

Природные соединения — потенциальная основа средств профилактики и терапии гепатита С

Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, *Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹, С. П. ЕРМАКОВА², Т. А. КУЗНЕЦОВА¹,
И. В. ГАЛКИНА³, Л. Н. ФЕДЯНИНА³, Р. В. ОМЕЛЬЧЕНКО^{1,4}, М. Ю. ЩЕЛКАНОВ^{1,3,5,6}

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», Владивосток, Россия

⁵ ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

⁶ ФНЦ морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Россия

Natural Compounds as Potential Basis for the Prevention and Treatment of Hepatitis C

NATALIA N. BESEDNOVA¹, *TATYANA S. ZAPOROZHETS¹, SVETLANA P. ERMAKOVA²,
TATYANA A. KUZNETSOVA¹, IRINA V. GALKINA³, LYUDMILA N. FEDYANINA³,
RUSLAN V. OMELCHENKO^{1,4}, MIKHAIL YU. SHCHELKANOV^{1,3,5,6}

¹ Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia

² G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky Region, Vladivostok, Russia

⁵ Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

⁶ A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Vladivostok, Russia

Резюме

В статье обобщены результаты исследований действия природных соединений — полифенолов, полисахаридов и лектинов — из наземной и морской флоры на вирус гепатита С и течение ВГС-инфекции. Актуальность этой проблемы определяется широким распространением, бессимптомным течением острой формы с постепенным развитием неблагоприятных исходов, ограниченным доступом к эффективной этиотропной терапии в связи с высокой стоимостью, а также низкой осведомлённостью населения об этой болезни. Широкий спектр физиологического действия природных биологически активных веществ, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, открывает будущие возможности их использования для создания фармакологических субстанций и лекарственных средств нового поколения с ассоциированной активностью для профилактики и адъювантной терапии гепатита С. Авторы обзора обращают внимание на трудности, с которыми связана разработка таких средств и некоторые возможные пути их преодоления.

Ключевые слова: гепатит С; профилактика; терапия; полифенолы; полисахариды; лектины

Для цитирования: Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С., Ермакова С. П., Кузнецова Т. А., Галкина И. В., Федянина Л. Н., Омельченко Р. В., Щелканов М. Ю. Природные соединения — потенциальная основа средств профилактики и терапии гепатита С. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (11–12): 75–90. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-75-90>.

Abstract

The article summarizes study results of the effect of polyphenols, polysaccharides, and lectins from terrestrial and marine biota on the hepatitis C virus and the course of HCV infection. The urgency of this problem is determined by the wide spread, the asymptomatic course of the acute form of the disease with the gradual development of adverse outcomes, limited access to effective etiotropic therapy due to high cost, as well as low public awareness of this disease. A wide range of physiological effects of natural biologically active substances with antiviral, immunomodulatory, anti-inflammatory, and antioxidant activity opens up the possibility of their use for the creation of pharmacological substances and drugs of a new generation for the prevention and adjuvant therapy of hepatitis C. The authors of the review draw attention to the difficulties associated with the development of such tools and some possible ways to overcome them.

Keywords: hepatitis C; prevention; therapy; polyphenols; polysaccharides; lectins

For citation: Besednova N. N., Zaporozhets T. S., Ermakova S. P., Kuznetsova T. A., Galkina I. V., Fedyanina L. N., Omelchenko R. V., Shchelkanov M. Yu. Natural compounds as potential basis for the prevention and treatment of hepatitis C. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (11–12): 75–90. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-75-90>.

© Коллектив авторов, 2023

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

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 1 Selskaya st., G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087 Russia. E-mail: niem_vl@mail.ru

Введение

Гепатит С, этиологически связанный с вирусом гепатита С (ВГС) (*Amarillovirales: Flaviviridae, Hepacivirus*), является тяжёлым бременем для общественного здравоохранения во всём мире [1]. Благодаря меткой метафоре академика Д. К. Львова ВГС часто называют «ласковым убийцей» [2], поскольку острый период инфекции в подавляющем большинстве случаев (80–90%) не сопровождается выраженными клиническими симптомами (такими, например, как желтуха или лихорадка), а протекает в форме снижения работоспособности, общей слабости и лёгкой интоксикации. Однако ВГС-инфекция хронизируется (70–80%) в результате интерференции вирусных белков с факторами врождённого и адаптивного иммунитета хозяина [3, 4], после чего примерно у 20–25% пациентов развивается цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома, а у 70–75% — криоглобулинемический васкулит (внепечёночное проявление болезни) [4, 5].

Вследствие высокого уровня генетической вариабельности ВГС, этот вирус подразделяется на 8 генотипов, обозначаемых арабскими цифрами, и 105 генетических подтипов, при идентификации которых к номеру соответствующего генотипа добавляется строчная буква латинского алфавита (1a, 1b, 2a и т. д.). Генотипы 1 и 3 наиболее широко распространены во всём мире. В Российской Федерации на рубеже XX–XXI вв. доминировал генотип 1b [6], а в настоящее время молекулярно-генетический портрет эпидемии ВГС определяют в основном генотипы 1b (на который приходится порядка 50%) и 3 (35%) [7, 8]. Подтипы ВГС характеризуются различным риском клинических осложнений: например, наиболее благоприятный исход ассоциируется с подтипом 3a; среди пациентов с цирротической стадией хронического гепатита С (ХГС) преобладает подтип 1b; высоким уровнем репликативной активности и патогенности обладает подтип 4a [9–11].

Актуальность проблемы ВГС на современном этапе определяется широким распространением, бессимптомным течением острой формы с постепенным развитием неблагоприятных исходов, ограниченным доступом к этиотропной терапии в связи с высокой стоимостью, а также низкой осведомлённостью населения об этой болезни. По данным ВОЗ, во всём мире ХГС страдают примерно 58 млн человек, при этом ежегодно появляется около 1,5 млн новых случаев инфицирования. В 2019 г., по оценкам ВОЗ, от гепатита С умерли около 290 тыс. человек, главным образом, в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [12]. О высокой значимости проблемы в Российской Федерации свидетельствует создание «Национального плана элиминации вирусных гепатитов к 2030 году», введённый в действие Указом Президента Российской Федерации

«О национальных целях развития РФ на период до 2030 года» № 474 от 21.07.2020.

Для лечения гепатита С в настоящее время чаще всего применяют сочетание пегилированного рекомбинантного IFN α и рибавирина. Однако такое лечение имеет ограниченную эффективность и значительные побочные эффекты [13]. В 2011 г. Федеральная служба по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США одобрила применение новых ингибиторов протеазы ВГС — боцепривира и телапривира [14]. К препаратам прямого противовирусного действия относятся также даклатасвир, софосбувир и симепре-вир, нацеленные на вирусные белки NS5A, полимеразу NS5B или протеазу NS3/4A, соответственно. Эти препараты обеспечивают устойчивый противовирусный эффект до ~95% у большинства больных в зависимости от стадии болезни и генотипа вируса [15]. Во многих случаях такая терапия сопровождается неблагоприятными побочными эффектами (анемия, сыпь, повышение уровня билирубина, тошнота, зуд, светочувствительность, растущее число пациентов с прогрессирующим процессом в печени и пр.) [16]. Частое развитие лекарственной устойчивости возбудителя к этим средствам и высокая стоимость также ограничивают их применение. Кроме того лица, перенёвшие трансплантацию печени, достаточно быстро заболевают снова из-за инфицирования трансплантата.

Новый многообещающий подход к эффективной терапии пациентов с гепатитом С могут дать комбинации недорогих природных ингибиторов проникновения ВГС в клетку-мишень с лечением, нацеленным на различные стадии жизненного цикла этого вируса, что может предотвратить рецидивы болезни и развитие лекарственной устойчивости возбудителя.

Такими перспективными слаботоксичными или вовсе нетоксичными природными биологически активными веществами, действующими на различные стадии жизненного цикла ВГС, являются биологически активные вещества из объектов наземной и морской флоры [17]. Возможность их применения определяется рядом свойств, таких как хороший терапевтический эффект, отсутствие или минимум побочных реакций и низкая токсичность. Природные полифенолы, полисахариды и лектины помимо противовирусного эффекта оказывают антиоксидантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, в связи с чем могут быть потенциальными профилактическими и терапевтическими средствами для пациентов с гепатитом С.

Цель работы — обобщение и анализ современных литературных материалов, касающихся взаимодействия наиболее активных метаболитов наземных и морских растений с патогенетическими мишенями ВГС.

Вирусологическая характеристика возбудителя гепатита С

Подобно остальным флавивирусам, сферический (30–50 нм) оболочечный вирион ВГС содержит одноцепочечную молекулу РНК позитивной полярности длиной около 9,5 тыс. оснований, которая упакована в икосаэдрический нуклеокапсид, формируемый коровым С-белком. Трансмембранные гликопротеины I типа (с N-концевым внешним доменом) E1 и E2, формирующие поверхностные пепломеры, содержат нейтрализующие эпитопы и, будучи подвержены прессингу со стороны иммунной системы хозяина, обладают наибольшей изменчивостью [6, 18, 19].

После связывания E2 с клеточными рецепторами (CD81, SR-B1, OKLN или CLDN1) происходит клатрин-опосредованный эндоцитоз, слияние мембран вириона и эндосомы, транспорт вирионной РНК в эндоплазматический ретикулум (ЭПР), на рибосомах которого происходит трансляция единого полипротеина-предшественника длиной более 3 тыс. аминокислотных остатков, подвергающегося котрансляционному процессингу на 4 структурных (С, E1, E2 и р7, принимающий участие в почковании дочерних вирионов) и 6 неструктурных белках: NS2 (цистеиновая протеаза и кофактор сборки вириона); NS3 (сериновая протеаза, нуклеозидтрифосфатаза и РНК-геликаза); NS4A (кофактор для NS3); NS4B (формирователь мембранозной сети при репликации ВГС в ЭПР); NS5A (кофактор полимеразы NS5B и медиатор интерферон-опосредованного ответа клетки-хозяина) и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза) [20–23]. Полимеразы NS5B с её кофактором NS5A и протеаза NS3 с её кофактором NS4A являются важнейшими мишенями для разработки этиотропных препаратов для лечения ГС [24, 25]. Основная функция NS3/NS4A заключается в расщеплении полипептида-предшественника, а комплекса NS5B/NS5A — в репликации генома возбудителя. РНК-геликаза NS3 модулирует репликацию РНК и её укладку в нуклеокапсид [26].

В ЭПР вновь формируемые вирионы взаимодействуют с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), богатыми эфирами холестерина, в результате чего формируются так называемые липовирусные частицы, помогающие ВГС избежать действия иммунного ответа организма хозяина. Кроме того, считается, что комплекс вирион-ЛПНП играет важную роль в проникновении ВГС в гепатоциты [27–29].

Природный резервуар ВГС до настоящего времени неизвестен. Имеются данные о том, что белок E2 ВГС обладает большей специфичностью к CD81 эдипова тамарина (*Saguinus oedipus*) по сравнению с человеческим CD81, однако продуктивная инфекция в клетках этого животного

(включая гепатоциты) не развивается [30]. Вместе с тем, рекордный уровень генетической гетерогенности ВГС в субсахарской Африке, наличие уникальных генотипов и результаты филогенетического анализа указывают на то, что 200–300 лет назад ВГС начал активное распространение в человеческой популяции именно в этом регионе [31].

Согласно современным представлениям, ВГС вызывает заболевание только у человека, основными клетками-мишенями в организме которого являются гепатоциты [5, 6]. Долгое время единственной экспериментальной моделью оставались шимпанзе (*Pan sp.*), однако эти животные имеют особо охраняемый статус, высокую стоимость, а постоянно возрастающие этические ограничения делают эту модель малоприменимой, по крайней мере, для широкомасштабных исследований [32]. В начале XXI века была предложена модель химерных гуманизированных мышей, имеющих человеческие гепатоциты, однако технология их получения достаточно сложна, а их содержание ограничивается особо чистыми вивариями, не имеющими массового распространения [33].

Известны несколько моделей для пассирования ВГС *in vitro*. Так, репликацию ВГС поддерживает клеточная линия гепатокарциномы человека Huh-7 и её производные. Однако, как и для любой злокачественно-трансформированной клеточной линии, фенотип этих клеток значительно отличается от нативных гепатоцитов, и результаты экспериментов с использованием Huh-7 не всегда могут быть интерпретированы однозначно. Гораздо более адекватной моделью являются первичные клеточные культуры — гепатоциты человека, в частности — получаемые из человеческого плода. Эту модель достаточно часто используют для тестирования лекарственных препаратов. Кроме того, результативной моделью служит анализ высокоточных срезов печени взрослого человека, взятых у инфицированных или неинфицированных лиц. Эта модель позволяет поддерживать трёхмерную структуру печени и анализировать экспрессию генов и белков, а также тестировать различные лекарства [32].

В качестве перспективной модели для изучения полного цикла репликации ВГС *in vitro* рассматривается штамм ВГС/JFH1 генотипа 2a, изолированный от пациента с фульминантной формой ГС, в отличие от прочих штаммов ВГС этот вариант вируса способен реплицироваться в клеточных линиях (в частности, Huh-7) без накопления адаптивных мутаций [34].

Взаимодействие ВГС с природными БАВ

Полифенолы наземных растений. Полифенолы — высокогидрофильные вторичные метабо-

литы наземных и морских растений, составляющие группу из более чем 8000 структурных вариантов. Общей структурной особенностью полифенолов и фенольных соединений является наличие одной или нескольких гидроксильных групп, присоединённых к бензольному кольцу [35]. В зависимости от количества колец и элементов, соединяющих эти кольца, они классифицируются как флавоноиды, фенольные кислоты, стильбены или лигнаны [36]. Характеристика растительных полифенолов затруднена из-за неоднородности этих соединений как по молекулярной массе, так и по уровню изомеризации [37]. Все ещё мало сведений об эндогенном переваривании этих соединений и их катаболизме. Известно, что около 90–95% пищевых полифенолов попадают в кишечник в неизменённом виде, где в результате метаболизма и биотрансформации образуются низкомолекулярные соединения с меньшей химической гетерогенностью, чем в исходном соединении [38, 39].

Полифенолы обладают очень сильными антиоксидантными свойствами, поскольку фенольные кольца действуют как электронные ловушки для свободных радикалов. Большинство гликопротеинов вирусной природы содержат N-связанные гликаны, и ингибиторы α -глюкозидазы были предложены в качестве полезных противовирусных средств широкого спектра действия, основанных на их активности против оболочечных вирусов. Полифенолы модулируют функции иммунной системы, уменьшают воспаление, ингибируют провоспалительные цитокины, в частности, подавляют цитокиновый шторм, модулируют клеточный иммунитет, действуют как поглотители свободных радикалов, противодиабетические, противоопухолевые, радиопротекторные средства [40].

В последние годы были проведены интенсивные исследования противовирусной активности полифенольных соединений из наземных растений. Оболочечные вирусы оказались очень чувствительными к действию полифенолов.

Наиболее известными полифенолами наземных растений, исследованными в качестве антивирусного средства против ВГС, являются катехины зелёного чая (GTCs), представленные в аптечной сети в виде разнообразных биологически активных добавок к пище. Наиболее распространённым соединением из них является эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), флавоноид, обладающий антиоксидантными, антиинфекционными, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами [41]. Он составляет половину полифенольной фракции зелёного чая. К другим катехинам зелёного чая относятся EGC, ECG и EC. Показано, что ВГС способен взаимодействовать с гепарансульфатами клеточной поверхности [42], поэтому молекулы-миметики,

препятствующие этим взаимодействиям, оказываются активными против возбудителя, например, (–)эпигаллокатехин 3-галлат (EGCG), флавоноид зелёного чая или теафлавины чёрного чая, которые конкурируют с вирионами ВГС за связывание с гепарансульфатом [15, 42].

В клинических исследованиях со здоровыми людьми-добровольцами было показано, что EGCG совершенно безопасен и хорошо переносится при пероральных дозах 800 мг EGCG в день в течение 4 нед., что составляет примерно 8–16 чашек зелёного чая один раз в день [43].

EGCG ингибирует инфекционность вируса гепатита С. Так, в исследованиях С. Chen и соавт. [44] был использован химерный ВГС JFH1-GFP с EC_{50} , равной 17,9 мкм. EGCG подавлял проникновение вируса в клетку и репликацию вирусной РНК. В присутствии 50 и 25 мкм EGCG вирус гепатита С элиминировался из клеточной культуры после 2 и 5 пассажей, соответственно. В концентрации 50 мкм EGCG подавлял инфекционность ВГС на начальной стадии жизненного цикла вируса более чем на 90%, а также ингибировал передачу вируса от клетки к клетке. Последнее свойство имеет большое значение при трансплантации печени пациентам с хроническим гепатитом С, поскольку очень часто эта операция не приносит успеха именно из-за инфицирования трансплантата.

Предварительная инкубация клеток-мишеней с EGCG не оказывает влияния на ВГС-инфекцию, а также не изменяет уровни экспрессии клеточных факторов входа — CLDN1, OCLN, SR-B1 [45].

Используя радиоактивно меченый ВГС S. Ciesek и соавт. [45] показали, что EGCG блокирует прикрепление к клеткам всех генотипов вируса, т. е. полифенол нацелен на NS3/4A-независимую начальную стадию цикла репликации вируса и ингибирует распространение возбудителя от клетки к клетке. Более поздние этапы проникновения (взаимодействие с вирусными рецепторами, эндоцитоз или слияние мембран), при этом, по-видимому, не затрагиваются, т. е. полифенол действует непосредственно на вирусную частицу и ингибирует связывание ВГС с поверхностью клетки-хозяина. На другие стадии развития вируса EGCG не влиял [46]. Для рекомбинантного ВГС (GFH1-Luc) ингибирующая концентрация EGCG IC_{50} составляет 5 мкм. Соединение можно сочетать с другими противовирусными препаратами, а также рекомендовать его для профилактики инфекции, особенно при трансплантации печени хронически инфицированным пациентам с ВГС.

EGCG усиливает регуляцию экспрессии miR-194 (miRNAs — небольшие некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов путём взаимодействия с 3'-UTR множественных мРНК) с последующим снижением экспрессии CD81, который

взаимодействует с белком 2 оболочки ВГС, создавая условия для более эффективного эндоцитоза вируса [47]. Уровень экспрессии miR-194 коррелировал с экспрессией CD81 в биоптатах печени пациентов с ВГС, что позволяет предположить действие miR-194 в качестве «стража ворот» у гепатоцитов, препятствующее проникновению ВГС посредством нацеливания на экспрессию CD81, а EGCG способен усиливать этот ингибирующий эффект.

Изомеры эпикатехина зелёного чая — (+) эпикатехин и (-) эпикатехин — ингибируют репликацию ВГС путём значительного снижения уровня Sox-2. В клетках гепатомы Huh-7 они оказывали заметное противовоспалительное действие, ингибируя экспрессию TNF α , IL-1 β и iNOS [48]. Оба изомера аддитивно ингибировали репликацию ВГС в комбинации либо с IFN α , либо с ингибиторами ферментов вируса (2-С-метилцитидином или теллапривиром). Полученные результаты позволили авторам рекомендовать это соединение в качестве кандидата для создания профилактического или лечебного препарата при гепатите С.

Теафлавины чёрного чая — теафлавин (TF1), теафлавин-3-моногаллат (TF2) и теафлавин 3-3-дигаллат (TF3) — как и катехины зелёного чая, оказывают ингибирующее дозозависимое действие на все генотипы ВГС, воздействуя непосредственно на вирус до его входа в клетку и ингибируя его распространение от клетки к клетке. TF3 оказывал также аддитивное действие [15]. Интересно отметить, что теафлавины и EGCG инактивируют одни и те же вирусы и, по-видимому, механизм действия теафлавинов аналогичен или близок таковому EGCG.

Исследовано также действие на ВГС других полифенолов, в частности, дельфинидина — флавоноида, первичного растительного пигмента, который придаёт синий оттенок цветам родов *Viola* и *Delphinium* [49]. Действие этого соединения против ВГС превосходило таковое для EGCG [50]. IC₅₀ дельфинидина составляла 3,7 \pm 0,8 мкМ, что соответствует примерно одной трети от IC₅₀ EGCG, рассчитанной в тех же условиях (10,6 \pm 2,9 мкМ). Как и полифенолы чая, дельфинидин проявлял активность против ВГС только на стадии проникновения.

Дельфинидин ингибирует проникновение ВГС в первичные гепатоциты человека, не проявляет явной цитотоксичности, эффективен в комбинации с интерфероном и боцепревином в клеточной культуре. Ни агрегации, ни разрушения вирусных частиц соединение не вызвало. Однако наблюдения с помощью криотрансмиссионной электронной микроскопии псевдочастиц ВГС, обработанных дельфинидином или EGCG, показали вздутие частиц, которого не было в контрольных

препаратах. Таким образом, полифенольные природные соединения TGCG, TF3 и дельфинидин ингибируют проникновение ВГС с помощью нового механизма — изменения характера поверхности вирусной частицы, что нарушает процесс её прикрепления к клетке [51]. Эффект был более выражен при использовании дельфинидина.

Эффективным ингибитором ВГС является кверцетин — флавоноид, частый компонент рациона человека (содержится в яблоках, ягодах, зелёном чае и пр.). Входит в БАДы к пище, представленные в аптечной сети, используется в народной медицине. В клетках Huh-7.5. и в первичных гепатоцитах человека, инфицированных ВГС, кверцетин снижал репликацию вирусного генома и специфическую инфекционность вновь образующихся вирусных частиц (на 85 и 92%, соответственно). Механизмы действия кверцетина (прямое и непрямое) очень интересны, поскольку включают несколько направлений, каждое из которых имеет свои мишени воздействия. По-видимому, полифенол оказывает прямое действие на вирус, т. к. инфекционность последнего снижалась при прямом контакте его с вирусом на 65%. Кроме того, кверцетин ингибирует активность DGAT1 [52] — фермента, синтезирующего триглицериды и участвующего в стадии сборки жизненного цикла ВГС. DGAT1 взаимодействует с ядром вирусного нуклеокапсида и необходим для транспортировки ядра в липидные капли. Ингибирование кверцетином активности DGAT1 серьёзно ухудшает продукцию вирусных частиц, и свидетельствует о том, что этот фермент может быть мишенью для противовирусной терапии.

Кверцетин способен косвенно ингибировать репликацию ВГС путём подавления белков теплового шока (HSP) хозяина. Этот эффект может быть связан с комплексами, которые HSP образуют с неструктурным белком NS5A. Кверцетин может также напрямую ингибировать вирусную протеазу NS3 [53, 54].

Большой интерес представляет клиническое исследование, касающееся возможности применения больших доз кверцетина для снижения вирусной нагрузки и/или уменьшения повреждения печени [55]. Кверцетин был безопасен в дозе до 5 г в день для всех участников исследования. Кроме того, у 8 пациентов наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 0,41 log и отсутствие изменений в уровне АЛТ и АСТ. Поскольку пациенты хорошо переносили высокие дозы кверцетина, авторы рекомендуют применять его для предотвращения рецидива болезни, а также для профилактики у контактировавших с больными гепатитом С.

Ещё одно полифенольное соединение из наземной флоры — куркумин, ранее называвшийся индийским шафраном, также является перспективным средством против вирусного гепатита С.

Получают его из высушенных корней куркумы *Curcuma longa*, многолетнего растения, включённого в Европейскую фармакопею. На протяжении нескольких тысячелетий это соединение употребляется в качестве ингредиента для лекарственных средств в восточной и, прежде всего, в китайской медицине. Куркумин обладает способностью модулировать разные внутриклеточные сигнальные пути, оказывает антиоксидантное, иммуномодулирующее, нейро- и гепатопротекторное и противовирусное действие [56]. А. С. С. Colpitts и соавт. [57] исследовали антивирусную активность этого соединения и его производных. В экспериментах были использованы псевдочастицы ВГС (HCVpp), полученные из клеточной культуры ВГС (HCVcc), а также клеточная линия гепатомы человека и первичные гепатоциты человека. Воздействие куркумина не влияло на репликацию РНК ВГС или его высвобождение из клеток. Однако совместная инкубация ВГС с куркумином значительно снижала проникновение в клетки всех генотипов возбудителя [58]. Уровни экспрессии рецепторов ВГС не менялись, а предварительная обработка вируса куркумином снижала инфекционность вируса без лизиса вирусных частиц. Полифенол влиял на вязкость мембран вируса, что приводило к нарушению процесса связывания вирусных частиц с поверхностью клеток. Как и полифенол из зелёного чая, куркумин ингибировал передачу вируса от клетки к клетке и был эффективен в сочетании с другими противовирусными средствами.

Однако положительному эффекту куркумина препятствует его низкая растворимость, проблемы с биодоступностью и низкий уровень поглощения клетками. Этого недостатка удаётся избежать за счёт включения куркумина в мицеллы, липосомы и наночастицы, что создаёт возможность для замедленного высвобождения соединения в поражённые клетки, улучшает его биодоступность, предотвращает деградацию или метаболизм и увеличивает терапевтический потенциал [59]. Применяют также биоусилители, такие как алкалоид пиперин, который ингибирует процесс глюкурононизации куркумина в кишечнике и печени, способствуя повышению его биодоступности в несколько раз [60].

S. A. Loutfy и соавт. [25] конъюгировали хитозан и куркумин в виде нанокompозита и оценивали его действие на процессы проникновения и репликации ВГС-4 в клетках гепатобластомы и проводили исследования *in silico*. Анализ *in silico* показал хорошие результаты: увеличение аффинности нанокompозита к ВГС-4а NS5В по сравнению с одним куркумином, что продемонстрировало его потенциальные возможности в воздействии на репликацию вируса. *In vitro* эти исследования показали, что нанокompозит инги-

бирует проникновение ВГС-4а на 94,5%, т. е. соединение блокирует проникновение вируса в клетки гепатомы, не влияя на сборку вируса или высвобождение вирионов. Авторы подтвердили данные других авторов, что куркумин воздействует на вязкость мембраны вируса, а не разрушает его. Что касается высвобождения куркумина, то было показано, что 50% куркумина высвобождалось в течение первых 11 мин, 34% — через 120 мин. Таким образом, общее высвобождение куркумина (84%) было получено через 2 ч. Далее наблюдалось относительно постоянное высвобождение куркумина в течение 4 ч.

H. Yusuf и соавт. [61] предложили новую липосомальную форму куркумина. Это соединение, инкапсулированное в липосомы, продлевает контакт со слизистой благодаря адгезивным свойствам, что увеличивает всасываемость препарата и его биодоступность при сублингвальном использовании. Это новая альтернативная лекарственная форма для повышения терапевтической эффективности куркумина против инфекции, вызванной ВГС.

Анализ докинга для прогнозирования взаимодействия куркумина с ВГС позволил установить сильное взаимодействие между куркумином и рецептором 4GAG, белком, участвующим в начальной стадии инфекции ВГС. Кроме того, сообщалось также о хорошем взаимодействии куркумина с 4EAW, NS5В вируса гепатита С, играющим важную роль в репликации возбудителя [62].

Компоненты куркумина с $\alpha\beta$ -ненасыщенными кетонными группами снижают вязкость и устойчивость липидной мембраны вируса гепатита С, что приводит к ингибированию прикрепления вируса и слияния с клетками. Соединение ингибирует проникновение всех генотипов ВГС в клетки в зависимости от дозы с IC_{50} около $8,46 \pm 1,27$ мкм [57, 62]. Куркумин может ингибировать репликацию РНК и экспрессию NS5А и NS5В ВГС в инфицированных клеточных линиях посредством подавления сигнальных путей PI3K-Акт и Акт-SREBP-1, а также индукции гемоксигеназы [63].

Другие растительные полифенолы проявляют своё ингибирующее действие по отношению к ВГС, используя иные механизмы. Так, силибинин А, силибинин В и их растворимые формы дигидрогенсукцинат и легалон (производное силибинина, коммерчески доступный препарат для внутривенного введения) — компоненты силимарина (экстракт расторопши пятнистой *Silybum marianum*) ингибировали активность РНК-зависимой РНК-полимеразы ВГС с IC_{50} 75–100 мкм. Силибинин А и силибинин В ингибировали также репликацию HCV генотипа 1b и репликацию штамма JFH1 HCV генотипа 2a в культуре клеток. Силибинин оказывал противовирусное действие против ВГС, блокируя клатрин-опосредованный эндоци-

тоз [64]. О влиянии силибинина на белок NS4B ВГС и, следовательно, на морфогенез сайтов репликации ВГС, что препятствует заражению гепатитом С, сообщают К. Esser-Nobis и соавт. [65]. Внутривенная монотерапия легалоном (469, 265 или 61,5 мг/кг) в течение 14 дней химерных мышей uPA-SCID с гуманизированной печенью, заражённых гепатитом С, сопровождалась двухфазным снижением уровня вирусемии. Этот эффект не был обусловлен снижением количества гепатоцитов человека. Введение легалона индуцировало экспрессию противовоспалительных и антипролиферативных генов, ингибировало экспрессию IL-8, никотамидин N-метилтрансферазы и остеопонтина, способствующих репликации ВГС [66]. Легалон предлагают рассматривать как эталонный препарат силимарина [67].

Таким образом, силимарин и его производные являются надёжными средствами против гепатита С [68]. Описанные в литературе разные механизмы противовирусного действия этих соединений могут объясняться методологическими недостатками исследований: разными условиями экспериментов, методами экстракции, различными модельными системами, гетерогенностью популяций больных, отсутствием стандартизованных препаратов и пр. Даже пероральный и внутривенный способы введения силимарина оказывают различное воздействие на жизненный цикл ВГС [69].

Полифенолы конкурируют с гепарансульфатом или фрагментами сиаловой кислоты за связывание вируса, что является доказательством того, что на основе описанных полифенолов могут со временем быть созданы не только БАДы к пище и продукты функционального питания, но и лекарственные препараты с оригинальным механизмом действия и противовирусной активностью широкого спектра.

Общим механизмом для многих РНК-вирусов, в том числе и ВГС, которые реплицируются в цитоплазме, является индукция окислительного стресса. Поскольку антиоксиданты, в том числе, полифенолы, защищают клетки от повреждений, вызванных активными формами кислорода (АФК), они представляют собой привлекательные молекулы для борьбы с инфекциями. Вопрос о полезности антиоксидантов при гепатите С пока ещё не решён окончательно, за исключением тех, положительное действие которых доказано, и они используются в клинике. Так, высокую оценку роли силимарина (силибинина) как антиоксиданта в патогенезе гепатита С дали S. Ahmed и соавт. [70]. Этот полифенол ингибирует образование и связывает некоторые виды радикалов, препятствует развитию перекисного окисления липидов мембран и увеличивает внутриклеточное содержание поглотителей [71].

В целом большинство исследователей считают, что антиоксиданты природного происхождения могут значительно улучшать состояние пациентов с гепатитом С, уменьшая окислительный и нитрозирующий стресс при повреждении печени, но обращают внимание на необходимость тестирования антиоксидантов до начала их применения у больных гепатитом С [71].

Полифенолы морских водорослей. Морские водоросли, как и наземные растения, являются продуцентами активных метаболитов — противовирусных соединений — полисахаридов, полифенолов, лектинов, пептидов и пр. [72], представляющих собой богатейший альтернативный ресурс синтетическим лекарственным средствам, поскольку эти соединения в большинстве случаев обладают низкой токсичностью, а некоторые нетоксичны вовсе в дозах, которые обладают широким спектром противовирусной активности и минимальными побочными явлениями. Кроме того, из-за химического разнообразия молекул и механизмов их действия они инактивируют вирусы и блокируют их действие, не вызывая резистентности или селекции этих микроорганизмов [73].

Подобно таннинам наземных растений в состав фенольных соединений из морских водорослей входят гидроксильные группы (–ОН), они преимущественно растворимы в воде, прочно прикреплены к белкам, полисахаридам и другим полимерам, способны хелатировать двухвалентные металлы, имеют большой диапазон масс (от 1 до 650 кДа и выше) и обладают широким спектром биологической активности, в том числе выраженными противовирусными свойствами [74]. Макро- и микроводоросли, а также цианобактерии накапливают полифенолы, в частности, флороглюцинол и его полимеры — флоротаннины, представляющие собой гетерогенную группу уникальных полифенольных соединений, различающихся по структуре и степени полимеризации и содержащихся только в бурых морских водорослях (до 25% от сухого веса) [75, 76]. Эти соединения состоят из мономерных звеньев флороглюцинола (1,3,5-гидроксибензола), из них получено более 700 природных вариаций, используемых в различных областях. Флоротаннины, состоят из 8 фенольных колец, и поэтому они являются более сильными антиоксидантами, чем ПФ наземных растений, поскольку существует положительная корреляция между антиоксидантной активностью полифенолов и количеством гидроксильных групп, присутствующих в структуре соединения [77].

Бромфенолы, фенольные кислоты и флавоноиды составляют наиболее значительную долю фенольных соединений, обнаруженных в красных и зелёных морских водорослях [78]. В последние годы были проведены интенсивные исследования противовирусной активности полифенольных со-

единений из макро- и микроводорослей. Сообщается, что вирусы, особенно оболочечные, очень чувствительны к полифенолам, которые связываются с белками вирусной оболочки, предотвращая взаимодействие патогена с клеткой-хозяином [78].

В литературе пока ещё мало работ, касающихся действия полифенолов морских водорослей против ВГС, однако достаточно много сведений относительно воздействия на другие оболочечные вирусы. Опираясь на эти материалы, а также на результаты имеющихся научных исследований, касающихся взаимодействия этих соединений с ВГС, можно полагать, что в дальнейшем будет обращено внимание и на этот аспект изучения полифенолов морских водорослей.

К-Ж. Chen и соавт. [79] исследовали экстракт из водоросли *Gracillaria tenuistipitata*, содержащий полифенол (98,94±2,43 мкг), флавоноид (22,59±1,08 мкг) и аскорбиновую кислоту (1,59±0,8 мкг) в 1 мг сухого экстракта и определили его действие на ВГС. Экстракт ингибировал репликацию РНК ВГС в зависимости от концентрации и с EC_{50} 300±0,3 мкг/мл. Даже при высоких концентрациях экстракта не было заметной цитотоксичности. В комбинации с интерфероном экстракт оказывал синергическое действие на ВГС, что свидетельствовало о возможности использования его в дальнейшем для комбинированной терапии ВГС-инфекции.

ВГС индуцировал значительную активацию NF-κB и COX-2. Обработка клеток экстрактом подавляла продукцию COX-2, опосредованную сигнальным путём NF-κB на транскрипционном уровне. Авторы пришли к выводу, что ингибирующий эффект экстракта на многочисленные провоспалительные генные продукты, индуцированные ВГС, частично опосредован сигнальным путём NF-κB. Но в связи с тем, что экстракт содержал не только полифенолы, но и другие активные компоненты, нельзя исключить участие в процессе и иных сигнальных путей. Таким образом, подобные экстракты из грациллирии могут быть полезны для профилактики и лечения хронического вирусного гепатита С путём одновременного ингибирования репликации вируса, воспаления и канцерогенеза.

Полифенолы из морских водорослей являются не только противовирусными, но и сильными противовоспалительными соединениями. Например, 8,8-диэколот из морской водоросли *Ectocarpus* ингибировал путём подавления экспрессии iNOS выработку оксида азота, ключевого медиатора воспаления, и простагландина E2 (PGE2) макрофагами, стимулированными липополисахаридом. Флоротаннин снижал выработку и экспрессию мРНК IL-6. Воздействие этого полифенола на макрофаги снижало трансактивацию NF-κB и ядерную транслокацию субъединицы

NF-κB p65 и подавляло индуцируемую липополисахаридами продукцию внутриклеточных АФК в макрофагах. Таким образом, противовоспалительное действие морских полифенолов связано с подавлением NO, PGE2 и IL-6 посредством негативной регуляции пути NF-κB и продукции АФК в макрофагах RAW264.7.

Н. Evans и соавт. [80] запатентовали композицию флоротаннинов с молекулярной массой (М. м.) примерно 1000–3000 г/моль для лечения и профилактики вирусных инфекций, обусловленных как безоболочечными, так и оболочечными вирусами, в том числе ВГС.

Полифенолы содержатся в высоких концентрациях в наземных и морских растениях, в связи с чем являются очень привлекательными соединениями в качестве основы для создания средств для профилактики вирусного гепатита, а также для использования в качестве средств сопровождения базисной терапии при остром и хроническом гепатите С. Особую ценность этим соединениям придаёт их мультивалентность (противовирусная, противовоспалительная, антиоксидантная и иммуномодулирующая активности). Полифенолы способны вмешиваться в разные этапы жизненного цикла ВГС, т. е. являются многоцелевыми препаратами. Большое значение имеет то, что полифенолы оказывают прямое действие на ВГС, блокируют первую стадию жизненного цикла вируса, предотвращают передачу возбудителя от клетки к клетке и не формируют устойчивости ВГС.

В настоящее время разрабатываются инновационные подходы к разработке противовирусных препаратов на основе полифенолов, включающие синтез этих соединений на основе компонентов природного происхождения и сочетания синтетических и натуральных компонентов [40]. Однако учёным предстоит пройти ещё долгий путь, пока полифенолы из водорослей найдут своё постоянное применение в качестве лекарственных средств у человека, поскольку предстоит столкнуться со многими трудностями. Важно решить вопрос с безопасными оптимальными дозировками, выбрать лучший способ введения в организм, так как этот фактор играет роль в обеспечении абсорбции и биодоступности, которую можно улучшить путём модификации путей доставки или введения. S. Li и соавт. [81] обращают внимание на то, что некоторые полифенолы могут иметь нежелательные побочные эффекты, например, генотоксичность или нарушение биосинтеза гормонов щитовидной железы. Кроме того, следует учитывать риски их применения при заболеваниях печени. Необходимо строго установить дозы, при которых можно избежать побочных эффектов. Очень важно проведение серьёзных клинических испытаний для оценки точного воздей-

ствия различных полифенолов на пациентов с гепатитом С, особенно таких соединений, которые проявили значительный положительный эффект в экспериментах на животных.

Полисахариды морских водорослей. К настоящему времени в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, а также в немногочисленных клинических работах доказаны противовирусные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антиоксидантные, гастро- и гепатопротекторные эффекты полисахаридов из различных видов водорослей, которые применяются в медицинских целях в качестве БАД к пище благодаря биосовместимости, слабой токсичности (чаще токсичность отсутствует вообще), а также способности действовать одновременно на многие патогенетические мишени при соматических и инфекционных заболеваниях [74, 82, 83].

Морские водоросли содержат как сульфатированные полисахариды (фукоиданы, каррагинаны, ульваны), так и полисахариды, в которых сульфатные группы отсутствуют (ламинараны). Биологическая активность полисахаридов морских макрофитов зависит от таких факторов, как молекулярная масса, степень сульфатирования, плотность заряда, структурные и конформационные характеристики [84, 85]. При этом одной из важнейших физико-химических характеристик макрофитных полисахаридов является их растворимость в воде [86]. Структуру полисахаридов можно модифицировать для получения синтетических производных с желаемыми характеристиками, что может значительно повышать их биологическую активность [83].

Известно, что в организме человека наиболее распространёнными гетерополисахаридами являются гликозаминогликаны — отрицательно заряженные длинные неразветвлённые полимерные полисахариды (ПС), состоящие из повторяющихся единиц — дисахаридов [4]. 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 гепаринсвязывающих молекул (факторы роста, хемокины). Миметики гликозаминогликанов, в том числе и гепарин/гепарансульфаты, связываясь с другими молекулами, обеспечивают широкий спектр биологических эффектов и модулируют влияние многих сигнальных молекул на клетку. Природными миметиками гепарансульфа-

тов являются СПС морских бурых, красных и зелёных макро- и микроводорослей, способные имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через ключевые рецепторы клеток и ферментов. Благодаря этому СПС обладают способностью связываться с различными рецепторами на поверхности клетки хозяина и вызывать многочисленные эффекты [74, 87].

Во многих исследованиях сообщается, что природные и модифицированные полисахариды могут подавлять различные вирусные инфекции [88]. Противовирусные механизмы морских полисахаридов включают две основные стратегии: а) ингибирование активности вируса и б) повышение показателей иммунного ответа хозяина на внедрение возбудителя. Полисахариды могут ингибировать вирусную инфекцию на любой из 6 стадий развития вируса [89]. В связи с этим использование полисахаридов водорослей при инфекции, вызванной ВГС, может быть перспективным. Общим свойством полисахаридов является способность ингибировать вирусную инфекцию путём воздействия на адсорбцию вирусов, связывая их, или блокируя рецепторы на клетках, что мешает прикреплению возбудителя. И то, и другое связано с взаимодействием полисахаридов с положительными зарядами оболочки вируса или поверхности клетки. В сульфатированных полисахаридах отрицательно заряженные сульфатные группы могут усиливать противовирусную активность. При этом степень сульфатирования коррелирует с антивирусной активностью.

Перспективным для дальнейшей разработки в качестве лекарственного препарата для терапии гепатита С является сульфатированный полисахарид бурых водорослей фукоидан. В настоящее время он производится многими фармацевтическими компаниями в качестве биологически активной добавки к пище. В эксперименте на культуре клеток Huh-7, инфицированных ВГС, было установлено, что фукоидан, полученный из водоросли *Cladophora ocellata* Tokita, добавленный в культуральную среду, дозозависимо ингибирует внутриклеточную репликацию генома ВГС *in vitro*. [90]. Эти же авторы в открытом неконтролируемом исследовании наблюдали за состоянием 15 пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени, связанным с ВГС, и гепатоцеллюлярной карциномой, которые в течение 12 мес. получали фукоидан в дозе 0,83 г/сут. Через 8–10 мес. лечения уровни РНК ВГС значительно снизились по сравнению с исходными показателями (исходный показатель — 380 МЕ/мл, через 10 мес. — 5 МЕ/мл). Снизились также показатели АЛТ в сыворотке крови. Однако эффект был временным. Через 12 мес. снова отмечался подъём этих показателей. Значительного клинического

улучшения не было, но не было и прогрессирувания процесса, а также других нежелательных явлений. В связи с этим авторы рекомендуют включать фукоидан в протокол лечения таких больных, так как он безопасен, но полезен для уменьшения вирусной нагрузки. Окончательные выводы относительно эффективности фукоидана у больных гепатитом С можно будет сделать при подборе более значительного числа пациентов и применения более корректной системы включения и исключения пациентов.

Н. В. Филонова [91] на клиническом материале (57 пациентов с хроническим гепатитом С) установила, что применение полисахаридов из бурых водорослей (БАД к пище — фуколам, состоящая из фукоидана и альгината) в комплексе с базисным лечением у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С оказывает иммуномодулирующее действие на показатели цитокинового статуса, гуморальные и клеточные факторы адаптивного и врождённого иммунитета, способствуя коррекции метаболической иммуносупрессии. Фуколам снижает воспалительный процесс в печени: нормализует биохимические и морфометрические показатели печени, а также восстанавливает баланс системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Уровень антивирусной активности полисахаридов зависит от вида водоросли. Так, исследование антивирусной активности СПС из 4 видов морских водорослей показало дозозависимое ингибирование экспрессии вирусных белков и РНК ВГС как в клетках, так и в культуральной жидкости. Наиболее высокую ингибирующую активность, не зависящую от генотипа вируса, показал СПС из водоросли *Laurencia obtusa* (82,36%), наименьшую (69,85%) — СПС из водоросли *Pterocladia capillacea* [92].

Сульфатированные полисахариды водорослей могут использоваться в качестве противовирусных препаратов по отдельности или в комбинации с клинически одобренными противовирусными лекарствами, которые могут улучшать состояние пациентов, в том числе, и с гепатитом С. В условиях отсутствия вакцин против этой болезни СПС могут оказывать не только противовирусное, но также противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, уменьшая тяжесть клинической картины и предотвращая или облегчая хроническое течение болезни.

Сульфатированные полисахариды имеют высокие молекулярные массы, что ограничивает возможность их применение в качестве лекарственных препаратов. Одним из подходов в направлении уменьшения размеров молекул СПС является их расщепление на более мелкие олигосахариды, которые проявляют такую же или даже более высокую биологическую активность.

СПС водорослей могут быть использованы как для профилактики, так и для лечения гепатита С. Под действием этих соединений ВГС может быть инактивирован до начала инфекции [92]. С другой стороны, СПС обладают высоким иммуномодулирующим потенциалом, что может помочь в лечении гепатита С путём удаления вируса из заражённых клеток с помощью системы иммунной защиты.

Полисахариды водорослей обладают рядом преимуществ перед другими противовирусными препаратами, такими как безопасность, низкие производственные затраты на их выделение, широкий спектр противовирусной активности, уникальный механизм действия и низкий риск формирования лекарственной устойчивости вируса. Они нетоксичны, биосовместимы и химически модифицируемы. Необходимо только расширение исследований в клинических условиях, чтобы доказать большую пользу СПС при гепатите С, тем более что в продаже существует достаточно много разрешённых к применению у человека БАД к пище, созданных на основе СПС водорослей, особенно это касается фукоидана.

Лектины гидробионтов. Лектины широко распространены в природе и могут быть получены из животных, растений, грибов и микроорганизмов [93]. Эти соединения обнаружены более чем у 300 видов гидробионтов, определено большинство их молекулярных структур, аминокислотных последовательностей и специфичности к углеводам [94, 95]. Богатыми источниками лектинов биомедицинской направленности являются морские водоросли и цианобактерии. Из морских водорослей (зелёных, бурых и особенно красных) выделен и охарактеризован ряд маннозоспецифичных лектинов, наиболее известными из которых являются гриффитсин, а из цианобактерий — циановирин-N (CV-N), микровирин (MVL), сцитовирин (SCV) и др.

Поскольку лектины водорослей представляют собой молекулы с низкой М. м., они могут быть менее антигенными при использовании в биологических моделях [96, 97]

Лектины водорослей и цианобактерий представляют собой мономерные или олигомерные белки, специфически и обратимо связывающиеся с углеводами, включая те, которые являются компонентами гликопротеинов вирусной оболочки. Ориентация углеводсвязывающего домена (CBD) лектина влияет на сродство белков к сахарам, главным образом, к олигосахаридам с высоким содержанием маннозы, и определяет их специфичность [98]. Лектины связываются не только с олигосахаридами, но и с моносахаридами, хотя и с меньшей аффинностью [99]. Каждая молекула лектина обычно содержит несколько сайтов для одновременного связывания с несколькими еди-

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

Связывающая способность лектинов усиливается за счёт мультивалентности. Они могут использоваться в качестве сильных ингибиторов проникновения вирусов как в профилактических целях, так, по-видимому, и в лечении вирусных инфекций [96].

Один из наиболее известных лектинов — гриффитсин (GRFT), выделенный из красной водоросли *Griffithsia* spp., состоит из одной полипептидной цепи из 122 аминокислот, содержащей три сайта N-гликозилирования — 46NLS, 72NIS и 105NGS. Лектин не проявляет митогенной активности для Т-клеток человека и в отличие от других лектинов не индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов в обработанных этим соединением клетках периферической крови человека. Проявляет незначительную токсичность для хозяина *in vitro* и *in vivo* [100]. Гриффитсин проявляет сильную противовирусную активность широкого спектра действия с EC_{50} в пикомолярном диапазоне, обладает низкой токсичностью для хозяина *in vitro* и *in vivo* и благоприятными субклиническими исходами [100]. Сильная противовирусная активность гриффитсина по отношению к оболочечным вирусам связана с уникальной структурной особенностью — образованием гомодимерного комплекса с тремя углеводсвязывающими доменами на каждом мономере, нацеленными на оболочку с высоким содержанием маннозы, присутствующие во многих патогенных оболочечных вирусах. Специфическое взаимодействие лектинов водорослей с гликанами-мишенями на оболочке вирусов подавляет вирусную инфекцию. Противовирусная активность GRFT по отношению к ВГС заключается в способности взаимодействовать с гликанами, присутствующими в белках оболочки вируса, гетеродимерах E1-E2, тем самым предотвращая прикрепление вируса к его рецептору CD81. Использование этого лектина, является перспективной терапевтической стратегией при вирусных инфекциях, в том числе, при гепатите С.

В условиях *in vivo* на химерных мышках uPA+/-SCID (uPA — активатор плазминогена урокиназного типа), в печени которых содержатся первичные гепатоциты человека, GRFT (ежедневное подкожное введение по 5 мг/кг) снижал риск заражения животных ВГС. У обработанных животных с подтверждённым инфекционным процессом наблюдалась значительная задержка в кинетике вирусной инфекции. Таким образом, GRFT может предотвращать инфекцию ВГС *in vitro* и смягчать течение инфекции *in vivo*.

У инфицированных вирусом гепатита С пациентов, перенёвших трансплантацию печени, почти

всегда наблюдается быстрое повторное заражение их нового печёночного трансплантата. Современные методы лечения не предотвращают повторное заражение трансплантата. Кроме того, в этом случае наблюдается ускоренное прогрессирование болезни. P. Meuleman и соавт. [101] показали, что предварительная инкубация HCVpp и HCVcc с гриффитсином предотвращает инфицирование клеток гепатомы Huh-7, поскольку GRFT препятствует прямой передаче вируса гепатита С от клетки к клетке. Лектин действует на ранней стадии жизненного цикла вируса, вмешиваясь независимо от генотипа образом во взаимодействие между белками вирусной оболочки и вирусным рецептором CD81. Лечение гриффитсином хронически инфицированных пациентов с ВГС, перенёвших трансплантацию печени, может быть подходящей стратегией для предотвращения инфицирования аллотрансплантата печени. На здоровых мышках GRFT проявлял умеренную токсичность [101].

GRFT действует исключительно на фазу проникновения вируса. В то время как часовая предварительная инкубация вирусных частиц с GRFT эффективно ингибировала вирусную инфекцию ВГС, добавление лектина через 4 ч после заражения было неэффективным. Кроме того, предварительная обработка клеток Huh-7 GRFT не оказывала влияния на инфекционность ВГС, т. е. противовирусная (ВГС) активность лектина обусловлена прямым взаимодействием с вирусными частицами, а не с клетками — мишенями.

Несколько перспективных лектинов получено из цианобактерий. Так, циановирин-N (М. м. — 11 кДа) выделен из культуры пресноводной цианобактерии *Nostoc ellipsosporum*. Обладает высокой стабильностью и широким спектром противовирусной активности по отношению к оболочечным вирусам, в связи с чем представляет большой интерес в качестве профилактического противовирусного средства. Делались попытки получения рекомбинантного CV-N, при этом гены, участвующие в продукции лектина, экспрессировались в бактериях-хозяевах и в трансгенных растениях.

Лектины CV-N и MVL ингибируют проникновение ВГС, блокируя взаимодействие между E2 и рецептором CD81, присутствующим в мембране клетки-хозяина. CV-N связывается с гликанами с высоким содержанием маннозы (Ман-8 и Ман-9) в белке E2, который является частью вирусной частицы, оказывая своё ингибирующее дозозависимое действие при наномолярных концентрациях.

Достаточно давно было установлено, что циановирин-N (CV-N) обладает сильной противовирусной активностью по отношению к ВГС и нацелен на белки E1 и E2 [102]. Позже была описана умеренная противовирусная (ВГС) активность гриффитсина [101]. Y. Takebe и соавт. [103] провели исследо-

вание с целью определить могут ли специфические лектины с высоким содержанием маннозы — сциговирин (SVN) и GRFT, не имеющие структурного сходства ни между собой, ни с CV-N проявлять активность против ВГС. Оба лектина показали ингибирующую активность по отношению к ВГС с EC_{50} 0,4 нМ. При этом на культуре клеток Huh 7.5.1, инфицированных ВГС JFH-1, GRFT продемонстрировал высокий индекс селективности *in vitro* (SI — 84000); индекс селективности SVN составил >1400. GRFT был также низкотоксичным (CC_{50} =34 мкМ). Для получения более достоверных результатов авторы использовали дополнительные ВГС-химеры, включающие белки E1 и E2 из штамма J6 HCV 2a и штамма THNVV 1b. Все три штамма были чувствительны как к GRFT, так и к SVN. Они ингибировали все взятые в эксперимент вирусы, но не оказывали влияния на их проникновение в клетки. Действие лектинов на оба геноварианта авторы объясняют их нацеливанием на высокоманнозные олигосахариды E1 или E2, которые являются общими для обоих генотипов.

Как было установлено Y-Q. Min и соавт. [104] в системе «ВГС-Huh 7.5» как мономерные, так и рекомбинантно сконструированные олигомерные формы микровирина (MVN) были активны против ВГС. LUMS1, рекомбинантный лектин, состоящий из двух идентичных доменов с двумя сайтами связывания, специфически ингибировал ВГС-инфекцию. Он, кроме того, оказывал незначительное цитотоксическое действие на РВМС, линию клеток гепатомы человека Huh 7.5 и линию клеток рака печени человека HepG2.

Интересные материалы по формированию устойчивости HCV к углеводсвязывающим лектинам опубликованы L. Izquierdo и соавт. [105]. Авторы культивировали вирус гепатита С в течение более 8 нед. в растворах с повышающейся концентрацией различных лектинов, в том числе CVN, после чего секвенировали геном выделенных штаммов и идентифицировали мутации резистентности в гликопротеинах оболочки E1E2. Было установлено, что устойчивость HCV к лектинам не передаётся напрямую мутациями в генах белка оболочки E1E2, а, по-видимому, может возникать посредством косвенного механизма, включающего мутацию в других вирусных белках, которые в дальнейшем необходимо дифференцировать. Приведённые выше материалы показывают, что лектины цианобактерий могут быть очень эффективными компонентами терапии гепатита С в качестве ингибиторов проникновения возбудителя, которые можно и необходимо совершенствовать в направлении уменьшения токсичности, иммуногенности, повышения их антиинфекционных свойств и способов доставки. Однако нерешённых вопросов ещё очень много.

Чтобы избежать неприятных побочных эффектов лектинов в настоящее время разработан метод получения модифицированных лектинов, называемых лектибелами (лектибоди). Гликопротеины оболочки HCV E1/E2 сильно гликозилированы высокой долей гликанов с большим содержанием маннозы (HMGs), которые служат защитой от нейтрализующих антител и способствуют взаимодействию с рецепторами входа в клетку: до 5 сайтов на E1 и до 11 сайтов на E2 [106].

Слияние лектина и кристаллизующегося фермента антитела (Fc) иммуноглобулина G (IgG) приводит к образованию молекулы, которая может действовать как антитело, нацеленное на углеводы [93]. Лектибелы могут связываться с поверхностными гликопротеинами через их лектины, нейтрализовать вирусы или клетки, инфицированные вирусами, и выполнять Fc-опосредованные эффекторные функции антител, которые включают комплементзависимую цитотоксичность (CDC), антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз (ADCP) [107].

В число вирусов-мишеней CVN-Fc входит ВГС. CVN-Fc, как лектибоди, обладает интенсивной ингибирующей активностью в отношении оболочечных вирусов, предотвращая прикрепление вируса и проникновение в клетку-мишень и привлекает защитные клетки хозяина в очаг инфекции [93].

Большой интерес представляют исследования M. Dent и соавт. [107], E. V. LeBlanc и соавт. [108] и O. Carola [109]. Авторы получили лектибоди Avaren-Fc на основе лектина из растения *Nicotiana benthamiana* и Fc-фрагмента IgG. Гуманизированным химерным мышам (с трансплантированными клетками печени человека) одновременно с заражением ВГС 1a генотипа вводили AV-Fc (25 мг/кг) или AV-Fc-lec. У животных, получавших AV-Fc-lec, наблюдался высокий уровень РНК ВГС в сыворотке крови с 7-го дня после заражения и до конца эксперимента (35 дней). У животных, которым вводили как 8, так и 11 доз AV-Fc РНК ВГС не обнаруживалась, т. е. трансплантаты печени были защищены от заражения. Мыши хорошо перенесли терапию AV-Fc, клетки печени, по данным гистологических исследований, не претерпевали никаких изменений. Такая терапия предотвращает возникновение рецидивов после трансплантации печени у пациентов с терминальной стадией гепатита С.

Механизм нейтрализации ВГС, вероятно, заключается в данном случае в связывании высокоманнозных гликанов (HMGs) с димером белка оболочки E1/E2, которые блокируют их взаимодействие с рецепторами клетки-хозяина и проникновение вируса. При этом AV-Fc ингибировал генотипы ВГС со средним IC_{50} более чем в 100 раз

ниже, чем у мономерного лектина. Это указывает на то, что поливалентное распознавание НМГС на поверхности вируса, вызванное димеризацией лектина посредством слияния с Fc, приводит к более высокой степени ингибирования проникновения.

AV-Fc эффективно нейтрализует вирус гепатита С всех генотипов [107]. Под действием AV-Fc, приготовленном в гистидиновом буфере, у животных не менялись масса тела, а также уровень в крови альбумина и АЛТ. Таким образом, препарат хорошо переносился мышами с ослабленным иммунитетом, которым были трансплантированы клетки печени человека. Кроме того, AV-Fc обладает способностью нейтрализовать как ВИЧ, так и ВГС, т. е. может служить эффективным средством для защиты групп высокого риска (медицинские работники, потребители инъекционных наркотиков).

Имеют ли лектины перспективу широкого применения в медицине? Безусловно, но только в тех областях, где они имеют явное преимущество над другими веществами. Наиболее эффективным является их применение для распознавания углеводных рецепторов на макромолекулах и клетках.

Лектины являются чрезвычайно перспективными противовирусными средствами с большим потенциалом для распознавания, профилактики и терапии вирусных инфекций в целом и вирусного гепатита С, в частности. Например, при вирусных инфекциях лектины возможно будут использовать для очищения крови от вирусов. Однако существует пока ещё много рисков, связанных с их применением. Они включают размеры их молекул, непродолжительную стабильность в организме, для некоторых лектинов — цитотоксичность и митогенность, а также уязвимость по отношению к протеолитическим ферментам. Однако с развитием науки манипуляции с генами позволят получать более безопасные производные этих ценных белков, таких как, например, лектибелы, которые могут не только нейтрализовать вирус и ингибировать его проникновение в клетку-хозяина через специфические рецепторы клеточной поверхности, но и индуцировать выведение вируса или инфицированных клеток. Однако пока ещё этот вопрос мало разработан и требует дальнейших глубоких исследований. Проблема использования лектинов в клинической практике связана с фармакологическими препятствиями введения чужеродного белка в организм человека. Пока противовирусные лектины используются в клинике только в качестве бактерицидов против ЗППП путём введения через слизистую оболочку. Возможно их наружное применение в виде капель, полосканий, мазей, спреев, свечей.

Заключение

Основной целью терапии хронического гепатита С является элиминация возбудителя из организма после окончания курса терапии. Чаще всего для лечения этой болезни применяют интерфероны и рибавирин, реже — противовирусные препараты нового поколения. К сожалению, примерно у 10–20% пациентов лекарственные препараты могут вызывать побочные эффекты (супрессия костного мозга, гриппоподобные симптомы, психические и аутоиммунные расстройства, гемолитическая анемия), и в связи с этим необходимо прекращение лечения. У 20–30% больных требуется коррекция дозы препаратов. Такая ситуация требует разработки новых, менее реактогенных, но эффективных средств антивирусной терапии.

В последние годы учёными проводится активный поиск мало-, или вообще нетоксичных противовирусных средств среди биологически активных метаболитов из наземной и морской флоры. В настоящем обзоре представлены литературные материалы последнего десятилетия, свидетельствующие о том, что растительные полифенолы, полисахариды и лектины являются богатейшей и перспективной основой для будущих профилактических и лечебных средств против гепатита С. Эти соединения, благодаря их поливалентному действию, можно будет включать в курс лечения пациентов с гепатитом С для снижения рабочей дозы химиопрепаратов, усиления врождённого и адаптивного иммунитета, коррекции последствий окислительного стресса и уменьшения интенсивности системного воспаления. Многие из этих соединений уже представлены в аптечной сети в качестве БАД к пище (фукоидан, куркумин и пр.) и лекарственных препаратов (легалон).

Однако необходимо учитывать тот факт, что к настоящему времени ещё мало клинических доказательств эффективности и безопасности описанных выше природных соединений, хотя в экспериментах, как представлено выше, получены весьма обнадеживающие результаты. Эти вещества не вызывают привыкания, формирования устойчивости ВГС, неонкогенны, немутагенны, относительно дёшево их получение. В связи с этим авторы настоящего обзора выражают надежду, что российские учёные при мультидисциплинарном подходе к решению проблемы внесут свой вклад в разработку новых противовирусных средств с доказанной клинической эффективностью из объектов наземной и морской флоры для профилактики и лечения ВГС, что сделает терапию этой тяжёлой вирусной болезни более доступной и безопасной и позволит значительно улучшить качество жизни пациентов.

Литература/References

1. Yang J., Qi J.-L., Wang X.-X. et al. The burden of hepatitis C virus in the world, China, India and the United States from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2023; 11: 1041201. doi: 10.3389/fpubh.2023.1041201.
2. Львов Д. К. Вирусный гепатит С — «ласковый убийца». Российский гастроэнтерологический журнал. 1995; 1: 4–6. [Lvov D. K. Virusnyy gepatit S — «laskovyy ubijtsa». Rossijskij Gastroenterologicheskij Zhurnal. 1995; 1: 4–6. (in Russian)]
3. Kayesh M.E.H., Kohara M., Tsukiyama-Kohara K. Toll-like receptor response to hepatitis C virus infection: a recent overview. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (10): 5475. doi: 10.3390/ijms23105475.
4. Roy A., Roy M., Gacem A. et al. Role of bioactive compounds in the treatment of hepatitis: a review. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1051751. doi: 10.3389/fphar.2022.1051751.
5. Медицинская вирусология. Д. К. Львов (ред.). М.: МИА. 2008; 655. [Meditsinskaya virusologiya. D. K. Lvov (red.). Moscow: MIA. 2008; 655. (in Russian)]
6. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Д. К. Львов (ред.). М.: МИА. 2013; 1200. [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. D. K. Lvov (red.). Moscow: MIA. 2013; 1200. (in Russian)]
7. Дзимова А.А., Ганченко Р.А., Трифонова Г.Ф., Эсауленко Э. В. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV-инфекции. Гепатология и гастроэнтерология. 2020; 4 (2): 165–170. [Dzيمova A. A., Ganchenko R. A., Trifonova G. F., Esaulenko E. V. Khronicheskij gepatit S v Rossijskoj Federatsii posle nachala programmy eliminatsii HCV-infektsii. Gepatologiya i Gastroenterologiya. 2020; 4 (2): 165–170. (in Russian)]
8. Кудрявцева Е.Н., Корабельникова М.И., Богомолов П.О. и др. Структура генотипов/подтипов вируса гепатита С у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в Московской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 15 (2): 11–18. [Kudryavtseva E. N., Korabel'nikova M. I., Bogomolov P. O. i dr. Struktura genotipov/podtipov virusa gepatita S u vzroslykh patsientov s khronicheskim gepatitom S v Moskovskoj oblasti. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2016; 15 (2): 11–18. (in Russian)]
9. Мескина Е.Р., Галкина Л.А., Целипанова Е.Е., Одинаева Н.Д. Каскад медицинской помощи детям с инфекций, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022; 99 (5): 525–539. [Meskina E. R., Galkina L. A., Tselipanova E. E., Odinaeva N. D. Kaskad meditsinskoj pomoshchi detyam s infektsij, vyzvannoj virusom gepatita S, v Moskovskoj oblasti. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. 2022; 99 (5): 525–539. (in Russian)]
10. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В. и др. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. Вопросы вирусологии. 2013; 1: 36–40. [Samokhvalov E. I., Nikolaeva L. I., Al'khovskij S. V. i dr. Chastota vstrechaemosti otdel'nykh subtipov virusa gepatita S v Moskovskom regione. Voprosy virusologii. 2013; 1: 36–40. (in Russian)]
11. Keikha M., Eslami M., Yousefi B. et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease*. 2020; 31 (3): 235–240. doi: 10.1007/s13337-020-00592-0.
12. Бюллетень Всемирной Организации здравоохранения. Гепатит С. 24.06.2022. [Byulleten' Vsemirnoj Organizatsii zdravookhraneniya. Gepatit S. 24.06.2022. (in Russian)]
13. Mathur P., Kottitil S., Wilson E. Use of ribavirin for hepatitis C treatment in the modern direct-acting antiviral era. *J Clin Transl Hepatol*. 2018; 6 (4): 1–7; doi: 10.14218/JCTH.2018.00007.
14. Дерябин П. Г. Гепатит С: современное состояние и перспективы. Вопросы вирусологии. 2012; S1: 91–103. [Deryabin P. G. Gepatit S: sovremennoe sostoyaniye i perspektivy. Voprosy Virusologii. 2012; S1: 91–103. (in Russian)]
15. Choudhury P., Sahuc M.-E., Rouille Y. et al. Theaflavins, polyphenols of black tea, inhibit entry of hepatitis C virus in cell culture. *PLoS ONE*. 2018; 13 (11): e0198226. doi: 10.1371/journal.pone.0198226.
16. Nafisi S., Roy S., Gish R. et al. Defining the possibilities: is short duration treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with sofosbuvir-containing regimens likely to be as effective as current regimens? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14 (1): 41–56. doi: 10.1586/14787210.2016.1114883.
17. Ghosh S., Sarkar T., Pati S. et al. Novel bioactive compounds from marine sources as a tool for functional food development. *Front Mar Sci*. 2022; Sec. Marine Biotechnology and Bioproducts. 2022; 9: 2022. doi: <https://doi.org/10.3389/fmars.2022.832957>.
18. Kaihatsu K., Yamabe M., Ebara Y. Antiviral mechanism of action of epigallocatechin-3-O-gallate and its fatty acid esters. *Molecules*. 2018; 23 (10): 2475. doi: 10.3390/molecules23102475.
19. Niepmann M., Gerresheim G. K. Hepatitis C virus translation regulation. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (7): 2328. doi: 10.3390/ijms21072328.
20. Иванов А.В., Кузякина А.О., Кочетков С.Н. Молекулярная биология вируса гепатита С. Успехи биологической химии. 2005; 45: 37–86. [Ivanov A. V., Kuzyakina A. O., Kochetkov S. N. Molekulyarnaya biologiya virusa gepatita S. Uspekhi Biologicheskoy Khimii. 2005; 45: 37–86. (in Russian)]
21. Alazard-Dany N., Denolly S., Boson B., Cosset F. L. Overview of HCV life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets. *Viruses*. 2019; 11: 30. doi: 10.3390/v11010030.
22. Butt F., Shahid M., Hassan M. et al. A review on hepatitis C virus: role of viral and host-cellular factors in replication and existing therapeutic strategies. *Egypt Liver Journal*. 2022; 12: 71. doi: 10.1186/s43066-022-00232-w.
23. Tabata K., Neufeldt C. J., Bartenschlager R. Hepatitis C virus replication. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020; 10 (3): a037093. doi: 10.1101/cshperspect.a037093.
24. Tremblai N., Young P.A., Lamarre D. HCV NS3/4A protease inhibitors and the road to effective direct-acting antiviral therapies. *Hepatitis C Virus*. 2016; 257–285.
25. Loutfy S.A., Elberry M. H., Farroh K. Y. et al. Antiviral activity of chitosan nanoparticles encapsulating curcumin against hepatitis C virus genotype 4a in human hepatoma cell lines. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 2699–2715. doi: 10.2147/IJN.s241702.
26. Fatima K., Mathew S., Suhail M. et al. Docking studies of Pakistani HCV NS3 helicase: a possible antiviral drug target. *PLoS ONE*. 2014; 9 (9): e106339. doi: 10.1371/journal.pone.0106339.
27. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Сариева Д.М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С. Архив внутренней медицины. 2015; 6: 50–56. [Tkachenko L. I., Maleev V. V., Sariyeva D. M. Narusheniye lipidnogo obmena u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom S. Arkhiv Vnutrennej Meditsiny. 2015; 6: 50–56. (in Russian)]
28. Cheng J.J., Li J. R., Huang M. H. et al. CD36 is a co-receptor for hepatitis C virus E1 protein attachment. *Sci Rep*. 2016; 6:21808. doi: 10.1038/srep21808.
29. Elgretli W., Chen T., Kronfli N., Sebastiani G. Hepatitis C virus-lipid interplay: pathogenesis and clinical impact. *Biomedicines*. 2023; 11 (2): 271. doi: 10.3390/biomedicines11020271.
30. Allander T., Fors X., Emerson S. U., Purcell R. H., Bukh J. Hepatitis C virus envelope protein E2 binds to CD81 of tamarins. *Virology*. 2000; 277 (2): 358–67. doi: 10.1006/viro.2000.0617.
31. Lapa D., Garbuglia A. R., Capobianchi M. R., Del Porto P. Hepatitis C virus genetic variability, human immune response, and genome polymorphisms: which is the interplay? *Cells*. 2019; 8 (4): 305. doi: 10.3390/cells8040305.
32. Ploss A., Kapoor A. Animal models of hepatitis C virus infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020; 10 (5): a036970. doi: 10.1101/cshperspect.a036970.
33. Billerbeck E., Wolfsberg R., Fahnøe U., Xiao J. W., Quirk C., Luna J. M., Cullen J. M., Hartlage A. S., Chiriboga L., Ghoshal K., Lipkin W. L., Bukh J., Scheel T. K. H., Kapoor A., Rice C. M. Mouse models of acute and chronic hepatitis C virus infection. *Science*. 2017; 357 (6347): 204–208. doi: 10.1126/science.aal1962.
34. Wakita T. Cell culture systems of HCV using JFH-1 and other strains. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019; 9 (11): a036806. doi: 10.1101/cshperspect.a036806.
35. Montenegro-Landivar M.F., Tapia-Quiros P., Vecino X. et al. Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: an review. *Science of the Total Environment*. 2021; 801: 149719. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.149719.
36. Giovannazzo G., Gerardi C., Uberti-Foppa C., Lopalco L. Can natural polyphenols help in reducing cytokine storm in COVID-19 patients? *Molecules*. 2020; 25: 5888. doi: 10.3390/molecules25245888.
37. Swallah M.S., Fu H., Sun H. et al. The impact of polyphenol on general nutrient metabolism in the monogastric gastrointestinal tract. *J Food Qualit*. 2020; 2020: 1–12. doi: 10.1155/2020/5952834.
38. Lewandowska U., Szewczyk K., Hrabec E. et al. Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. *J Agric Food Chem*. 2013; 61 (50): 12183–12199. doi: 10.1021/jf404439b.
39. Zhang Y., Yu W., Zhang L. et al. The interaction of polyphenols and the gut microbiota in neurodegenerative diseases. *Nutrients*. 2022; 14 (24): 5373. doi: 10.3390/nu14245373.
40. Chojnacka K., Skrzypczak D., Izidorczyk G. et al. Antiviral properties of polyphenols from plants. *Foods*. 2021; 10 (10): 2277. doi: 10.3390/foods10102277.
41. Кролевец А.А., Мячикова Н.И., Думачева Е.В. и др. Наноструктурированные экстракты зелёного чая и их свойства. Научный результат. Технология бизнеса и сервиса. 2018; 4 (1). [Krolevets A. A., Myachikova N. I., Dumacheva E. V. i dr. Nanostrukturnyye ekstrakty zelenogo chaya i ikh svoystva. Nauchnyy rezul'tat. Tekhnologiya Biznesa i Servisa. 2018; 4 (1). (in Russian)]
42. Xu J., Xu Z., Zheng W. A review of the antiviral role of green tea catechins. *Molecules*. 2017; 22: 1337. doi: 10.3390/molecules22081337.
43. Chow H.-H. S., Cai Y., Hakim I. A. et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenol E in healthy individuals. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 3312–3319.
44. Chen C., Qiu H., Gong J. et al. (–)-Epigallocatechin-3-gallate inhibits the replication cycle of hepatitis C virus. *Arch Virol*. 2012; 157: 1301–1312. doi: 10.1007/s00705-012-1304-0.
45. Ciesek S., Hahn T., Colpitts C. et al. The green tea polyphenol. Epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry. *Hepatology*. 2011; 54 (6): 1947–1955; doi: 10.1002/hep.24610.
46. Calland N., Albecka A., Belouard S. et al. (–)-Epigallocatechin-3-gallate is a new inhibitor of hepatitis C virus entry. *Hepatology*. 2012; 55: 720–729. doi: 10.1002/hep.24803.

47. Mekky R.Y., El-Ekiaby N. M., Hamza M. T. et al. Mir-194 is a hepatocyte gate keeper hindering HCV entry through targeting CD81 receptor. *J Infect.* 2015; 70 (1): 78–87. doi: 10.1016/j.jinf.2014.08.013.
48. Lin Y-T, Wu Y-H, Tseng C-K. et al. Green tea phenolic epicatechins inhibit hepatitis C virus replication via cyclooxygenase-2 and attenuate virus-induced inflammation. *PLoS ONE* 2013; 8 (1): e54466. doi: 10.1371/journal.pone.0054466.
49. Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н. Выделение и изучение проантоцианидов коры кедр *Pinus sibirica*. Химия растительного сырья. 2022; 4: 99–105. doi: <https://doi.org/10.14258/jcrpr.20220411490>. [Levdanskij V.A., Levdanskij A.V., Kuznetsov B.N. Vydelenie i izuchenie proantotsianidov kory kedra *Pinus sibirica*. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2022; 4: 99–105. doi: <https://doi.org/10.14258/jcrpr.20220411490>.
50. Calland N., Sahuc M-E., Belouzard S. et al. Polyphenols inhibit hepatitis C virus entry by a new mechanism of action. *J Virol.* 2015; 89 (19): 10053–10063. doi: 10.1128/JVI.01473-15.
51. Shimizu J.F., Lima C. S., Pereira C. M. et al. Flavonoids from *Pterogyne nitens* inhibit hepatitis C virus entry. *Sci Rep.* 2017; 7: 16127. doi: 10.1038/s41598-017-16336-y.
52. Rojas A., Del Campo J., Clement S. et al. Effect of Quercetin on hepatitis C virus life cycle: from viral to host targets. *Sci Rep.* 2016; 6: 31777. doi: 10.1038/srep31777.
53. Vachmetov L., Gal-Tanamy M., Shapira A. et al. Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity. *J Viral Hepat.* 2012; 19 (2): e81–88. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01507.x.
54. Bhattacharya D., Ansari I. H., Hamatake R. et al. Pharmacological disruption of hepatitis C NS5A protein intra- and intermolecular conformations. *J Gen Virol.* 2014; 95 (Pt 2): 363–372. doi: 10.1099/vir.0.054569-0.
55. Lu N.T., Crespi C. M., Liu N.M. et al. A phase I dose escalation study demonstrates quercetin safety and explores potential for bioflavonoid antivirals in patients with chronic hepatitis C. *Phytother Res.* 2016; 30 (1): 160–168. doi: 10.1002/ptr.5518.
56. Костюк В.А. Биологическая активность куркумина и перспективы его фармакологического использования. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022; 20 (2): 144–151. doi: <http://journal-grsmu.by/index.php/ois/article/view/2775>. [Kostjuk V.A. Biologicheskaya aktivnost' kurkumina i perspektivy ego farmakologicheskogo ispol'zovaniya. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2022; 20 (2): 144–151. doi: <http://journal-grsmu.by/index.php/ois/article/view/2775>. (in Russian)]
57. Colpitts A.C.C., Schang L. M., Rachmawaty H. et al. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut.* 2014; 63 (7): 1137–1149. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304299.
58. Ferreira L.L.C., Abreu M. P., Costa C. B. et al. Curcumin and its analogs as a therapeutic strategy in infections caused by RNA genome viruses. *Food Environ Virol.* 2022; 14: 120–137. doi: 10.1007/s12560-022-09514-3.
59. Deljoo S., Rabiee N., Rabiee M. Curcumin-hybrid nanoparticles in drug delivery system (review). *Asian J Nanosci Mat.* 2019; 2 (1): 66–91. doi: <https://doi.org/10.26655/ajnanomat.2019.1.5>.
60. Соловьева Н.Л., Сокуренок М.С., Зырянов О.А. Биодоступность куркумина и методы её повышения (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3: 46–53. [Solov'eva N.L., Sokurenko M.S., Zyryanov O.A. Biodostupnost' kurkumina i metody ee povysheniya (obzor). *Razrabotka i Registratsiya Lekarstvennykh Sredstv*. 2018; 3: 46–53. (in Russian)]
61. Yusuf H., Novitasari E. K.D.D., Purnami N. L.W. et al. Formulation design and cell cytotoxicity of curcumin-loaded liposomal solid gels for anti-hepatitis C virus. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2022; 3336837. doi: 10.1155/2022/3336837. eCollection 2022.
62. Wahyuni T.S., Permatasari A., Widiandani T. et al. Antiviral activities of curcuma genus against hepatitis C virus. *NPC. Nat Product Communications.* 2018; 13 (2): 1579–1582.
63. Naseri S., Darroudi M., Aryan E. et al. The antiviral effects of curcumin nanomicelles on the attachment and entry of hepatitis C virus. *Iran J Virol.* 2017; 11: 29–35.
64. Blaising J., Levy P.L., Gondeau C. et al. Silibinin inhibits hepatitis C virus entry into hepatocytes by hindering clathrin-dependent trafficking. *Cell Microbiol.* 2013; 15 (11): 1866–1882. doi: 10.1111/cmi.12155.
65. Esser-Nobis K., Romero-Brev I., Ganten T.M. et al. Analysis of hepatitis C virus resistance to silibinin *in vitro* and *in vivo* points to a novel mechanism involving nonstructural protein 4B. *Hepatology.* 2013; 57 (3): 953–963. doi: 10.1002/hep.26260.
66. DebRoy S., Hiraga N., Itamura M. et al. Hepatitis C virus dynamics and cellular gene expression in uPA-SCID chimeric mice with humanized livers during intravenous silibinin monotherapy. *J Viral Hepat.* 2016; 23: 708–717; doi: 10.1111/jvh.12551.
67. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко Ю.А. и др. Препараты стандартизированного силимарина. Механизмы действия и перспективы клинического применения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 7: 73–85. [Kazjulin A.N., Shestakov V.A., Goncharenko Yu.A. i dr. Preparaty standartizirovannogo silimarina. *Mekhanizmy dejstviya i perspektivy klinicheskogo primeneniya*. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 7: 73–85. (in Russian)]
68. Liu C-H., Jasse A., Hsu H-Y, Lin L-T. Antiviral activities of silymarin and derivatives. *Molecules.* 2019; 24 (8): 1552. doi: 10.3390/molecules24081552.
69. Wagoner J., Negash A., Kane O. J. et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 1912–1921. doi: 10.1002/hep.23587.
70. Ahmed S., Ullah N., Jalil N.A.C. et al. Effect of silymarin as an adjunct therapy in combination with sofosbuvir and ribavirin in hepatitis C patients: a miniature clinical trial. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 9199190. doi: 10.1155/2022/9199190.
71. Lozano-Sepulveda S., Rincon-Sanches A.R., Rivas-Estilla A.M. Antioxidants benefits in hepatitis C infection in the new DAAs era. *Ann Hepatol.* 2019; 18 (3): 410–415. doi: 10.1016/j.aohp.2019.04.004.
72. Gheda S.F., El-Adawi H. I., El-Deeb N. M. Antiviral profile of brown and red seaweed polysaccharides against hepatitis C virus. *Iran J Pharm Res.* 2016; 15 (3): 483–491.
73. Hamed L., Ozogul E., Ozogul Y., Regenstein J. M. Marine bioactive compounds and their health benefits: a review. *Comprehensive reviews in Food Science and Food Safety.* 2015; 14 (4): 446–465. doi: 10.1111/1541-4337.12136.
74. Besednova N.N., Andryukov B. G., Zaporozhets T. S. et al. Antiviral effects of polyphenols from marine algae. *Biomedicines.* 2021; 9 (2): 200. doi: 10.3390/biomedicines9020200.
75. Heffernan N., Smyth T. J., Soler-Villa A. et al. Phenolic content and antioxidant activity of fractions obtained from selected Irish microalgae species (*Laminaria digitata*, *Fucus serratus*, *Gracillaria gracilis* and *Codium fragile*). *J Appl Phycol.* 2014; 27: 519–530; doi: 10.1007/s10811-014-0291-9.
76. Имбс Т.И., Звягинцева Т.Н. Флоротаннины — полифенольные метаболиты бурьих водорослей. Биология моря. 2018; 44: 217–227. doi: <https://doi.org/10.1134/SO134347518040010>. [Imbs T. I., Zvyagintseva T. N. Florotanniny — polifenol'nye metabolity burykh vodoroslej. *Biologiya morya*. 2018; 44: 217–227. doi: <https://doi.org/10.1134/SO134347518040010>. (in Russian)]
77. Li A-N., Li S., Zhang Y.J. et al. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients.* 2014; 6: 6020–6047. doi: 10.3390/nu6126020.
78. Cotas J., Leandro A, Monteiro P et al. Seaweed phenolics: from extraction to application. *Mar Drugs.* 2020; 18 (8): 384. doi: 10.3390/md18080384.
79. Chen K-J., Tseng C-K., Chang F-R. et al. Aqueous extract of the edible *Gracillaria tenuistipitata* inhibits hepatitis C viral replication via cyclooxygenase-2 suppression and reduces virus-induced inflammation. *PLoS ONE.* 2013; 8 (2): e57704; doi: 10.1371/journal.pone.0057704.
80. Evans H., Plummer C., Luck M. et al. Anti-viral composition. *Patent WO 2020/115489 A1.* 11.06.2020.
81. Li S., Tan H. Y., Wang N. et al. The potential and action mechanism of polyphenols in the treatment of liver diseases. *Therapeutic Potential of Natural Antioxidants.* 2018; article ID 8394818. doi: 10.1155/2018/8394818.
82. Fitton J.H., Stringer D. N., Park A. Y., Karpiniec S. S. Therapies from fucoidan: new developments. *Mar Drugs.* 2019; 17 (10): 571. doi: 10.3390/md17100571.
83. Wassie T, Niu K, Xie C. et al. Extraction techniques, biological activities and health benefits of marine algae *Enteromorpha prolifera* polysaccharide. *Front Nutr.* 2021; 8: 747928. doi: 10.3389/fnut.2021.747928.
84. Zheng L-X., Liu Y, Tang S. et al. Preparation methods, biological activities, and potential applications of marine algae oligosaccharides: a review. *Food Science and Human Wellness.* 2023; 12 (2): 359–370. doi: 10.1016/j.fshw.2022.07.038.
85. Martins A., Alves C., Silva J. et al. Sulfated polysaccharides from macroalgae — a simple roadmap for chemical characterization. *Polymers.* 2023; 15 (2): 399. doi: 10.3390/polym15020399.
86. Shi F, Liu Z, Liu Y et al. Comparison of physicochemical characteristics and macrophage immunostimulatory activities of polysaccharides from *Chlamys farreri*. *Mar Drugs.* 2020; 18 (8): 429. doi: 10.3390/md18080429.
87. Claus-Desbonnet H., Nikly E., Nalbantova V. et al. Polysaccharides and their derivatives as potential antiviral molecules. *Viruses.* 2022; 14 (2): 426. doi: 10.3390/v14020426.
88. Panggabean J.A., Adiguna S. P., Rahmawati S. et al. Antiviral activities of algal-based sulfated polysaccharides. *Molecules.* 2022; 27 (4): 1178. doi: 10.3390/molecules27041178.
89. Bai R.G., Tuwikene R. Potential antiviral properties of industrially important marine algal polysaccharides and their significance in fighting a future viral pandemic. *Viruses.* 2021; 13 (9): 1817. doi: 10.3390/v13091817.
90. Mori N., Nakasone K., Tomomori K., Ishikawa C. Beneficial effects of fucoidan in patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (18): 2225–2230. doi: 10.3748/wjg.v18.i18.2225.
91. Филонова Н.В., Запорожец Т.С., Ермолицкая С.А. и др. Влияние фукоидана из *Fucus evanesces* на показатели цитокинового статуса у пациентов с хроническим гепатитом С. Цитокины и воспаление. 2011; 10 (4): 105–110. [Filonova N. V., Zaporozhets T. S., Ermolitskaya S. A. i dr. Vliyaniye fukoidana iz *Fucus evanesces* na pokazateli tsitokinovogo statusa u patientsov s khronicheskim gepatitom S. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2011; 10 (4): 105–110. (in Russian)]
92. Ueno M., Nogawa M., Siddiqui R. et al. Acidic polysaccharides isolated from marine algae inhibit the early step of viral infection. *Int J Biol Macromol.* 2019; 124: 282–290. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.152.
93. Nabi-Afjadi M., Heydari M., Zalpoor H. et al. Lectins and lectinobodies: potential promising antiviral agents. *Cell Mol Biol Lett.* 2022; 27: 37. doi: 10.1186/s11658-022-00338-4.

94. Черников О.В., Молчанова В. И., Чикаловец И. В. и др. Лектины морских гидробионтов (обзор). Биохимия. 2013; 78 (7): 977–989. [Chernikov O. V., Molchanova V. I., Chikalovets I. V. et al. Lectins of marine hydrobionts (review). Biokhimiya. 2013; 78 (7): 977–989. (in Russian)]
95. Cheung R.C.F., Wong J. H., Pan W. et al. Marine lectins and their medicinal application. Appl Microbiol Biotechnol. 2015; 99: 3755–3773. doi: 10.1007/s00253-015-6518.
96. Mitchell C.A., Ramessar K., Keefe B. R. Antiviral lectins: selective inhibitors of viral entry. Antiviral Res. 2017; 142: 37–54. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.007.
97. Singh R.S., Thakur S. R., Bansal P. Algal lectins biomolecules for biomedical research. Crit Rev Microbiol. 2015; 41 (1): 77–88. doi: 10.3109/1040841X.2013.798780.
98. Mazur-Marzec H., Ceglowska M., Konkel R., Pyrc K. Antiviral cyanometabolites — a review. Biomolecules. 2021; 11 (3): 474. doi: 10.3390/biom11030474.
99. Romero J.A.F., Paglini M. G., Priano C. et al. Algal and cyanobacterial lectins and their antimicrobial properties. Mar Drugs. 2021; 19 (12): 687. doi: 10.3390/md19120687.
100. Lusvardi S., Bewley C. A. Griffitsin: an antiviral lectin with outstanding therapeutic potential. Viruses. 2016; 8 (10): 296. doi: 10.3390/v8100296.
101. Meuleman P., Albecka A., Belouard S. et al. Griffitsin has antiviral activity against hepatitis C virus. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (11): doi: 10.1128/AAC.00633-11.
102. Helle F., Wychowski C., Vu-Dac N. et al. Cyanovirin-N inhibits hepatitis C virus entry by binding to envelope protein glycans. J Biol Chem. 2006; 281: 25177–25183. doi: 10.1074/jbc.M602431200.
103. Takebe Y., Saucedo C. J., Lund G. et al. Antiviral lectins from red and blue-green algae show potent *in vitro* and *in vivo* activity against hepatitis C virus. PLoS ONE. 2013; 8 (5): e64449. doi: 10.1371/journal.pone0064449.
104. Min Y.-Q., Duan X.-C., Zhou Y.-D. et al. Effects of microvirin monomers and oligomers on hepatitis C virus. Biosci Rep. 2017; 37: BSR20170015. doi: 10.1042/BSR20170015.
105. Izquierdo L., Oliveira C., Fournier C. et al. Hepatitis C virus resistance to carbohydrate-binding agents. PLoS ONE. 2016; 11 (2): e0149064/doi: 10.1371/journal.pone.1149064.
106. Lavie M., H., Hanouille X., Dubuisson J. Glycan shielding and modulation of hepatitis C virus neutralizing antibodies. Front Immunol. 2018; 9: 910; doi: 10.3389/fimmu.2018.00910.
107. Dent M., Hamorsky K., Dubuisson J. et al. Safety and efficacy of avaren-Fc lectibody targeting HCV high-mannose glycans in a human liver chimeric mouse model. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2020; 11: 185–198. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.08.009.
108. LeBlanc E. V., Kim Y., Capicciotti C. J., Colpitts C. C. Hepatitis C virus glycan-dependent interactions and the potential for novel preventative strategies. Pathogens. 2021; 10 (6): 685. doi: 10.3390/pathogens10060685.
109. Carola O. Effect of avaren-Fc lectibody on HCV in a human liver chimeric mouse model. J Drug Abuse. 2022; 8: 117. <https://www.primescholars.com/drug-abuse.html>.

Информация об авторах

Беседнова Наталья Николаевна — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2760-9778

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории респираторных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8879-8496. eLIBRARY SPIN-код: 90045. Scopus Author ID: 7003627907. WoS ID: Y-9425-2018

Ермакова Светлана Павловна — д. х. н., руководитель лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5905-2046

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

Галкина Ирина Вячеславовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7000-5833. eLIBRARY SPIN-код: 7224-0756. Sopus Author ID: 7003393038.

Федянина Людмила Николаевна — д. м. н., Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9849-8358. Researcher ID: AAG-4121-2019. eLIBRARY SPIN-код: 9803-6837. Scopus Author ID: 24481010600

Омельченко Руслан В. — врач-эпидемиолог, Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

Щелканов Михаил Юрьевич — д. б. н., директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0001-8610-7623. Researcher ID: L-6164-2016. Scopus Author ID: 7004251692. eLIBRARY SPIN-код: 5736-7230

About the authors

Natalia N. Besednova — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2760-9778

Tatyana S. Zaporozhets — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher at the Laboratory of Respiratory Infections, G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8879-8496. eLIBRARY SPIN: 90045 Scopus Author ID: 7003627907 WoS ID: Y-9425-2018

Svetlana P. Ermakova — D. Sc. in Chemistry, Head of the Laboratory of Enzyme Chemistry, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5905-2046

Tatyana A. Kuznetsova — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher of the Laboratory of Immunobiological Preparations, G. P. Somov Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

Irina V. Galkina — Ph.D. in Medicine, School of Medicine and Life Sciences of Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-7000-5833. eLIBRARY SPIN: 7224-0756. Scopus Author ID: 7003393038.

Ljudmila N. Fedyanina — D.Sc. in Medicine, School of Medicine and Life Sciences of Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9849-8358. ResearcherID: AAG-4121-2019. eLIBRARY SPIN: 9803-6837. Scopus Author ID: 24481010600.

Omelchenko Ruslan V. — Epidemiologist, Center for Hygiene and Epidemiology in Primorsky Region, Vladivostok, Russia

Mikhail Yu. Shchelkanov — D. Sc. in Biology, Director of the G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8610-7623. Researcher ID: L-6164-2016. Scopus Author ID: 7004251692 eLIBRARY SPIN: 5736-7230