульфатированные полисахариды (СПС), которые водорастворимы и могут быть легко выде-

лены из водорослей путём водной экстракции. Эти полисахариды относятся к так называемым «поливалентным соединениям», для которых характерно наличие целого ряда биологических свойств. Так, фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей обладают иммуномодулирующим, антиопухолевым, тромболитическим, антивирусным, антибактериальным, антиокислительным, антиангиогенным действием и ещё рядом других свойств, при этом они практически нетоксичны.

Продукты из морских водорослей уже давно используют в традиционной китайской фитотерапии [28]. Представленные в данном сообщении результаты экспериментальных и клинических исследований, проведённых *in vitro* и *in vivo* учёными разных стран мира с респираторными вирусами (в основном, вирусами гриппа и SARS-CoV-2) и полисахаридами морских водорослей, доказывают высокую противовирусную эффективность этих соединений и являются обоснованием возможности в будущем после исчерпывающих доказательств их эффективности и безвредности *in vivo* использовать их как основу для создания новых лекарств широкого спектра действия, БАД к пище и продуктов функционального питания. В настоящее время полисахариды привлекательны в качестве биологически активных добавок к пище для предотвращения или уменьшения симптомов гриппа и других вирусных респираторных инфекций, в том числе, коронавирусного генеза [29].

Патогенетические мишени вирусов гриппа и SARS-CoV-2

В настоящей работе действие полисахаридов морских водорослей представлено в отношении основных социально значимых в настоящее время возбудителей ОРВИ — SARS-CoV-2 и вирусов гриппа. Мы не стали включать в обзор описание жизненного цикла данных возбудителей, поскольку этот вопрос достаточно детально изложен в многочисленных работах российских и иностранных учёных [14, 30].

Жизненный цикл и структура респираторных вирусов, особенно SARS-CoV-2, представляют множество потенциальных мишеней для противовирусного вмешательства. Подходы к разработке противовирусных препаратов включают воздействие на вирусы на этапах проникновения вирусной частицы в клетку, репликации вирусной нуклеиновой кислоты, высвобождения вирионов из клетки, а также воздействие на клеточные мишени хозяина.

Вирусы SARS-CoV-2 и гриппа имеют схожую картину болезни, т. е. они вызывают респираторное заболевание, представляющее широкий спектр вариантов течения от бессимптомных или лёгких до тяжёлых и смертельных. Отличия их заключаются в ином репертуаре клеточных рецепторов, скорости передачи (у гриппа более короткий инкубационный период и более низкое значение индекса репродукции).

Вирус гриппа А. Для вируса гриппа А характерна чрезвычайно высокая степень генетической изменчивости, приводящая к быстрому развитию устойчивости к противовирусным препаратам и вакцинам [24]. Вирионы гриппа — частицы диаметром 80–100 нм, покрытые липидной оболочкой с интегрированными поверхностными гликопротеинами трёх типов: гемагглютинином (HA), нейраминидазой (NA) и вирусным ионным каналом (M2). Гликопротеины HA и NA образуют «шипы», распределённые по поверхности вирусной частицы. В одном вирионе, в среднем, содержится 550–600 поверхностных шипов, из них 50–100 представлено шипами молекулы NA. Гемагглютинин связывает вирус гриппа с рецепторами клеток-мишеней человека, а нейраминидаза участвует в высвобождении новых вирусных частиц. Под липидной оболочкой находится слой матриксного белка M1, который, с одной стороны, контактирует с HA и NA, а с другой — с сердцевиной вириона. Сердцевинный рибонуклеопротеин (РНП) представлен 8 сегментами генома — одноцепочечной РНК негативной полярности в комплексе с белком нуклеопротеина и тремя субъединицами полимеразного комплекса. HA и NA несут антигенные детерминанты вируса гриппа и определяют его подтипы (H5N1, H3N2, H1N1 и т. д.). Основными мишенями при разработке противогриппозных лекарственных препаратов являются белки, входящие в состав вирусной частицы (HA, NA и M2) [2, 31, 32].

Вирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). Одноцепочечный несегментированный вирус имеет сферическую форму и оболочку и содержит очень большой РНК-вирусный геном длиной 26,4–31,7 т. п. о. [22, 33]. В липидную оболочку возбудителя погружены три структурные трансмембранные белковые структуры — тримеры гликозилированного белка S (spike), формирующие характерные для всех коронавирусов булавовидные пепломеры [14, 34], гликозилированного белка M (membrane), пентамеров белка E (envelope) и нуклеокапсида, формирующегося фосфорилированным белком N (nucleocapsid). Последний нековалентно связан с одиночным сегментом вирионной геномной РНК позитивной полярности. Неструктурные белки включают 3-химотрипсин-подобную протеазу ($3CL_{pro}$), папаин-подобную протеазу (PL_{pro}), геликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), которые играют важную роль в жизненном цикле вируса [35].

Белок S — трёхмерный трансмембранный гликопротеин, ответственный за слияние вируса

и клетки-хозяина до его проникновения. В коронавирусах он является единственным белком вирусной мембраны, ответственным за проникновение возбудителя в клетки. Некоторые лекарственные средства, нацеленные на спайк-протеин SARS-CoV-2, препятствуют слиянию мембран и предотвращают проникновение вируса в хозяйскую клетку [36]. М-гликопротеин определяет форму вируса и представляет собой центральный драйвер сборки возбудителя. Белок Е может олигомеризоваться и создавать ионные каналы, он играет ключевую роль в жизненном цикле вируса от сборки до выхода. Белок N связан с вирусной РНК и экспрессируется в организме хозяина в начале инфекции. Он играет решающую роль в патогенезе, способен взаимодействовать с другими структурными белками, а также с белками хозяина, повышая эффективность транскрипции и сборки вируса [37]. Мишенями лекарственных воздействий на SARS-CoV-2 могут являться S- и N-белки, РНК-зависимая РНК-полимераза, протеазы $PL1_{pro}$, $PL2_{pro}$ и $3CL_{pro}$, содержащиеся в протеоме всех коронавирусов [38]. Одними из наиболее универсальных белковых мишеней коронавирусов являются веропорины или ионные каналы [39].

Генетическая близость SARS-CoV-2 и SARS-CoV позволяет считать, что патогенетические механизмы развития инфекции, вызванной этими вирусами, действуют по одному принципу [37, 40].

Полисахариды морских водорослей и механизм их противовирусного действия

Полисахариды являются наиболее изученными полимерами морских водорослей с точки зрения противовирусной активности. В многочисленных работах был опубликован противовирусный потенциал различных полисахаридов, полученных из водорослей и механизм их действия [4].

Известно, что в организме человека наиболее распространёнными гетерополисахаридами являются гликозаминогликаны — отрицательно заряженные длинные неразветвлённые полимерные полисахариды, состоящие из повторяющихся единиц дисахаридов [41]. Связывание гликозаминов с различными лигандами приводит к посттрансляционным модификациям, обеспечивающим миграцию клеток, их пролиферацию, дифференцировку и т. д. Среди гликозаминогликанов особенно интересен класс гепарин/гепарансульфатов, присутствующих в базальных мембранах, во внеклеточном матриксе, а также на поверхности клеток в составе мембран, которые способны специфически взаимодействовать с макромолекулами внеклеточного матрикса (фибронектин, ламинин), ферментами и обширным классом гепарин-связывающих молекул (факторы роста, хемокины). Миметики гликозаминогликанов, в том числе, и гепарин/гепарансульфаты, связываясь с другими макромолекулами, оказывают влияние на пути сигнальной трансдукции в клетках, что обеспечивает широкий спектр биологических эффектов. Природными миметиками гепарансульфатов являются сульфатированные полисахариды морских водорослей. Фукоиданы, каррагинаны, ульваны, выделяемые из бурых, красных и зелёных водорослей, соответственно, могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через ключевые рецепторы клеток и ферментов. В связи с этим СПС обладают способностью связываться с различными рецепторами на поверхности клетки хозяина и конкурировать с вирусами за гликопротеиновые рецепторы.

Полисахариды могут непосредственно взаимодействовать с вирусом. Особенно это касается сульфатированных полисахаридов, большинство из которых имеет отрицательный заряд, в связи с чем они напрямую связываются с вирусом или подавляя инфекционную способность возбудителя, или уничтожая его. Процесс вирусной инвазии сопровождается необратимой адсорбцией возбудителя за счёт электростатического взаимодействия между клеткой-хозяином и рецепторами вируса. Некоторые морские СПС взаимодействуют с рецепторами вируса, что приводит к блокаде его взаимодействия с поверхностью клетки-хозяина. СПС водорослей, кроме того, препятствуют интернализации вируса, взаимодействуя с белками вирусной оболочки. Они связываются с углеводными группами, связанными с полипептидными цепями вируса, тем самым препятствуя его проникновению в клетку. Сульфатированные полисахариды связываются также на аллостерическом участке вирусного капсида, предотвращая снятие оболочки вируса внутри клетки-хозяина. Многие СПС способны ингибировать процессы транскрипции и репликации вируса после попадания возбудителя в клетки хозяина. Будучи сильными полианионами, они блокируют положительный заряд на поверхности клетки, предотвращая адсорбцию и проникновение вируса [42]. Так, например, йота-каррагинан и его производные проявляют сильную противовирусную активность против метапневмовируса человека путём блокирования высвобождения вируса из клеточной мембраны и ингибирования адсорбции вируса [43]. Некоторые морские сульфатированные ПС препятствуют интернализации вируса, а также подавляют процесс трансляции и транскрипции вирусов после попадания патогена в клетки хозяина [44].

Полисахариды морских водорослей в профилактике и терапии гриппозной и коронавирусной инфекций

Каррагинаны — это сульфатированные полисахариды красных водорослей, в основе химической структуры которых находится дисахаридное повторяющееся звено, состоящее из остатков D-галактозы и ангидро-D-галактозы, соединённых регулярно чередующимися β-1-4 и α-1-3-гликозидными связями. Как и многие другие полисахариды, полученные из водорослей, каррагинаны сульфатированы в разной степени, что обусловливает их структурное и метаболическое разнообразие, а также широкий спектр противовирусных свойств. Структуре каррагинанов посвящено много российских и зарубежных обзоров [45, 46], в связи с чем на этом вопросе мы не останавливаемся. Многообразие макромолекулярной организации и широкий спектр биологической активности каррагинанов связаны с вариабельностью первичной структуры этих биополимеров [45].

Среди полисахаридов водорослей каррагинаны являются наиболее изученными с точки зрения токсичности, пирогенности и аллергенности. Безопасность их использования в пищевых и медицинских целях подтверждена многочисленными исследованиями [47, 48]. В промышленном масштабе в настоящее время получают каппа-, йота- и лямбда-каррагинаны. Среди разнообразных биологических свойств СПС наибольший интерес в настоящее время привлекают противовирусная, антикоагулянтная, иммуномодулирующая, противовоспалительная, антиоксидантная активности этих соединений [49]. Каррагинаны являются селективными ингибиторами ряда оболочечных и безоболочечных вирусов и действуют преимущественно путём ингибирования связывания или интернализации вируса в клетках-хозяевах, а также как иммуномодуляторы и антиоксиданты [44, 45, 50]. Эти полисахариды привлекли внимание исследователей, занимающихся проблемами гриппа и других ОРВИ, возможностью создания физического барьера в полости носа против респираторных вирусов, в том числе, вирусов гриппа и коронавирусов. Ранее было известно, что каррагинаны блокируют взаимодействие различных вирусов с клетками, а также подавляют образование синцития, индуцированное вирусами [51].

В последнее десятилетие появилось достаточно много работ, в которых представлена эффективность каррагинанов — СПС красных водорослей при гриппозной инфекции, а также острой вирусной «простуде», занимающей значительное место среди других инфекционных болезней взрослых и детей.

Три наиболее важных и широко распространённых коммерческих каррагинана — каппа (k), йота (i) и лямбда (λ) — различаются между собой степенью сульфатирования, растворимостью и способностью образовывать гель. Каппа- и йота-каррагинаны содержат одинаковое количество сульфата и остатков ангидрогалактозы. Лямбда-каррагинан отличается более высоким содержанием сульфата и отсутствием ангидрогалактозы [50].

Поскольку ранее было проведено много исследований, подтвердивших значительный противовирусный эффект каррагинанов на моделях различных вирусов, A. Leibbrandt и соавт. [52] провели исследования, имевшие целью показать эффективность каррагинана в качестве средства против вирусов гриппа А человека. Авторы определяли чувствительность штаммов вируса гриппа H1N1, а также пандемического штамма H3N2 к каррагинанам подтипов йота и каппа при помощи метода бляшкообразования в клетках MDCK. Самым активным в этом тесте был йота-каррагинан (IC_{50} = 0,04 мг/мл), менее активным — каппа-каррагинан (IC_{50} = 0,3 мг/мл). Чистота йота- и каппа-каррагинанов была выше 95%, а молекулярная масса обоих полимеров составляла более 100000 Да. Йота-каррагинан в концентрациях 40 и 4 мкг/мл эффективно снижал репликацию вируса на 2–4 log в срок до 96 ч после инфицирования. Таким образом, йота-каррагинан способствует выживанию клеток, инфицированных вирусом, путём прямого воздействия на вирус.

В другой серии экспериментов эти же авторы исследовали влияние каррагинанов на инфицированную вирусом гриппа первичную культуру клеток эпителия носовой полости человека. Было установлено, что йота-каррагинан ингибирует образование бляшек пандемическим штаммом H1N1/2009 (IC_{50} — около 0,04 мкг/мл). Для получения эффекта при заражении клеток другим вирусом гриппа (A/PR8/34 H1N1) требовалась в пять раз более высокая концентрация полисахарида.

В ряде ранних публикаций [53–55] сообщалось, что основным механизмом противовирусного действия каррагинанов является прямое связывание полисахарида с поверхностью вирусных частиц. Чтобы исследовать, справедлив ли этот механизм и для вирусов гриппа A. Leibbrandt и соавт. [52] инкубировали агарозные гранулы, покрытые йота-каррагинаном с вирусом гриппа A/PR8/34, окрашенным флуоресцентным красителем Alexa Flour 488. Оказалось, что вирус связывался только с гранулами каррагинана, но не с гранулами агарозы — носителя полисахарида. Таким образом, было доказано, что йота-каррагинан ингибирует адгезию вируса к клетке.

В случае, если каррагинан добавляли к клеткам до их заражения, уменьшения числа бляшек

не регистрировали. Значительный эффект наблюдали только в том случае, если полисахарид смешивали с вирусом перед добавлением к клеточному монослою.

В результате проведённых экспериментов авторы пришли к выводу, что каррагинан ингибирует инфицирование клеток, непосредственно взаимодействуя с вирусными частицами, тем самым предотвращая адсорбцию вируса гриппа к клеткам.

В экспериментах на мышах *in vivo* животным интраназально вводили 60 мкг/мышь йота-каррагинан сразу после заражения (тоже интраназально). Лечение проводили два раза в день в течение 15 дней. В результате 70% животных, получавших каррагинан, выжили, в то время, как в контрольной группе погибли 90% животных. При этом лечение можно было начать даже через 1–2 дня после заражения, поскольку в этом случае выживаемость животных значительно повышалась, что авторы связывают с сокращением числа вирусных частиц в полости носа и, следовательно, в лёгких в поздние сроки болезни.

Эти же авторы наблюдали синергизм действия йота-каррагинана и осельтемивира (oseltamivir) (ингибитора нейраминидазы) на модели смертельной гриппозной инфекции у мышей.

Y. Jang и соавт. [56] впервые установили высокий антигриппозный и антикоронавирусный эффект лямбда-каррагинана (коммерческий препарат компании DuPont Nutrition & Biosciences) с М.м. 1025 кДа. Препарат активно ингибирует заражение клеток как вирусами гриппа А и В (EC_{50} — от 0,3 до 1,4 мкг/мл), так и SARS-CoV-2 (EC_{50} — 0,9±1,1 мкг/мл и CC_{50} > 300 мкг/мл). Цитотоксичность этого препарата не проявлялась до максимальной концентрации 300 мкг/мл. Интраназальное инфицирование мышей только maPR8 или вирусом и каррагинаном в дозе 5 мг/кг позволило установить, что полисахарид способствует сохранению массы тела животных и защищает 60% мышей от гибели. Уменьшение дозы каррагинана до 1 мг/кг приводило к снижению эффекта. Эти результаты свидетельствуют об эффективности профилактического применения каррагинана против различных семейств респираторных вирусов, которые циркулируют в популяции одновременно. При этом действие каррагинана нацелено на стадию проникновения вируса.

Антивирусное действие йота-каррагинана зависит от вида вируса. Если, например, полисахарид не только препятствует адсорбции вируса денге, но и блокирует процесс слияния [54], то в случае заражения вирусом гриппа блокируется процесс адсорбции [52].

Антивирусную активность полисахаридных фракций из красных водорослей *Gracilaria lemaneiformis* связывают с содержанием в этих соединениях сульфатных групп, которое составляет около 13% [57].

На противовирусную активность каррагинанов оказывают прямое влияние размеры молекулы полисахарида. Низкомолекулярные производные этих полисахаридов также обладают противовирусным действием, поскольку они способны проникать в клетку-хозяина и ингибировать репликацию вируса. W. Wang и соавт. [58] получили низкомолекулярные производные каппа-каррагинана и исследовали их взаимодействие с вирусом гриппа А. Результаты показали, что как исходный полисахарид, так и его сульфатированные производные эффективно дозозависимо ингибировали размножение вируса гриппа А в клетках MDCK. Основными факторами, влияющими на активность олигосахаридов против вируса гриппа, были степень сульфатирования и молекулярная масса.

Наиболее активная фракция с М. м. 1–3 содержала 0,8–1,0 моль/моль дисахарида. Исходный ПС и его производные улучшали выживаемость и вирусную нагрузку в лёгких мышей, инфицированных вирусом гриппа. Авторы сообщают также, что противовирусный эффект этих соединений не зависит от системы интерферона.

В другой работе эти же авторы показали, что фракция олигосахаридов СО-1 с М. м. 1–2 кДа ингибировала репликацию вируса гриппа А лучше, чем полисахариды СО-2 и СО-3 с М. м. 3 и 5 кДа, соответственно. При этом олигосахарид СО-1 не связывался с поверхностью клетки, но инактивировал вирусные частицы при их предварительной обработке. В отличие от исходного полисахарида СО-1 проникал в клетки MDCK и не мешал адсорбции вируса гриппа. Полисахарид подавлял экспрессию мРНК и белка вируса гриппа А после его интернализации в клетки. Фракция олигосахаридов СО-1 оказывала противовирусное действие на репликацию вируса после его интернализации в клетки, но до высвобождения вирусных частиц в одном цикле репликации [59]. По-видимому, ингибирование внутриклеточной репликации вируса гриппа фракцией олигосахаридов каррагинана может служить альтернативным подходом к терапии гриппа А.

Из-за низкой растворимости и способности ингибировать прикрепление вирусов к клеточной поверхности на основе каррагинанов стали разрабатывать назальные спреи, которые были одобрены для лечения простудных заболеваний в Европе. Вскоре стали делать спреи с добавками. Так, для лечения вирусных инфекций дыхательных путей был скомбинирован спрей из каррагинана и противогриппозного средства занамивира [60]. Было установлено, что каррагинан и занамивир действуют синергетически против нескольких штаммов вируса гриппа А (H1N1, H3N2,

H5N1, H7N7). Комбинированное использование обоих соединений на летальной модели гриппа H7N7 у мышей C57BL/6 значительно увеличивало выживаемость инфицированных животных по сравнению с монотерапией или плацебо. Преимущество сохраняется даже в случае начала лечения спустя 72 ч после заражения. Такой комбинированный спрей авторы предложили для профилактики и лечения в клинических испытаниях при неосложнённом гриппе.

Перепрофилированию назальных спреев, разработанных ранее для профилактики и лечения ОРВИ, с целью использования их в качестве защиты от SARS-CoV-2 посвящено много экспериментальных и клинических работ, включая проведённые с использованием коронавирусов в качестве модели.

Блокирование доступа SARS-CoV-2 в полость носа и рта фармакологическими средствами является эффективной профилактической мерой, которая может уменьшить распространение коронавирусной инфекции среди населения. В связи с этим каррагинаны, работающие как барьер, связываясь с вирусными частицами, препятствуют взаимодействию возбудителя с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) — местом прикрепления вируса к клетке и его проникновения. Кроме того, каррагинан может связываться с вирусными частицами, выделяемыми инфицированными клетками, предотвращая дальнейшее распространение вируса.

Экспериментально доказана эффективность лямбда-каррагинана (1025 кДа) по отношению к SARS-CoV-2 [56]. Для этого клетки *Vero*, инфицированные вирусом MOI 0,1, обрабатывали возрастающими концентрациями лямбда-каррагинана, используя в качестве контроля ремдесивир. На вторые сутки иммунофлуоресцентное окрашивание антивирусными S-антителами показало, что вирус эффективно ингибировался полисахаридом, не влияя на жизнеспособность клеток. EC_{50} для каррагинана составила 0,9±1,1 мкг/мл, а CC_{50}>300,0 мкг/мл (в результате S1>333,3); для ремдесивира эти показатели составили 23,5±1,2 мкМ, 300,0 мкМ и S1>12,8, соответственно. Эти результаты свидетельствуют об очень высоком противокоронавирусном потенциале данного сульфатированного полисахарида. Следует сказать, что сильный противовирусный эффект этого каррагинана был отмечен и по отношению к вирусу гриппа B.

Многие вирусы, в том числе и некоторые бета-коронавирусы используют клеточные полисахариды в качестве корецепторов для прикрепления к поверхности клетки. Это неспецифическое взаимодействие увеличивает локальную концентрацию вирусных частиц и приводит к более высокому уровню инфицирования [61]. Активность каррагинана основана на его способности нейтрализовать вирусные частицы при попадании в носовую полость, а также вирусы, освобождающиеся из клеток после репликации. Поскольку, как было представлено выше, противовирусная активность каррагинанов была доказана на ряде респираторных вирусов, авторы предположили, что можно экстраполировать эти данные на взаимоотношения SARS-CoV-2 с клетками организма [61] и использовать в клинике ранее разработанные противогриппозные спреи.

Большой интерес представляют исследования эффективности водорослевых полисахаридов в клинических условиях. Так, H. Hemila и E. Chalker [62] в двух плацебо-контролируемых испытаниях эффективности назального каррагинанового спрея при респираторных коронавирусных инфекциях, вызванных старыми коронавирусами у детей и взрослых, установили, что увеличение скорости выздоровления в случае коронавирусной инфекции составило 140%, при гриппе — 119%, при риновирусных инфекциях — 70%. Авторы полагают, что введённый назально каррагинан аналогичным образом может влиять и при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Присоединение и проникновение вирусных частиц измеряется по активности люциферазы, которая напрямую коррелирует с эффективностью трансдукции. Используя эту систему, проверили способность различных СПС ингибировать прикрепление и проникновение вирусов.

Йота-каррагинан дозозависимо нейтрализовал (IC_{50} = 2,6 мкг/мл) частицы вируса лейкоза мышей Молони (MMLV — Moloney murine leukemia virus), трансформированные для экспрессии спайкового S-белка SARS-CoV-2 (MMLV-S) [63]. При этом полисахарид был эффективен также, как сыворотка крови (в разведении 1:15) пациента с положительным результатом на COVID-19, которая нейтрализовала вирус. Каррагинан в количестве 10 мкг/мл был столь же эффективен (уровень нейтрализации 82%), как антисыворотка, разведённая 1:15 (нейтрализация 86%). Даже присутствие всего 1 мкг/мл йота-каррагенана приводило к снижению инфекционности вируса более чем на 20%. Таким образом, йота-каррагенан в низких концентрациях способен нейтрализовать частицы MMLV-S. Каппа- и лямбда-каррагинаны были активны только при концентрации 100 мкг/мл.

Эти же авторы инфицировали вирусом SARS-CoV-2PR-1 клетки *Vero* B4. Через час после инфицирования введённый вирус удаляли, а к клеткам добавляли назальный спрей в различных разведениях. Такая обработка клеток привела к значительному снижению репликации вируса. При самой низкой концентрации 3,75 мкМ йота-каррагинана производство вирионов было почти пол-

ностью заблокировано. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать йота-каррагинан для дальнейшей разработки в качестве профилактичесого и лечебного средства для пациентов с COVID-19.

В клинических испытаниях продемонстрировано, что лечение при помощи йота-каррагинанов приводит к значительному снижению вирусной нагрузки и количества выделяемых респираторых вирусов уже на 3–7 день, что влечёт за собой более раннее исчезновение симптомов и раннее выздоровление [64–68]. M. Koenighofer и соавт. [68] разработали назальный спрей на основе каррагинана, который был эффективен у пациентов с простудой, вызванной человеческими коронавирусами OC43 (бета) и 229E. Его применение облегчило в 2,5 раза симптомы рецидивов и увеличило вирусный клиренс по сравнению с плацебо.

D. Schutz и соавт. [69] проанализировали *in vitro* противовирусное действие 5 назальных (A, C, F) и одного орального спрея (B). Для определения вирулицидного действия спреев был использован изолят SARS-CoV-2 France/IDF0372, который инкубировали в спреях, а также (контроль) — в 0,85% растворе NaCl. Остаточную инфекционность смеси определяли на культуре клеток *Vero* E6. Содержавшие каррагинан спреи A (для носа) и B (для рта) ингибировали SARS-CoV-2 в культуре клеток эпителия дыхательных путей человека. При этом ~77-кратное разведение спрея A подавляло вирус в два раза, а в 10-кратном разведении — более чем на 80%.

Спреи C и D также проявляли вирулицидное действие, спрей D терял его при разведении. Оба спрея снижали жизнеспособность клеток при концентрациях, превышающих 5%. Спреи E и F оказали цитопатическое действие на клетки. Однако авторы допускают, что этот эффект *in vitro* может не коррелировать с эффектом *in vivo*, поскольку эти препараты были допущены к использованию у людей и, естественно, прошли строгий контроль на безопасность. Соединения каррагинана признаны безопасными и разрешены к применению в ряде стран, в том числе, в России, в виде пищевой добавки.

S. Bansal и соавт. [70] проверили эффективность трёх составов назальных спреев против SARS-CoV-2, в состав которых входил йота-каррагинан. Было установлено, что полисахарид в концентрации всего 6 мкг/мл ингибирует инфекцию SARS-CoV-2 в культуре клеток *Vero*. Йота-каррагинан при создании спреев может комбинироваться с ксилитом, который сам по себе тоже является бактерицидным в концентрации 5% м/об. Для достижения хорошего эффекта каррагинана необходимо, чтобы полисахарид присутствовал при взаимодействии вируса и клетки. Данное положение было подтверждено в эксперименте на культуре клеток почек кошек, заражённой коронавирусом. Йота-каррагинан в дозе 4 мкг/мл в отличие от других видов полисахаридов был эффективен. Однако предварительная обработка клеток самой высокой дозой йота-каррагинана (400 мг/мл) обусловила только 53% ингибирования. Авторы предлагают использовать этот каррагинан для обработки твёрдых поверхностей, перчаток или пропитки масок, салфеток, тампонов.

Таким образом, йота- и каппа-каррагинаны, различающиеся количеством и расположением сульфатных групп на гексозных каркасах, являются потенциальными ингибиторами SARS-CoV-2.

Есть предложения совершенствовать состав спреев путём включения в них нейтрализующих антител [71], гелеобразователей [72], пептидов [73].

В недавнем исследовании C. Graf и соавт. [74] сообщалось об оценке назального спрея, содержащего 0,05% гидрохлорида ксилометазолина и эффективный антивирусный каррагинан. Эксперименты *in vitro* показали, что комбинация сосудосуживающих свойств лекарственного препарата и противовирусной активности йота-каррагинана была эффективной против человеческого риновируса hRV1a и hRV8 и человеческого коронавируса OC43. Композиция, введённая назально, хорошо переносилась кроликами, уменьшала заложенность носа, на месте нанесения не появлялись эритема или отёк. В органах и тканях животных не было признаков проявления токсичности спрея. Спрей прекрасно обеспечивал противовирусную защиту слизистой оболочки дыхательных путей.

Большой интерес представляют результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, которое было проведено с персоналом одного из медицинских учреждений, наиболее подверженным опасности заражения коронавирусной инфекцией. Для оценки профилактического действия было использовано сочетанное применение противопаразитарного препарата ивермектина, продемонстрировавшего *in vitro* противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2 [75], и йота-каррагинана. Пациенты опытной группы получали ивермектин перорально по 2 капли по 6 мг каждые 7 дней и йота-каррагинан-спрей 6 раз в день в течение 4 нед. Такое интенсивное краткосрочное лечение ивермектином и каррагинаном позволило снизить количество медицинских работников, инфицированных коронавирусом. Если эти пациенты заболевали, то течение болезни у них было лёгким. Никаких побочных эффектов от такого профилактического лечения не было.

J. M. Figueroa и соавт. [76] исследовали в трёх рандомизированных клинических испытаниях (два у взрослых и одно у детей) эффективность назального спрея на основе йота-каррагинана.

Спрей обеспечивал уменьшение симптомов простуды, снижал вирусную нагрузку. Лечение было безопасным и легко переносимым. В культуре клеток йота-каррагинан показал противовирусную активность против SARS-CoV-2 и MMLV-S. Авторы прелагают использовать данный спрей в качестве предконтактной обработки, чтобы предотвратить заболевания у медицинских работников. COVID-19 развился у 12 из 394 участников эксперимента (3,04%) в течение 21 дня наблюдения. Среди получивших йота-каррагинан (198 человек) заболели 2 человека (1%), среди получивших плацебо заболели 10 человек из 198 (5%). Снижение риска заболевания составило около 80%.

Таким образом, применение спреев различного состава для носа и рта, содержащих каррагинаны, может снизить риск заражения SARS-CoV-2 и ограничить распространение вируса. Однако этот вопрос требует дальнейших клинических испытаний.

Разработаны пастилки Coldamasis®, содержащие запатентованный противовирусный йота-каррагинан и обладающие противовирусным действием против целого ряда респираторных вирусов, в том числе, HRV8, HRV1a, вируса гриппа AH1N1n, коронавируса hCoV OC43, вирусов Коксаки [77]. При этом связывание и денатурация гликопротеинов на поверхности коронавирусов и в результате инактивации вирусных частиц происходят быстро и очень эффективно. Количество каррагинана, высвобождающегося из пастилки, достаточно, чтобы гарантировать противовирусную активность на протяжении всего процесса растворения. Была прослежена вирусная нагрузка (вирусов гриппа и коронавируса) под действием каррагинана. В течение первых трёх минут она была снижена на 57 и 82%, а в течение 10 мин — на 72 и 91%, соответственно. Через 20 мин вирусная нагрузка упала ниже предела обнаружения. Среднее время растворения пастилки составило 13 мин и 20 с. За это время титр вирусов снизился: вируса гриппа — на 85%, а коронавируса — на 91%, т. е. пастилки (леденцы) с йота-каррагинаном можно использовать не только как симптоматическое, но и как специфическое антивирусное средство.

Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей, состоящие из остатков L-фукозы, сульфатных групп и небольших количеств остатков D-ксилозы, D-маннозы, D-галактозы и D-глюкуроновой кислоты [78].

Достаточно часто водоросли синтезируют фукоиданы, в которых количество остатков минорных моносахаридов сопоставимо с остатками L-фукозы. Фукоиданы, выделенные из различных видов бурых водорослей, отличаются по таким структурным характеристикам, как моносахаридный состав, тип гликозидной связи между моносахаридными остатками, количество сульфатных групп. Уникальность и разнообразие структур фукоиданов обусловливает широкий спектр их биологической активности [79].

Как и каррагинаны, фукоиданы оказывают противовирусное действие по отношению к вирусам — возбудителям респираторных инфекций, в том числе, вирусу гриппа и SARS-CoV-2 [80–82].

Эффективность фукоиданов бурых водорослей в качестве потенциальных противогриппозных агентов изучается в последние десятилетия достаточно активно, что обусловлено поливалентностью их эффектов (противовирусное, противобактериальное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие и пр.), а также тем, что эти полисахариды оказывают системные эффекты на организм. Так, после приёма эти полисахариды были обнаружены в моче и сыворотке крови [83, 84]. Гистологические исследования с использованием моноклональных антител к фукоидану позволили обнаружить его в тонком кишечнике

W. Wang и соавт. [85] в экспериментах *in vivo* и *in vitro* исследовали механизмы антигриппозного действия глюкурономаннана (М.м. около 536 Да, содержание сульфатов 30,1%, чистота более 98%) из бурой водоросли *Kjellmaniella crassifolia*. Полисахарид имеет основную цепь, построенную из остатков глюкуроновой кислоты и маннозы и разветвления в виде олигосахаридов в положении 3 остатка маннозы. Олигосахариды (степень полимеризации от 1 до 6) состоят из 3-связанных остатков фукозы, сульфатированных по положениям 2 и 4. Полисахарид активно блокировал развитие инфекции, обладал широким спектром действия против различных вирусов гриппа — PR8 (H1N1), Миннесоты (H3N2), Cal09 (H1N1) и TX09 (H1N1) и очень слабой способностью к индукции вирусной резистентности к этому биополимеру, превосходя по всем показателям лекарственное средство амантадин. Глюкурономаннан был способен инактивировать вирусные частицы до заражения и блокировать некоторые стадии жизненного цикла вируса после адсорбции. Полисахарид связывался с нейраминидазой вируса, блокируя высвобождение вирусных частиц, а также препятствовал активации пути EGFR.

Интраназальное введение полисахарида увеличивало выживаемость инфицированных вирусом гриппа мышей (80 против 30% в контроле) и продолжительность их жизни и уменьшало вирусную нагрузку в лёгких у инфицированных вирусом гриппа животных по сравнению с контрольной группой (p<0,05). В супернатантах клеток селезёнки при лечении животных глюкурономаннаном возрастал уровень IFNγ и IL-2 по сравнению с мышами контрольной группы. Кроме того, было установлено прямое действие полисахарида на вирусные частицы: предварительная инкуба-

ция вируса с полисахаридом в концентрациях 31,25–250 мкг/мл значимо уменьшала число бляшек в культуре клеток MDCK, т. е. этот полисахарид может инактивировать вирусные частицы при непосредственном контакте, формируя стабильный комплекс KW-NA. Полученные результаты обосновывают возможность использования фукоидана в будущем для профилактики и лечения гриппа путём интраназального введения (капли или спрей).

Ингибирование возбудителей респираторных вирусных инфекций, включая грипп, возможно *in vitro* и *in vivo* при пероральном введении фукоидана [86, 87].

При пероральном приёме низкомолекулярного (М. м. 9 kDa) фукогалактана из водоросли *Undaria pinnatifida* наблюдалось снижение репликации вируса птичьего гриппа А (H5N3 и H7N2) при одновременном увеличении выработки вируснейтрализующих антител и IgA [86, 87]. Полисахарид блокировал выход вируса из клеток. При этом полисахарид не вызывал формирования устойчивости вирусов к нему, что часто случается после использования лекарственного препарата осельтамивира (oseltamivir) [86].

При добавлении фукоидана из бурой водоросли *U.pinnatifida* в курс лечения тяжёлого экспериментального гриппа H1N1 у мышей C. Richards и соавт. [29] наблюдали уменьшение интенсивности тяжёлых патологических изменений в лёгких животных. Выбранные авторами дозы (3,52 мг и 7,04 мг) были эквивалентны дозам для человека — 1 или 2 г в день [88]. При использовании полисахарида с чистотой 92,8% и М. м. 72,1 Да в виде кормовой добавки в профилактической модели (за три дня до инфицирования) гриппа А H1N1(PR8) наблюдалось значительное снижение тяжести клинических симптомов, уменьшение патологических изменений в лёгких у животных, получивших более высокую дозу полисахарида. Однако вирусная нагрузка в лёгких в этом случае значимо не изменялась. Поскольку вирус гриппа может реплицироваться и в кишечнике, пероральное введение фукоидана может напрямую действовать на вирус, реплицирующийся в эпителиальных клетках кишечника. Облегчение клинических симптомов частично может зависеть от уменьшения вирусной нагрузки в кишечнике при пероральном применении полисахарида.

На чувствительной к репродукции вируса гриппа А (H5N1) культуре клеток СПЭВ *in vitro* И. Д. Макаренкова и др. [89] исследовали противовирусное действие по отношению к вирусу гриппа птиц фукоидана из морской бурой водоросли *Saccharina japonica*. Высокопатогенный штамм вируса A/duck/Novosibirsk/02/05 H5N1 (Genbank DQ864711) был выделен из внутренних органов домашней птицы во время эпизоотии 2005 г. в Новосибирской области и депонирован в государственную коллекцию вирусов. Использованный в опытах фукоидан не обладал цитотоксическими свойствами в концентрации от 500/50 мкл до 125 мкг/50 мкл и не изменял морфологические свойства культуры клеток СПЭВ. Полисахарид оказывал вирулицидное действие и подавлял инфекционные свойства вируса гриппа (снижение титра вируса на 3,0–3,3 lg по отношению к контролю, но не защищал культуру клеток от цитопатогенного действия вируса гриппа А к 48 и 72 ч после заражения. В то же время полисахарид проявлял выраженную противовирусную активность на ранних стадиях инфекции в течение первых 24 ч. Внесение фукоидана в различных концентрациях за час до заражения вирусом культуры клеток приводило к снижению титра вируса от 2,3 до 3,3 lg. При одновременном внесении в культуру клеток СПЭВ вируса гриппа А и фукоидана титр вируса снижался на 2,3–2,8 lg по отношению к контролю. Таким образом, фукоидан из бурой водоросли Японского моря *S.japonica* характеризуется вирулицидными свойствами в отношении высокопатогенного вируса гриппа A/H5N1, обладает способностью защищать культуры клеток от цитопатогенного действия вируса и подавлять его продукцию на ранних стадиях развития инфекции. Эти результаты открывают перспективы в плане разработки новых подходов к процессу прерывания адсорбции вируса на чувствительных клетках.

Противогриппозным действием обладают и экзополисахариды морских микроводорослей. Так, T. Encarnacao и соавт. [90] описали действие внеклеточного сульфатированного полисахарида p-KG03 из водоросли *Gyrodinium impudicum* против вируса гриппа А (два H1N1 и один изолят H3N2) и типа В (два изолята). Значения EC_{50} против гриппа А были сопоставимы с таковыми лекарственного препарата тамифлю (Tamiflu). Исследование механизмов этого процесса показало, что экзополисахарид ингибирует связывание вируса гриппа с клетками-хозяевами путём захвата вирусных частиц и предотвращает интернализацию вируса и вирусную репликацию. Экзополисахариды других микроводорослей *Cochlodinium polykrikoides* подавляют цитопатические эффекты вирусов гриппа А и В в культурах клеток MDCK и RSV.

На данном этапе развития знаний о фукоиданах, как о противовирусных соединениях, J. H. Fitton и соавт. [91] рекомендуют использовать эти полисахариды в качестве дополнительных средств для ограничения патологических процессов, вызванных респираторными вирусами, в том числе SARS-CoV-2, путём восстановления врождённых иммунных функций и подавления воспаления. Кроме того, коронавирус, например,

подавляет иммунные реакции в кишечнике [92], ограничивая аутокринное действие интерферонов типа I и III [93]. Недавние исследования показали, что фукоидан может восстанавливать уровень лизоцима в кишечнике [94], как это было показано на группе профессиональных спортсменов, и способствовать регулированию иммунного здоровья слизистых оболочек.

Прямое ингибирование инфекции *in vitro* фракциями фукоидана не является, по мнению авторов, универсальным свойством, хотя об этом свидетельствуют многочисленные работы.

Для изучения связи между структурой и противовирусной активностью по отношению к коронавирусу SARS-CoV-2 W. Jin и соавт. [95] получили серию полисахаридов из бурой водоросли *S.japonica*. В эксперименте с применением плазмонного резонанса были использованы ACE2 и NNLV-S. Сульфатированный галактофукан и глюкурономаннан продемонстрировали сильную связывающую способность со спайковым белком коронавируса, что позволило авторам представить эти препараты в качестве будущих кандидатов для разработки средств профилактики и лечения COVID-19.

После вспышки атипичной пневмонии в 2003 г. у многих переболевших развился остаточный фиброз лёгких, протекающий особенно тяжело у пожилых пациентов и обусловленный гиперактивной реакцией хозяина на повреждение лёгких. В эксперименте на животных было установлено, что это опосредовано рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Ингибирование передачи сигналов EGFR может предотвратить чрезмерный фиброзный ответ на SARS-CoV и другие респираторные вирусные инфекции [96]. Фукоидан и сульфатированный рамнан могут препятствовать или ингибировать экспрессию и активацию пути EGFR, следовательно, могут быть средством для ингибирования коронавируса. Это может быть новой стратегией лечения COVID-19.

Результаты, полученные P. S. Kwon и соавт. [97] при исследовании эффективности RPI-27 — высокомолекулярного разветвлённого ПС из *S.japonica*, C_{50}=8,3±4,6 мкг/мл, свидетельствуют о том, что его антивирусная активность по отношению к SARS-CoV-2 выше по сравнению с ремдесивиром, который одобрен для лечения тяжёлых случаев COVID-19. Активность полисахаридов была связана со структурой соединений: с уменьшением молекулярной массы активность полисахарида снижалась. Антивирусная активность полисахарида RPI-28 с более низкой молекулярной массой была меньше (EC_{50} = 1,2 мкМ), чем у RPI-27.

Высокая активность RPI-27 и RPI-28 может быть результатом поливалентных взаимодействий между ПС и вирусной частицей. Авторы предполагают, что активность ПС связана с их сильной разветвленностью, в результате чего образуются дополнительные точки взаимодействия в трёхмерном пространстве. Кроме того, более высокая активность RPI-27 может быть связана с его более высокой молекулярной массой, что обеспечивает большую возможность для многоточечного связывания с S-белком SARS-CoV-2.

Ульваны. Сульфатированные полисахариды ульваны составляют от 9 до 36% сухой массы зелёных водорослей. Ульван, в основном, состоит из остатков L-рамнозы (5,0 — 92 ,2М%), D-глюкуроновой кислоты (2,6–52,0 М%), D-ксилозы (0,0–38,0 М%), L-идуроновой кислоты (0,6–15,3М%) и сульфата в разных соотношениях [98].

Ульваны обладают противовирусным действием [99]. Установлено умеренное ингибирующее действие (около 40% подавление вируса) полисахаридов по отношению к вирусу птичьего гриппа AIV-H9N2 [99]. В зелёной водоросли *Monostroma nitidum* обнаружен сульфатированный полисахарид — рамнан сульфат (RS), основная повторяющаяся единица которого состоит из рамнозы с заместителем в виде сульфатной группы. Полисахарид образует длинные линейные цепи с разветвлёнными боковыми цепями [100]. Установлено ингибирующее действие RS по отношению к вирусу гриппа A/NWS/33 (H1N1) и HCoV-229E [100]. При определении значения величины индекса селективности ($SI = EC_{50} / CC_{50}$) с целью установления эффективности полисахарида было выявлено, что RS обладает высокой противовирусной активностью по отношению к эпидемическому коронавирусу HCoV-229E (SI = 12000±350). Для вируса гриппа A SI = 55±1,1. Значения SI для RS при добавлении к клеткам во время вирусной инфекции были выше значений, полученных при использовании RS после заражения, т. е. полисахарид препятствует ранним этапам репликации коронавируса и вируса гриппа. При этом влияние RS на проникновение вирусов было слабее, чем на адсорбцию вирусов. Полисахарид RS защищал от летальной гриппозной инфекции иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных мышей. И у тех, и у других животных имело место ингибирование репликации вируса и стимуляция вирусспецифических антител.

Значительный интерес представляют исследования M. Terasawa и соавт. [101], касающиеся механизма действия RS на снижение вирусной нагрузки и продукцию антител. Известно, что пейеровы бляшки являются иммунными сенсорами кишечника [102, 103]. Они покрыты так называемыми М-клетками (или микроскладчатыми клетками), специализированными эпителиальными клетками, инициирующими мукозальный иммунный ответ на широкий спектр антигенных частиц и микроорганизмов через фолликулярно-ассоциированный эпителий в лимфоидную

ткань, ассоциированную с кишечником, посредством трансцитоза [103]. М-клетки представляют антиген антигенпрезентирующим клеткам.

RS метили ФИТЦ, который хорошо виден через 30 мин в М-клетках и пейеровых бляшках после перорального введения полисахарида. Пероральный приём RS оказывал стимулирующее действие на иммунный ответ кишечника лимфоидными образованиями, что, возможно, объясняет способность ПС увеличивать продукцию антител и снижение вирусной нагрузки. Авторы полагают, что RS может оказывать ингибирующее действие на респираторные вирусы, в том числе, и на коронавирусы через аналогичные механизмы.

Альгинаты — линейные кислые полисахариды бурых водорослей, состоящие из остатков β-D-маннуроновой кислоты (M) и α-L-гулуроновой кислоты (G) [104]. Эти соединения широко применяются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности. Особенно интересны их противовирусные свойства [105–107]. Однако нам не удалось найти материалов, касающихся эффективности альгинатов и их производных при гриппозной или коронавирусной инфекции. Следует отметить, что этот полисахарид используют в России в качестве компонента лекарственного препарата орвирема [108, 109], представляющего собой комбинацию ремантадина с альгинатом натрия. Препарат обладает доказанной активностью в отношении вирусов не только гриппа А, но и В, коронавируса, а также других, часто встречающихся возбудителей респираторных вирусных инфекций (риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, аденовирусов и др.). Альгинат натрия обеспечивает постепенное поступление ремантадина в кровь, пролонгированную его циркуляцию в организме, постоянную концентрацию в крови и снижение токсического действия. Благодаря этим свойствам, препарат может применяться для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 1 года. Описан и профилактический эффект препарата в ситуациях неизбежного контакта с больными ОРВИ, в том числе, в детских коллективах. Однако, по мнению Е. И. Красновой и др. [110], назначение препаратов ремантадина (в том числе детского орвирема) не рассматривается как рациональное, т. к. они не обладают противовирусной активностью по отношению к актуальным штаммам вируса H1N1 pdm 2009 и не действуют на вирусы H3N2 и В, циркулирующие в мире.

Микроводоросли. Диатомовые водоросли — группа микроводорослей, которые отличаются наличием у клеток своеобразного панциря из диоксида кремния. Как правило, эти водоросли одноклеточные, но встречаются и колониальные формы. Особенно важно то, что эти водоросли создают до четверти всего органического вещества планеты [111] и могут быть источником различных биологически активных веществ.

Из диатомовой водоросли *Navicula directa* (W. SMITH) RALFS был получен сульфатированный полисахарид навикулан (naviculan) с М. м. 222 кДа, показавший противовирусную активность по отношению к вирусу гриппа А с IS=32. Полисахарид ингибировал начальные стадии репликации вируса, возможно, блокируя интернализацию вируса в клетки — хозяева [112].

Высокосульфатированный полисахарид p-KG03 из морской микроводоросли *Gyrodinium impudicum* построен из остатков галактозы, конъюгированных с уроновой кислотой, и сульфатных групп [113]. EC_{50} соединения по отношению к вирусу гриппа А составляла 0,19–0,48 мкг/мл, IS — >200. Максимальное ингибирование репликации наблюдалось в том случае, когда полисахарид добавляли в течение 6 ч или сразу после инфицирования, т. е. соединение нацелено на стадии вирусной адсорбции и интернализации. С помощью флуоресцентной микроскопии было доказано, что соединение напрямую взаимодействует с вирусными частицами. Авторы позиционируют данный полисахарид как мощный специфический ингибитор проникновения вируса гриппа А, который может быть кандидатом для разработки противовирусных препаратов.

Заключение

В литературе последних лет представлено много работ, посвящённых антивирусным эффектам сульфатированных полисахаридов морских водорослей (СПС). Это вызвано необходимостью разработки новых подходов к лечению и профилактике вирусных инфекций и созданию оригинальных препаратов с разными механизмами действия, поскольку повсеместно наблюдается формирование резистентности возбудителей вирусных инфекций к представленным на фармацевтическом рынке лекарствам. Желательно также, чтобы такие препараты кроме антивирусного, обладали бы противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным и другими эффектами для воздействия на различные стороны патогенеза вирусной инфекции. И, главное, к таким новым средствам не должна быстро формироваться устойчивость вирусов.

В 2019 г. в ряду ОРВИ появилась новая тяжёлая коронавирусная инфекция — COVID-19, быстро распространившаяся по всему миру. Пока нет ещё специфических средств, направленных именно на SARS-CoV-2. Для лечения этой болезни используют противовирусные средства, эффективные при других вирусных инфекциях, а также

средства патогенетической терапии, которые в большинстве своём оказывают неблагоприятное побочное действие.

К настоящему времени убедительно доказаны противовирусные потенции уникальных соединений морских водорослей — СПС. Эти биополимеры являются агонистами рецепторов клеток врождённого и адаптивного иммунитета, обладают антиоксидантными, противовоспалительными, антитоксическими свойствами и, главное, оказывают вирулицидное действие, препятствуют проникновению вирусов в клетки организма и репликации вирусных частиц. Всё это позволяет надеяться, что СПС могут стать основой для создания лекарственных средств нового поколения с ассоциированной активностью против острых респираторных инфекций и, прежде всего, COVID-19 и гриппа.

СПС способны вмешиваться в разные этапы жизненного цикла вирусов гриппа и коронавирусов. Эти соединения в большинстве случаев блокируют первую стадию (прикрепление возбудителя к поверхности клетки) вирусной инфекции, предотвращают распространение вируса, способность развиваться и приобретать лекарственную устойчивость. СПС ингибируют вирусную репликацию путём блокирования жизненно важных ферментов вирусов, подавляют процесс выхода вирусных частиц из клеток. Они воздействуют на жизненно важные процессы, общие для тяжёлых вирусных воспалительных процессов независимо от этиологии болезни — продукцию цитокинов, миграцию клеток в очаг воспаления и пр. Таким образом, СПС могут служить основой для разработки фармацевтических субстанций, БАД к пище и продуктов функционального питания, эффективно воздействующих на иммунные процессы при болезнях респираторного тракта, в том числе, и при появлении новых генетических вариантов вирусов гриппа и SARS-CoV-2.

Комбинирование таргетных технологий показало многочисленные преимущества СПС в борьбе с вирусными болезнями. Эти соединения могут использоваться у пациентов с COVID-19 и гриппом в комбинации с официальными лекарствами, что даёт возможность уменьшать дозу синтетических терапевтических средств и тем самым снижать развитие побочных эффектов.

Для лечения ОРВИ, в том числе, гриппа и COVID-19, на фармацевтическом рынке в настоящее время представлены только спреи различного состава на основе каррагинанов красных водорослей для назального и орального применения, разрешённые к использованию у больных ОРВИ, а также множество БАД к пище, которые предлагаются для включения в комплекс лечения таких пациентов. Трудности с разработкой лекарственных препаратов на основе СПС обусловлены сложностью их стандартизации, поскольку их необходимо стандартизовать по таким физико-химическим параметрам, как молекулярная масса, моносахаридный состав, степень сульфатирования, структура боковых цепей, а также тип либо сочетание типов связей между остатками фукозы или других моносахаридов, входящих в состав СПС. Получение из нативных полисахаридов химически чистых, структурно охарактеризованных и однородных образцов с низкой молекулярной массой или олигомерных фракций с показателями полидисперсности, близким к единице является трудной задачей. Один из подходов к решению этой задачи состоит в применении полисахарид-деградирующих ферментов — фукоидангидролаз, альгинатлиаз, каррагиназ, сульфатаз [114–116].

Главным нежелательным побочным эффектом СПС могла бы быть их антикоагулянтная активность. Однако пероральное и местное применение (в виде спреев, небулайзеров и пр.) этих соединений в терапевтических дозах вполне безопасно [117, 118].

К положительным свойствам препаратов СПС относятся: высокая антивирусная активность, практически полное отсутствие токсичности и формирования резистентности к ним возбудителей ОРВИ, хорошая растворимость. Значительный выход конечного продукта, большие запасы природных источников и возможность культивирования водорослей обеспечивают относительно низкую стоимость препаратов на основе СПС. Всё это делает СПС перспективными кандидатами для создания лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания с антивирусной и, прежде всего, антикоронавирусной и антигриппозной направленностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об

Литература/References

1. *Breitbart M., Rohwer F.* Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? Trends Microbiol. 2005; 13 (6): 278–84. doi: 10/1016/j.tim.2005.04.003.
2. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: Д.К. Львова. М.: МИА, 2013; 1200. [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. Red.: D.K. L'vova. M.: MIA, 2013; 1200. (in Russian)]
3. *Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G.* Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. Academic Press, 2015; 452.
4. *Pagarete A., Ramos A.S., Puntervoll P. et al.* Antiviral potential of algal metabolites — a comprehensive review. Mar Drugs. 2021; 19 (2): 94.
5. Вирусные инфекции дыхательных путей. В кн.: Пульмонология. Национальное Руководство. Ред.: А.Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 143–170. [Virusnye infektsii dykhatel'nykh putej. V kn.: Pul'monologiya. Natsional'noe Rukovodstvo. Red.: A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 143–170. (in Russian)]
6. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К.* Грипп: история, клиника, патогенез. Лечащий врач 2011; 1: 33–38. [*Shchelkanov M.Jyu., Kolobukhina L.V., L'vov D.K.* Gripp: istoriya, klinika, patogenez. Lechashchij Vrach 2011; 1: 33–38. (in Russian)]

7. *Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G. et al.* Evolution of HPAI H5N1 virus in natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008). Avian Dis. 2010; 54: 483–495. doi: 10.1637/8893-042509.
8. *Webster R.G., Govorkova E.A.* Continuing challenges in influenza. Ann N Y Acad Sci 2014; 1323 (1): 115–39. doi: 10.1111/nyas.12462.
9. *Laver G., Garman E.* Pandemic influenza: its origin and control. Microbes Infect. 2002; 4 (13): 1309–16. doi: 10.1016/s1286-4579(02)00013-8.
10. *Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. и др.* Применение современных молекулярно-генетических технологий для обеспечения биологической безопасности. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 3: 115–127. [*L'vov D.K., Al'khovskij S.V., Shchelkanov M.Yu. i dr.* Primenenie sovremennykh molekulyarno-geneticheskikh tekhnologij dlya obespecheniya biologicheskoj bezopasnosti. Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoj Akademii. 2014; 3: 115–127. (in Russian)]
11. *Щелканов М.Ю., Львов Д.К.* Генотипическая структура рода *Influenza A* virus. Вестник РАМН. 2011; 5: 19–23. [*Shchelkanov M.Yu., L'vov D.K.* Genotipicheskaya struktura roda Influenza A virus. Vestnik RAMN. 2011; 5: 19–23. (in Russian)]
12. *Kim H., Webster R.G., Webby R.J. Influenza virus*: dealing with a drifting and shifting pathogen. Viral Immunol. 2018; 31 (2): 174–183. doi: 10.1089/vim.2017.0141.
13. *Носуля Е.В.* Острые респираторные инфекции в практике отоларинголога: трудности и перспективы лечения. Фарматека. 2013; 1: 85–87. [*Nosulya E.V.* Ostrye respiratornye infektsii v praktike otolaringologa: trudnosti i perspektivy lecheniya. Farmateka. 2013; 1: 85–87. (in Russian)]
14. *Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др.* История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет 2020; 10 (2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. [*Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G. i dr.* Istoriya izucheniya i sovremennaya klassifikatsiya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae). Infektsiya i Immunitet. 2020; 10 (2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. (in Russian)]
15. *Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И.* Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань, ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (1): 6–15. [*L'vov D.K., Al'khovskij S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I.* Etiologiya epidemicheskoj vspyshki COVID-19 v g. Ukhan', assotsiirovannoj s virusom 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Betacoronavirus, podrod Sarbecovirus): uroki epidemii SARS-CoV. Voprosy Virusologii. 2020; 65 (1): 6–15. (in Russian)]
16. *Шестопалов А.М., Кононова Ю.В., Гаджиев А.А. и др.* Биоразнообразие и эпидемический потенциал коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) рукокрылых. Юг России: экология, развитие 2020; 15 (2): 17–34. doi: 10.18470/1992-1098-2020-2-17-34. [*Shestopalov A.M., Kononova Yu.V., Gadzhiev A.A. i dr.* Bioraznoobrazie i epidemicheskij potentsial koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae) rukokrylykh. Jyug Rossii: Ekologiya, Razvitie 2020; 15 (2): 17–34. doi: 10.18470/1992-1098-2020-2-17-34. (in Russian)]
17. *Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Москвина Т.В. и др.* Каталог вирусов рукокрылых (2020). Юг России: экология, развитие. 2020. 15 (3): 6–30. doi: 10.18470/1992-1098-2020-3-6-30. [*Shchelkanov M.Yu., Dunaeva M.N., Moskvina T.V. i dr.* Katalog virusov rukokrylykh (2020). Jyug Rossii: Ekologiya, Razvitie. 2020. 15 (3): 6–30. doi: 10.18470/1992-1098-2020-3-6-30. (in Russian)]
18. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К.* Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013; 10: 49–54. [*Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., L'vov D.K.* Koronavirusy cheloveka (Nidovirales, Coronaviridae): vozrosshij uroven' epidemicheskoj opasnosti. Lechashchij Vrach. 2013; 10: 49–54. (in Russian)]
19. *Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б.* Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 2: 94–98. [*Shchelkanov M.Yu., Anan'ev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B.* Blizhnevostochnyj respiratornyj sindrom: kogda vspykhnet tlejyushchij ochag? Tikhookeanskij Meditsinskij Zhurnal. 2015; 2: 94–98. (in Russian)]
20. *Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б.* Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 3: 25–29. [*Shchelkanov M.Yu., Anan'ev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B.* Epidemicheskaya vspyshka Blizhnevostochnogo respiratornogo sindroma v Respublike Koreya (maj-ijyul' 2015 g.): prichiny, dinamika, vyvody. Tikhookeanskij Meditsinskij Zhurnal. 2015; 3: 25–29. (in Russian)]
21. *Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020; 71. [*Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V. i dr.* Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: Departament zdravookhraneniya goroda Moskvy, 2020; 71. (in Russian)]
22. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др.* COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (3): 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473. [*Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A. i dr.* COVID-19: etiologiya, klinika, lechenie. Infektsiya i Immunitet. 2020; 10 (3): 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473. (in Russian)]
23. *Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др.* Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009; 18. [*L'vov D.K., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V. i dr.* Gripp, vyzvannyj novym pandemicheskim virusom A / H1N1 swl: klinika, diagnostika, lechenie. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Departament zdravookhraneniya g. Moskvy, 2009; 18. (in Russian)]
24. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др.* Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжёлых осложнений. Пульмонология. Приложение. 2010; 1: 9–14. [*Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A. i dr.* Strategiya rannej protivovirusnoj terapii pri grippe kak profilaktika tyazhelykh oslozhnenij. Pul'monologiya. Prilozhenie. 2010; 1: 9–14. (in Russian)]
25. *Киселев О.И.* Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. СПб.: Росток.2012; 272. [*Kiselev O.I.* Khimiopreparaty i khimioterapiya grippa. SPb.: Rostok.2012; 272. (in Russian)]
26. *Лаврищева В.В., Бурцева Е.И., Хомяков Ю.Н. и др.* Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в России. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (3): 17–21. [*Lavrishcheva V.V., Burtseva E.I., Khomyakov Yu.N. i dr.* Etiologiya letal'nykh pnevmonij v period razvitiya pandemii, vyzvannoj virusom grippa A (H1N1) pdm09 v Rossii. Voprosy Virusologii. 2013; 58 (3): 17–21. (in Russian)]
27. *Gribova V.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A. et al.* Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence. Yakut Medical Journal 2020; 2: 44–47. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.13.
28. *Dutot M., Grassin-Delyle S., Salvator H. et al.* A marine-sourced fucoidan solution inhibits toll-like-receptor-3-induced cytokine release by human bronchial epithelial cells. Int J Biol Macromol. 2019; 130: 429–436.
29. *Richards C., Williams N.A., Fitton, J.H. et al.* Oral fucoidan attenuates lung pathology and clinical signs in a severe influenza A mouse model. Mar Drugs. 2020; 18: 246.
30. *Dou D., Revol R., Ostbye H. et al.* Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. Front Immunol. 2018; 9: 1581. doi:10.3389/fimmu.2018.01581.
31. Медицинская вирусология. Ред.: Д.К. Львов. М.: МИА, 2008; 656. [Meditsinskaya virusologiya. Red.: D.K. L'vov. M.: MIA, 2008; 656. (in Russian)]
32. *Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С. и др.* Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы. Вестник РАМН. 2011; 5: 12–19. [*Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T., Proshina E.S. i dr.* Taksonomicheskaya struktura Orthomyxoviridae: sovremennoe sostoyanie i blizhajshie perspektivy. Vestnik RAMN. 2011; 5: 12–19. (in Russian)]
33. *Prajapat M., Sarma P, Shekhar N. et al.* Drug targets for corona virus: a systematic review. Indian J Pharmacol. 2020; 52: 56–65. doi: 10.4103/ijp.IJP_115_20.
34. *de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J.* SARS and MERS: recent insight into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016; 14: 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
35. *Prasad S., Potdar V., Cherian S. et al.* Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. The Indian Journal of Medical Research. 2020; 151 (2–3):241–243. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20.
36. *Paraiso I.L., Revel J.S., Stevens J.F.* Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. Curr Opin Food Sci. 2020; 32: 149–155. doi:10.1016/j.cofs.2020.08.004.
37. *Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В.* Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол. 2020; 97 (4): 339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6. [*Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V.* Angiotenzinprevrashchajyushchij ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoj terapii COVID-19. Zhurn Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2020; 97 (4): 339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6. (in Russian)]

38. *Boopathi S., Poma A.B., Kolandaivel P.* Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. J Biomol Struct Dyn. 2021; 39 (9): 3409–3418. doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
39. *Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н.* Гетероциклические ингибиторы веропоринов в дизайне антивирусных соединений. Химия гетероциклических соединений. 2020; 56 (6): 626–635. [*Shiryaev V.A., Klimochkin Jyu.N.* Geterotsiklicheskie ingibitory veroporinov v dizajne antivirusnykh soedinenij. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenij. 2020; 56 (6): 626–635. (in Russian)]
40. *Гарафуддинов Р.Р., Мавзютов А.Р., Никоноров Ю.М. и др.* Бетакоронавирус SARS-CoV-2, его геном, разнообразие генотипов и молекулярно-биологические меры борьбы с ним. Биомика. 2020; 12 (2): 242–271. [*Garafuddinov R.R., Mavzjyutov A.R., Nikonorov Jyu.M. i dr.* Betakoronavirus SARS-CoV-2, ego genom, raznoobrazie genotipov i molekulyarno-biologicheskie mery bor'by s nim. Biomika. 2020; 12 (2): 242–271. (in Russian)]
41. *Zaporozhets T., Besednova N.* Prospects for the therapeutic application of sulfated polysaccharides of brown algae in diseases of the cardiovascular system: review. Pharm Biol. 2016; 54 (12): 3126–3135. doi: 10.1080/13880209.2016.1185444.
42. *Chen L., Huang G.* The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives. Int J Biol Macromol. 2018; 115: 77–82. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.056.
43. *Ciejka J., Botwina P., Nowakowska M. et al.* Synthetic sulfonated derivatives of poly(allylamine hydrochloride) as inhibitors of human metapneumovirus. PLoS One. 2019; 14 (3): e0214646. doi: 10.1371/journal.pone.0214646.
44. *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. doi: 10.1016/j.biteb.2020.100623.
45. *Ермак И.М., Бянкина А.О., Соколова Е.В.* Структурные особенности и биологическая активность каррагинанов — сульфатированных полисахаридов красных водорослей дальневосточных морей России. Вестник ДВО РАН. 2014; 1 (173): 80–92. [*Ermak I.M., Byankina A.O., Sokolova E.V.* Strukturnye osobennosti i biologicheskaya aktivnost' karraginanov — sul'fatirovannykh polisakharidov krasnykh vodoroslej dal'nevostochnykh morej Rossii. Vestnik DVO RAN. 2014; 1 (173): 80–92. (in Russian)]
46. *Necas J., Bartosikova L.* Carrageenan: a review. Veterinarni Medicina. 2013; 58 (4): 187–205. doi: 10.17221/6758-VETMED.
47. *Holdt S.L., Kraan S.* Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation. J Appl Phycol. 2011; 23: 543–597. doi: 10.1007/s10811-010-9632-5.
48. *Udayangani R.M.A.C., Somasiri G.D.P., Wickramasinghe I., Kim S-K.* Potential health benefits of sulfated polysaccharides from marine algae. Encyclopedia of Marine Biotechnology: five Volume Set. 2020; 22: 629–635.
49. *Pacheco-Quito E.M., Ruiz-Caro R., Veiga M.D.* Carrageenan: drug delivery systems and other biomedical applications. Mar Drugs. 2020; 18: 583. doi:10.3390/md18110583.
50. *Rosales-Mendoza S., Garcia-Silva I., Gonzalez-Ortega O. et al.* The potential of algal biotechnology to produce antiviral compounds and biopharmaceuticals. Molecules. 2020; 25 (18): 4049. doi: 10.3390/molecules 25184049.
51. *Damonte E.B., Matulewicz M.C., Cerezo A.S.* Sulfated seaweed polysaccharides as antiviral agents. Curr Med Chem. 2004; 11: 2399–2419. doi: 10.2174/0929867043364504.
52. *Leibbrandt A., Meier C., Konig-Schuster M.* Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. PLoS One. 2010; 5: e14320.
53. *Carlucci M.J., Ciancia M., Matulewicz M.C. et al.* Antiherpetic activity and mode of action of natural carrageenans of diverse structural types. Antiviral Res. 1999; 43 (2): 93–102. doi: 10.1016/s0166-3542(99)00038-8.
54. *Talarico L.B., Damonte E.B.* Interference in dengue virus adsorbtion and uncoating by carrageenans. Virology 2007; 33 (2): 473–485. doi:10.1016/j.virol.2007.01.043.
55. *Grassauer A., Weinmuellner R., Meier C. et al.* Iota-carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection. Virology J. 2008; 5: 107. doi: 10.1186/1743-422X-5-107.
56. *Jang Y., ShinH., Lee M.K. et al.* Antiviral activity of λ-carrageenan against influenza viruses in mice and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 *in vitro*. doi: 10.1101/2020.08.23.255364. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv.
57. *Chen M-Z. , Xie H-G., Yang L-W. et al. In vitro* anti-influenza virus activities of sulfated polysaccharide fraction from Gracillaria lemaneiformis. Virologica Sinica 2010; 25 (5): 341–351. doi: 10.1007/s12250-010-3137-x.
58. *Wang W., Zhang P., Yu G.L. et al.* Preparation and anti-influenza A virus activity of r-carrageenan oligosaccharide and its sulfated derivates. Food Chem. 2012; 133: 880–888. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.01.108.
59. *Wang W., Zhang P., Hao C. et al. In vitro* inhibitory effect of cfrrageenan oligosaccharide on influenza A H1N1 virus. Antivir Res. 2011; 92: 237–246. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.08.010.
60. *Morokutti-Kurz M., Konig-Schuster M., Koller C. et al.* The intranasal application of zanamivir and carrageenan is synergistically active against influenza A virus in the murine model. PLoS One. 2015; 10: e128794. doi: 10.1371/journal.pone.0128794.
61. *Morokutti-Kurz M., Froba M.,Graf P. et al.* Iota-carrageenan neutralizes SARS-CoV-2 and inhibits viral replication *in vitro*. PLoS One 2021; 16 (2): e0237480. doi: 10.1371/journal.pone.0237480.
62. *Hemila H., Chalker E.* Carrageenan nasal spray may double the rate of recovery from coronavirus and influenza virus infections: re-analysis of randomized trial data. Research Square 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-108775/v1.
63. *Tandon R., Mitra D., Sharma P. et al.* Effective Screening of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies in patient serum using lentivirus particles pseudotyped with SARS-CoV-2 spike glycoprotein. medRxiv. 2020; preprint. doi:10.1101/2020.05.21.20108951.
64. *Eccles R, Martensson K, Chen S.C.* Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. Curr Med Res Opin. 2010; 26: 889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
65. *Eccles R., Winther B., Johnston S.L. et al.* Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. Respiratory Research. 2015; 16: 121. doi:10.1186/s12931-015-028-8.
66. *Fazekas T., Eickhoff P., Pruckner N. et al.* Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. BMC Complement. Altern Med. 2012; 12: 147–152. doi: 10.1186/1472-6882-12-147.
67. *Ludwig M., Enzenhofer E., Schneider S. et al.* Efficacy of a carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. Respir Res. 2013; 14: 124. doi: 10.1186/1465-9921-14-124.
68. *Koenighofer M., Lion T., Bodenteich A. et al.* Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. Multidiscip Respir Med. 2014; 9 (1): 57. doi: 10.1186/2049-6958-9-57.
69. *Schutz D., Conzelmann C., Fois G. et al.* Carrageenan containing over-the-counter nasal and oral sprays inhibit epithelial cultures. Downloaded from journals physiology. Org/February,17.2021. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021; 320: L750-=L756. doi: 10.1152/ajplung.00552.2020.
70. *Bansal S., Jonsson C.B., Taylor S.L. et al.* Iota-carrageenan and xilitol inhibit SARS-CoV-2 in cell culture. bioRxiv preprint. doi: 10.1101/2020.08.19.225854.
71. *Detalle L., Stohr T., Palomo C. et al.* Generation and characterization of ALX-0171, a potent novel therapeutic nanobody for the treatment of respiratory syncytial virus infection. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 6–13 doi: 10.1128/AAC.01802-15.
72. *Moakes R.J.A., Davies S.P., Stamataki Z., Grover L.M.* Formulation of a composite nasal spray enabling enhanced surface coverage and prophylaxis of SARS-CoV-2. BioRxiv. doi: biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.18.388645v1.
73. *Xia S., Yan L., Xu W. et al.* A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. Sci Adv. 2019; 5: eaav4580. doi: 10.1126/sciadv.aav4580.
74. *Graf C., Bernkop-Schnürch A., Egyed A. et al.* Development of a nasal spray containing xylometazoline hydrochloride and iota-carrageenan for the symptomatic relief of nasal congestion caused by rhinitis and sinusitis. Int J Gen Med. 2018; 11: 275–283. doi: 10.2147/IJGM.S167123.
75. *Caly L., Druce J.D., Catton M.G. et al.* The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. Antiviral Research. 2020; 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
76. *Figueroa J.M., Lombardo M., Dogliotti A. et al.* Efficacy of a nasal spray containing Iota-carrageenan in the prophylaxis of COVID-19 in hospital personel dedicated to patients care with COVID-19 disease. medRxiv preprint doi: 10.1101/2021.04.13.21255409.
77. *Morokutti-Kurz M., Graf C., Prieschl-Grassauer K.* Amylmetacresol/2,4-dichlorobenzil alcohol, hexylresorcinol, or carrageenan logenges as active treatments for sore throat. Int J Gen Med. 2017; 10: 53–60. doi: 10.2147/IJGM.S120665.
78. *Vishchuk O.V., Tarbeeva D.V., Ermakova S.P., Zvuagintseva T.N.* Structural characteristics and biological activity of fucoidans from the brown algae Alaria sp. and *Saccharina japonica* of different reproductive status. Chem Biodivers. 2012; 9 (4): 817–828. doi: 10.1002/cbdv.201100266.
79. *Raposo, M.F.D., de Morais A.M.B., de Morais R.* Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. Mar Drugs. 2015; 13: 2967–3028. doi: 10.3390/md13052967.
80. *Jiao G.L., Yu G.L., Wang W. et al.* Properties of polysaccharides in several seaweeds from Atlantic Canada and their potential anti-influenza viral

activities. J Ocean Univ China. 2012; 11: 205–212. doi: 10.1007/s11802-012-1906-x.
81. *Sun T., Zhang X., Miao Y. et al.* Studies on antiviral and immuno-regulation activity of low molecular weight fucoidan from Laminaria japonica. J Ocean Univ China. 2018; 17: 705–711. doi: 10.1007/s11802-018-3794-1.
82. *Song, S., Peng, H.R., Wang, Q.L. et al.* Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2. Food Funct, 2020; 11: 7415–7420. doi: 10.1039/D0FO02017F,
83. *Tokita Y., Nakajima K., Mochida H. et al.* Development of a fucoidan-specific antibody and measurement of fucoidan in serum and urine by sandwich ELISA. Biosci Biotechnol Biochem. 2010; 74 (2): 350–357. doi: 10.1271/bbb.90705.
84. *Fitton J.H., Stringer D.N., Karpiniec S.S.* Therapies from fucoidan: an update. Mar Drugs. 2015; 13 (9): 5920–5946. doi: 10.3390/md13095920.
85. *Wang W., Wu J., Zhang X. et al.* Inhibition of influenza A virus infection by fucoidan targeting viral neuraminidase and cellular EGFR pathway. Sci Rep. 2017; 7: 1–14. doi: 10.1038/srep40760.
86. *Hayashi K., Lee J.-B., Nakano T., Hayashi T.* Anti-influenza A virus characteristics of a fucoidan from sporophyll of *Undaria pinnatifida* in mice with normal and compromised immunity. Microbes Infect. 2013; 15: 302–309. doi: 10.1016/j.micinf.2012.12.004.
87. *Synytsya A., Bleha R., Synytsya A.* Mekabu fucoidan: structural complexity and defensive effects against avian influenza A viruses. Carbohydr Polym. 2014; 111: 633–644. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.05.032.
88. *Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N.* Dose translation from animal to human studies revisited. FASEB J. 2008; 22 (3): 659–661. doi: 10.1096/fj.07-9574LSF.
89. *Макаренкова И.Д., Дерябин П.Г., Львов Д.К. и др.* Противовирусная активность сульфатированных полисахаридов из бурой водоросли *Laminaria japonica* в отношении инфекции культур клеток, вызванной вирусом гриппа А птиц. Вопросы вирусологии. 2010; 1: 41–45. [*Makarenkova I.D., Deryabin P.G., L'vov D.K. i dr.* Protivovirusnaya aktivnost' sul'fatirovannykh polisakharidov iz buroj vodorosli *Laminaria japonica* v otnoshenii infektsii kul'tur kletok, vyzvannoj virusom grippa A ptits. Voprosy Virusologii. 2010; 1: 41–45. (in Russian)]
90. *Encarnacao T., Pais A.A.C.C., Campos M.G., Burrows H.D.* Cyanobacteria and microalgae: a renewable source of bioactive compounds and other chemicals. Science Progress. 2015; 98 (2): 145–168. doi: 10.3184/003685015X14298590596266.
91. *Fitton J.H., Park A.Y., Karpiniec S.S., Stringer D.N.* Fucoidan and lung function: value in viral infection. Mar Drugs. 2021; 19 (1): 4. doi: 10.3390/md19010004.
92. *Triana S., Metz Zumaran C., Ramirez C. et al.* Single-cell analyses reveal SARS-CoV-2 interference with intrinsic immune response in the human gut. bioRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.10.21.348854.
93. *Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C. et al.* Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020; 181: 1036–1045. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
94. *Cox A.J., Cripps A.W., Taylor P.A. et al.* Fucoidan supplementation restores faecal lysozyme concentrations in high performance athletes. Mar Drugs. 2020; 18: 412. doi: 10.3390/md18080412.
95. *Jin W., Zhang W., Mitra D. et al.* The structure-activity relationship of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoproteins with glucuromannan and sulfated galactofucan from *Saccharina japonica*. Int J Biol Macromol. 2020; 15 (163): 1649–1658. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.184.
96. *Venkataraman T., Frieman M.B.* The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. Antivir Res. 2017; 143: 142–150. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.022.
97. *Kwon P.S., Oh H., Kwon S-J. et al.* 2020; 6; article number 50. doi: 10.1038/s41421-020-00192-8.
98. Springer Handbook of Marine Biotechnology. Kim (Ed.), Springer, 2015. doi: 10.1007/978-3-642-53971-8.
99. *Song M.S. , Marath B.M., Kumar S.S. et al.* Unique determinants of neuraminidase inhibitor resistance among N3, N7, and N9 avian influenza viruses. J. Virol. 2015; 89: 10891–10900. doi: 10.1128/JVI.01514-15.
100. *Tako M., Yamashiro Y., Teruya T., Uechi S.* Structure-function relationship of rhamnan sulfate isolated from commercially cultured edible green seaweed, *Monostroma nitidum*. Am J Appl Chem. 2017; 5: 38–44. doi: 10.11648/j.ajac.20170502.13.
101. *Terasawa M., Hayashi K., Lee J-B. et al.* Anti-influenza A virus activity of rhamnan sulfate from green algae *Monostroma nitidum* in mice with normal and compromised. Mar Drugs. 2020; 18 (5): 254. doi: 10.3390/md18050254.
102. *Быков А.С., Караулов А.В., Цомартова Д.А. и др.* М-клетки — один из важных компонентов в инициации иммунного ответа в кишечнике. Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (3): 263–272. [*Bykov A.S., Karaulov A.V., Tsomartova D.A. i dr.* M-kletki — odin iz vazhnykh komponentov v initsiatsii immunnogo otveta v kishechnike. Infektsiya i Immunitet 2018; 8 (3): 263–272. (in Russian)]
103. *Jung C., Hugot J.P., Barreau F.* Peyer's patches: the immune sensors of the intestine. Int J Inflamm. 2010; 2010: 823710. doi: 10.4061/2010/823710.
104. *Ikeda A., Takemura A., Ono H.* Preparation of low-molecular weight alginic acid by acid hydrolysis. Carbohydr. Polym. 2000; 42 (4): 421–425. doi: 10.1016/S0144-8617(99)00183-6.
105. *Geng M.Y., Li F.C., Xin X.L. et al.* The potential molecular targets of marine sulfated polymannuroguluronate interfering with HIV-1 entry interaction between SPMG and HIV-1 gp120 and CD4 molecule. Antivir Res. 2003; 59: 127–135.
106. *Miao B.C., Geng M.Y., Li J. et al.* Sulfated polymannuroguluronate, a novel anti-acquired immune deficiency syndrome (AIDS) drug candidate, targeting CD4 in lymphocyte. Biochem Pharmacol. 2004; 68: 641–649. doi: 10.1016/j.bcp.2004.04.009.
107. *Liu H.Y., Geng M.Y., Xin X.L. et al.* Multiple and multivalent interactions of novel anti-AIDS drug candidates, sulfated polymannuronate (SPMG)-derived oligosaccharides, with gp120 and their anti-HIV activitie. Glycobiology. 2005; 15: 501–510.
108. *Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А.* Тактика и стратегия этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (6): 126–130. [*Mazankova L.N., Cheburkin A.A.* Taktika i strategiya etiotropnoj terapii ORVI i grippa u detej. Voprosy Sovremennoj Pediatrii. 2009; 8 (6): 126–130. (in Russian)]
109. *Шамшиева О.В.* Этиопатогенетическое лечение гриппа и ОРВИ у детей: новый взгляд на старую проблему. Детские инфекциию 2017; 16 (3): 49–54. [*Shamshieva O.V.* Etiopatogeneticheskoe lechenie grippa i ORVI u detej: novyj vzglyad na starujyu problemu. Detskie Infektsiijyu 2017; 16 (3): 49–54. (in Russian)]
110. *Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М.* Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? Лечащий врач. 2014; 28 (17): 10. [*Krasnova E.I., Loskutova S.A., Panasenko L.M.* Sovremennyj podkhod k protivovirusnoj terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsij u detej. Kak izbezhat' polipragmazii? Lechashchij Vrach. 2014; 28 (17): 10. (in Russian)]
111. *Стрельникова Н.И., Гладенков А.Ю.* Диатомовые водоросли и их использование в стратиграфических и палеогеографических исследованиях. Вопросы современной альгологиию 2019; 2 (20): 1–38. [*Strel'nikova N.I., Gladenkov A.Jyu.* Diatomovye vodorosli i ikh ispol'zovanie v stratigraficheskikh i paleogeograficheskikh issledovaniyakh. Voprosy Sovremennoj Al'gologiijyu 2019; 2 (20): 1–38. (in Russian)]
112. *Lee J-B., Hayashi K., Hirata M. et al.* Antiviral sulfated polysaccharide from Navicula directa, a diatom collected from deep-sea water in Toyama Bay. Biol Pharm Bull. 2006; 29 (10): 135–139. doi: 10.1248/bpb.29.2135.
113. *Kim M., Yim J.H., Kim S-Y. et al. In vitro* inhibition of influenza A virus infection by marine microalga-derived sulfated polysaccharide p-KG03. Antiviral Res. 2012; 93 (2): 253–259. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.12.006.
114. *Silchenko A. S., Rasin A. B., Kusaykin M. I. et al.* Modification of native fucoidan from *Fucus evanescens* by recombinant fucoidanase from marine bacteria *Formosa algae*. Carbohydrate Polymers. 2018; 193: 189–195.
115. *Silchenko A. S., Rasin A. B., Zueva A. O., Kusaykin M. I. et al.* Fucoidan sulfatases from marine bacterium *Wenyingzhuangia fucanilytica* CZ1127T. Biomolecules. 2018; 8 (4): 1–20.
116. *Belik A., Silchenko A., Malyarenko O. et al.* Two new alginate lyases of PL7 and PL6 families from polysaccharide-degrading bacterium *Formosa algae* KMM 3553T: Structure, properties, and products analysis. Mar Drugs. 2020; 18 (2): Art. N 130. [1–12]
117. *Кузнецова Т.А.* Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов (экспериментальные и клинические аспекты). Дисс. … докт. мед.наук. М.: 2009; 296. [*Kuznetsova T.A.* Korrektsiya narushenij immuniteta i gemostaza biopolimerami iz morskikh gidrobiontov (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty). Diss. … dokt. med.nauk. Moscow: 2009; 296. (in Russian)]
118. *Крыжановский С.П.* Биологически активные вещества из морских гидробионтов в коррекции метаболических нарушений при дислипидемии (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. … дисс. д.м.н. Владивосток: 2016; 49. [*Kryzhanovskij S.P.* Biologicheski aktivnye veshchestva iz morskikh gidrobiontov v korrektsii metabolicheskikh narushenij pri dislipidemii (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). Avtoref. … diss. d.m.n. Vladivostok: 2016; 49. (in Russian)]

Информация об авторах

Беседнова Наталия 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

Звягинцева Татьяна Николаевна — д. х. н., главный научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

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

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

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

Гусева Людмила Георгиевна — главный врач 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, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Tatiana N. Zvyagintseva — D. Sc. in chemistry, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Boris G. Andryukov — D. Sc. in medicine, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Tatiana S. Zaporozhets — D. Sc. in medicine, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Tatiana A. Kuznetsova — D. Sc. in medicine, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN code: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

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

Lyudmila G. Guseva — Chief Physician of the Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences Vladivostok, Russian Federation.

Mikhail Yu. Shchelkanov — D. Sc. in biology, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692