

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ГИДРОБИОНТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

УДК 615.276 : 577.112.3 : 593.95
DOI: 10.17816/RCF1514-13

© **А.Е. Кательникова**^{1,2}, **В.Г. Макаров**², **В.В. Воробьева**³, **О.Н. Пожарицкая**²,
А.Н. Шиков^{1,2}, **П.Д. Шабанов**⁴

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 26.01.2017

Принята к печати 03.03.2017

Ключевые слова:

морские гидробионты; морские ежи; респираторные вирусные инфекции; противовирусная, противовоспалительная, антиоксидантная активность пептидов и полисахаридов из морских ежей.

Резюме

В обзоре представлены сведения о возможности использования биологически активных соединений, в частности пептидов и полисахаридов, из морских гидробионтов в качестве потен-

циальных источников лекарственных препаратов. Показана их способность воздействовать на основные звенья патогенеза острых респираторных вирусных инфекций. Так, пептиды и гликопептиды оказывают противовоспалительное действие за счет ингибирования циклооксигеназы и ингибирования фосфорилирования MAP-киназы p38, антиоксидантное, иммунокорректирующее, противовирусное и антибактериальное действия. Обсуждаются перспективы получения новых лекарственных препаратов на основе гликопептидов из морских ежей для лечения инфекций респираторного тракта и их осложнений.

PROGRESS IN USING THE DRUGS BASED ON HYDROBIONTS IN TREATMENT OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND THEIR COMPLICATIONS

© **A.E. Katelnikova**^{1,2}, **V.G. Makarov**², **V.V. Vorobieva**³, **O.N. Pozharitskaya**²,
A.N. Shikov^{1,2}, **P.D. Shabanov**⁴

¹Mechnikov Northwest State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Institute of Pharmacy, Saint Petersburg, Russia;

³Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2017;15(1):3-13

Received: 26.01.2017

Accepted: 03.03.2017

◆ **Keywords:** sea hydrobionts; sea urchins; respiratory viral infections; antiviral; anti-inflammatory; antioxidant activity of peptides and polysaccharides from sea urchins.

◆ **Abstract.** The data of possibilities to use biologically active compounds, peptides and polysaccharides in particular, from sea urchins as potent sources of drugs are represented in the article. Their ability to act on the main

chains of pathogenesis of the respiratory viral infections has been shown. So peptides and polysaccharides possess anti-inflammatory action due to inhibition of cyclooxygenase and inhibition of MAP kinase p38 phosphorylation, as well as antioxidant, immune correcting, antiviral and antibacterial effects. The progress in searching new drugs based on glycopeptides from sea urchins for treatment of respiratory tract infections and their complications are discussed.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАВ — биологически активные вещества (biologically active substances)

ССБР — синдром системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome)

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких (chronic obstructive pulmonary disease)

ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2 (cyclooxygenase-2)

LPS — липополисахарид (lipopolysaccharide)

МАРК — митоген-активированная протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase)

MIC — минимальная ингибирующая концентрация (minimum inhibiting concentration)

MRSA — метициллинрезистентные штаммы стафилококка (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

Neu5Ac — N-ацетилнейраминная кислота (N-acetylneuraminic acid)

PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular pattern)

TLR — толл-рецепторы (Toll-like Receptors)

ВВЕДЕНИЕ

Одну из наиболее актуальных проблем современной медицины создают острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей, большую часть которых (около 90 %) составляют грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [56], вызываемые вирусами парагриппа, адено-, рино-, рео- и РС-вирусами, а также вирусно-бактериальными, вирусно-микоплазменными ассоциациями [43]. Экономические потери в Российской Федерации из-за гриппа и ОРВИ составляют 86 % от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями, что сопоставимо с ущербом от травматизма, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [45].

В структуре патогенеза вирусных респираторных инфекций выделяют четыре последовательно развивающиеся фазы вне зависимости от вида вируса [33, 56]. Это фаза внедрения и репродукции возбудителя вначале в эпителиальных клетках респираторного тракта, а затем — в кровяном русле. Наряду с поражением вирусом эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов, наблюдается реакция со стороны альвеолоцитов и макрофагов [29, 53], что обусловлено наличием специфических рецепторов на поверхности вышеназванных клеток. Вирусный гемагглютинин связывается с концевыми остатками сиаловой или N-ацетилнейраминной кислоты (Neu5Ac) в составе полисахаридных цепочек ганглиозидов и гликопротеинов [52, 60, 69]. Фаза развития токсических или токсико-аллергических реакций, сопровождаемая повышением проницаемости капилляров и формированием микроциркуляторных нарушений, завершается органной локализацией воспалительного процесса в соответствии с тропностью вируса к той или иной ткани. В дальнейшем возможны несколько

исходов заболевания, обусловленных тяжестью процесса, иммунокомпетентностью больного и эффективностью лечения. Это либо выздоровление, либо бактериальное осложнение или смерть.

Большое значение для клинических проявлений заболевания играет активность факторов специфической и неспецифической защиты. При адекватности защитных реакций происходит быстрая инактивация возбудителя и его элиминация из организма, что клинически сопровождается скудной симптоматикой заболевания [23, 55, 71]. В противном случае продукты взаимодействия вируса с иммунными и другими клетками хозяина, а также нарастающее количество возбудителя обуславливают развитие тяжелых форм болезни с формированием осложнений, вплоть до смертельно опасной острой дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома [45, 55].

Формирующийся в течение первых четырех суток от момента внедрения возбудителя воспалительный ответ представлен фагоцитозом, осуществляемым клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, в частности макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, моноцитами [18, 34, 56]. Активированные моноциты инициируют продукцию хемокинов, участвующих в индукции нейтрофилов и макрофагов, тем самым увеличивая зону мононуклеарной инфильтрации. Это связано с тем, что макрофаги сами выделяют хемоаттрактанты, привлекающие в очаг новые клетки, в частности лейкотриены типа C_4 и D_4 , простагландины группы E. К выделяемым хемоаттрактантам относятся такие фракции комплемента, как C_2 , C_4 – C_6 , из которых комплекс C_5 , C_6 , C_7 обладает очень высокой биологической активностью [56].

В ходе развития воспалительного процесса в ответ на внедрение вируса в ряде клеток мононуклеарно-макрофагальной системы со временем увеличивается число нейтрофилов с усиленной фагоцитарной активностью. Рост поглотительной активности нейтрофилов сопровождается перестройкой метаболизма в сторону увеличения ионной проницаемости клеточной мембраны, усиления окисления глюкозы и возрастания потребления кислорода, гиперпродукции свободных радикалов, в том числе генерацией супероксид-анион-радикала O_2^- , галогенов, H_2O_2 [15, 54, 65].

Повышение кислородзависимого метаболизма, являясь адаптивной реакцией, тем не менее приводит к накоплению свободных радикалов, особенно генерации супероксид-анион-радикала O_2^- , обладающих повреждающим действием на ткани, в том числе и на сами фагоциты [56].

Свободные радикалы усиливают процессы перекисного окисления липидов, протеолипидов, белков клеточных структур и даже нуклеиновых кислот, что вызывает деструкцию липидного слоя клеточных мембран эпителия верхних отделов респираторного тракта и сурфактантного слоя легких, матричных и барьерных свойств внутриклеточных мембран [33, 56].

На фоне изменения метаболизма клеток активируется система протеолиза во всех тканях и в первую очередь в легочной ткани. В случае нарушения ее работы в сторону увеличения активности в организме начинают образовываться повышенные концентрации активных форм кислорода и окиси азота. Взаимосвязанность этих процессов в сочетании со сниженной барьерной функцией клеточной мембраны — причина генерализации вирусной инфекции, так как вирионы свободно могут перемещаться в эпителии бронхов и альвеол [33].

Следующим по времени процессом идет значительный выброс иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), ранее индуцированный активацией мононуклеарно-макрофагальной системы [18, 34, 50]. Наибольшее значение в реализации стресс-реакции играют цитокин типа IL-1 β , что связано с его влиянием на активацию нейроэндокринной системы, увеличение продукции простагландинов, синтез острофазовых белков, центр терморегуляции [65]. При недостаточном образовании антагонистов провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13) развивается цитокиновый шторм, который запускает синдром системной воспалительной реакции (ССБР) [18, 33, 56]. В большинстве случаев развитие ССБР с формированием синдрома полиорганной недостаточности характерно для новых вариантов пандемических вирусов.

В настоящее время достигнут определенный прогресс в понимании роли толл-рецепторов (TLR) в распознавании микробных и вирусных компонентов и защите организма от инфекции (рис. 1). Структурный анализ некоторых TLR прояснил механизмы распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), а также многих сигнальных молекул, участвующих в активации ядерного фактора NF- κ B [56]. Некоторые исследования показали, что активация сигнального пути TLR-3 приводит к стимуляции врожденного и приобретенного иммунного ответов [37]. Данный молекулярный механизм опосредуется

через митоген-активируемые протеинкиназы и поступление сигналов от эндолизосомального TLR-3 при посредстве адаптер-подобного белка TRIF [37].

Активация толл-рецепторов является важным шагом в инициации воспалительного ответа в ответ на многочисленные инфекционные патогены. Третий подтип толл-рецепторов (TLR-3) млекопитающих представляет собой образец рецептора, который распознает двухцепочечную (DS) РНК, а также синтетические РНК [62]. Активация TLR-3 эндогенными лигандами мРНК индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, что позволяет предположить, что агонисты TLR-3 участвуют в модуляции исхода инфекционного заболевания [62]. Исходя из этих данных, долгосрочная активация TLR-3 в естественных условиях может способствовать обострениям хронического воспалительного процесса, а фармакологическое подавление толл-рецепторов — уменьшать воспаление [66].

Организм борется с инфекцией путем запуска иммунного ответа по гуморальному или клеточному типу в зависимости от лимфоцитов и участия клонов Т-лимфоцитов первого или второго типа. Разница в данных иммунологических ответах определяется классом запускаемых цитокинов. В целом функция Т-клеток имеет определяющее значение в разрешении респираторной вирусной инфекции, так как Т-клеточный ответ может привести к значительному повреждению тканей [19]. Так, у мышей с дефицитом Т-клеток, зараженных вирусом гриппа, на фоне повышенного вирусного титра и отсроченной летальности проявления симптомов легочной патологии были ниже, чем в контроле [19].

В то же время при чрезмерной активности иммунологического ответа в сочетании с гиперактивностью окислительно-метаболических процессов выделяемые продукты обмена отрицательно влияют не только на органы дыхательной системы, но и на весь организм в целом, приводя к тяжелым формам заболевания и осложнениям [7, 31, 33]. Однако степень

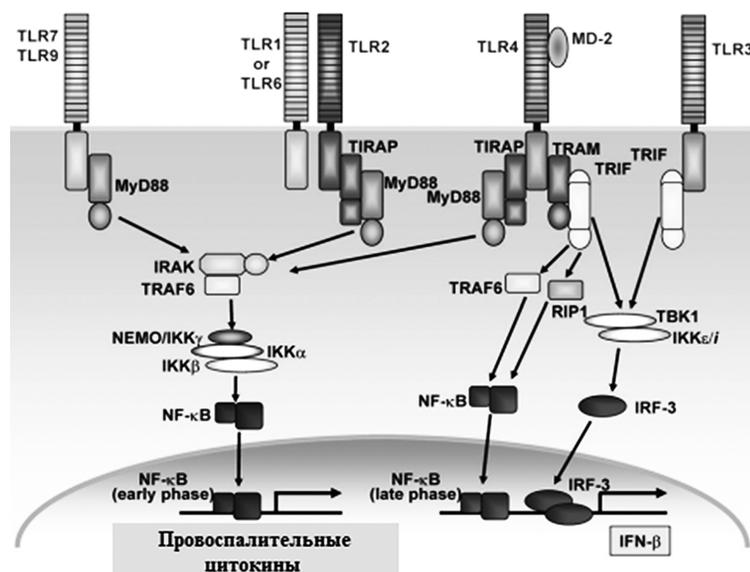


Рис. 1. Проведение внутриклеточного сигнала через TLR [64]. Представлены MyD88-зависимый и MyD88-независимый сигнальные пути: TLR — толл-рецепторы; NF- κ B — ядерный фактор κ B; early phase — начальная фаза; late phase — поздняя фаза; IFN- β — интерферон-бета; IRF-3 — регуляторный фактор интерферона 3; TBK1 — треонин-протеинкиназа; IKK — киназа ферментного комплекса; RIP1 — рецептор-взаимодействующий белок; TRAF6 — фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; IRAK — IL-1 receptor associated kinase; TRAM, TRIF, TIRAP — адаптер-подобные белки; MyD88 — myeloid differentiation primary response protein 88; MD-2 — миелоидный дифференцировочный белок-2

тяжести патологического процесса обусловлена не только состоянием иммунной системы организма, но и генетическим разнообразием вирусов с широким спектром их фенотипов и значительной изменчивостью [26, 58, 59], а также исходной бактериальной флорой бронхолегочного тракта [12, 48, 59].

Патогенез поствирусных, в частности постгриппозных, осложнений может быть связан как с активизацией бактериальной сапрофитной аутофлоры, так и с инфицированием патогенными бактериями (*Str. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *Haemophilus influenzae*), что приводит к развитию пневмоний [48]. Вероятность инфицирования также обусловлена скоростью расщепления сиаловых кислот на поверхности эпителиальных клеток, облегчающих доступ бактерий к толл-рецепторам [38], агрессивностью пневмококкового поверхностного белка А или стафилококкового MSCRAMMs (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules), позволяющих прикрепиться бактериям к вновь синтезированным рецепторам или к матрице коллагена и фибрина, ответственных за репаративные процессы слизистой дыхательного тракта.

Вирусные инфекции респираторного тракта, и грипп в частности, считаются инфекциями с трудно предсказуемым течением, быстро развивающимися осложнениями не только в силу разнообразия вирусов, но и в связи с низкой эффективностью терапии известными противовирусными препаратами [28]. Сообразуясь с этими обстоятельствами, в прошедший пандемический период активизировались исследования лекарственных препаратов с противовирусной активностью, а также препаратов, способных адекватно воздействовать на основные звенья патогенеза ОРВИ [28]. При этом большое количество научно-исследовательских работ направлено на выделение биологически активных веществ (БАВ) из морских организмов [6].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДОВ ИЗ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ

Поскольку морская среда обитания является агрессивной, морские организмы вынуждены продуцировать вещества с огромным спектром биологической активности. В связи с этим гидробионты являются источником биологически активных соединений [41], химическая структура которых значительно отличается от структуры лекарственных веществ, полученных из наземных растений и животных. При этом часто вещества морского происхождения оказывают существенно больший эффект, чем известные биологически активные соединения из растений и животных суши [13, 36]. Выделенные из морских гидробионтов циклические и линейные пептиды могут проявлять мощные антиоксидантные, антимикробные, цитотоксические, противовоспалительные свойства; выступать в роли специфических блокаторов ионных каналов.

Показано, что пептиды, полученные из гидролизатов белков морских организмов, например мидий, морского угря, микроводорослей, морских ежей, выступают в качестве потенциальных антиоксидантов [30, 40, 72, 74, 76]. Антиоксидантная активность биологически активных пептидов связана с наличием в их составе гидрофобных аминокислот, некоторых ароматических аминокислот и гистидина. Желатиновые пептиды богаты гидрофобными аминокислотами, и обилие этих аминокислот способствует их высокой эмульгирующей активности. Причем морские желатиновые пептиды обладают более выраженными антиоксидантными свойствами, чем пептиды, полученные из других белков, из-за высокого процента содержания глицина и пролина [42].

Антимикробные пептиды гидробионтов рассматриваются в настоящее время в качестве ведущих факторов системы их врожденного иммунитета, представляющей собой первое звено защиты от патогенов [39]. Среди выделенных из морских организмов пептидов [24] найдено 35 новых соединений с антимикробной активностью. Сцифоидная медуза *Aurelia aurita* содержит антимикробный пептид аурелин (мол. масса 4297 Да), состоящий из 22 аминокислот и подавляющий рост и размножение некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий [39, 47].

Выделенный из морского окуня *Epinephelus coioides* пептид эпинесидин-1, содержащий 21 аминокислоту, в дозе 500 мг на среднюю массу животного статистически значимо повышал уровень иммуноглобулина G1 и интерлейкина IL-10 в экспериментах на мышах, усиливая реализуемый через Т-лимфоциты — хелперы 2-го типа (Th2) ассоциированный иммунный ответ на инфекцию, вызванную *Pseudomonas aeruginosa* [32].

Пептид хризопсин-1 из красного пагра *Chrysophrys major* проявляет широкоспектральную противомикробную, а также противовоспалительную активность путем ингибирования макрофагов TNF-α в клеточной линии RAW264 [10]. Иммуномодулирующая активность присуща антимикробному пептиду паразину I, полученному из гистона H2A слизи кожи сома [70]. Циклический тетрапептид аспертеррестид А, источником которого являются морские грибы *Aspergillus terreus*, оказался способным подавлять вирусы гриппа штаммов A/WSN/33 (H1N1) и A/Hong Kong/8/68(H3N2) [20].

Циклические и линейные пептиды, выделенные из туникат (оболочников), обладают противоопухолевым, противовирусным и иммунодепрессивным действием; дидемнины А и В подавляют активность вирусов герпеса, парагриппа, тропической лихорадки и др. [8].

Согласно недавним исследованиям *in vitro* пептиды из гидробионтов за счет индукции апоптоза способны ингибировать патологическую пролиферацию клеток бронхов различного калибра [2, 25]. Этот эффект может быть полезным для лечения последствий вирусных инфекций, поскольку по завершении острой стадии гриппа под влиянием IL-1β

увеличивается синтез коллагена и коллагеназы и на фоне регенерации эпителия дыхательных путей возможна метаплазия клеток с формированием хронических очагов разрастания [65]. Эти разрастания нарушают нормальный газообмен, провоцируя развитие хронического воспаления с присоединением суперинфекции и дыхательной недостаточности [75]. Цикломарин А, полученный из морского актиномицета и состоящий из трех общих и четырех редких аминокислот, обладает мощным противовоспалительным и антипролиферативным действием, сопоставимым с эффектами гидрокортизона. Например, на модели отека уха у мыши, индуцированного форболовым эфиром, данное новое соединение снижало местный отек при стандартной тестируемой дозе 50 мкг/ухо на 92 % по сравнению с контролем. Индометацин в той же дозе уменьшал отек на 72 %. Что еще более важно, введение животным цикломарина внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг уменьшало местный отек на 45 % [16]. Большой интерес представляет тинростим — пептид из оптических ганглиев промысловых видов кальмаров, который является агонистом рецепторов клеток врожденного и адаптивного иммунитета и обладает выраженным ранозаживляющим, нейротропным и противовоспалительным действием [4].

Противовоспалительную активность пептидов связывают с ингибированием фосфорилирования MAP-киназы p38. По данным ряда исследований, MAP-киназа p38 играет ключевую роль в развитии воспаления: во-первых, она фосфорилирует и таким образом активирует многие факторы транскрипции, в числе которых ядерный фактор κB (NF-κB), ATF-2 и ELK-1; во-вторых, p38 обеспечивает посттранскрипционную регуляцию синтеза ряда белков воспаления [14, 17].

Особый интерес представляет изучение комплекса биологически активных веществ из морских ежей, поскольку в них содержится широкий набор пептидов. К примеру, водный экстракт гонад морских ежей *Heliocidaris erythrogramma* в дозе 50 мг/кг проявлял противовоспалительное действие на модели адьювантного артрита у крыс, снижая отек лапы на 55 % по сравнению с контрольной группой. Тот же экстракт в концентрации 0,5 мг/мл ингибировал активность циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) более чем на 45 %, что превосходило в 1,4 раза ингибирующую активность индометацина в той же концентрации [57]. Хлороформные и метаноловые экстракты, полученные из кишечника и гонад морских ежей *Tripneustes gratilla*, проявляют высокую антибактериальную активность в отношении *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Shigella sonnei* и *P. aeruginosa*, которую определяли методом диффузии в агар-агар с последующей оценкой зоны угнетения роста тест-микроба [1].

Пептид CEN1 HC, выделенный из зеленого морского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis* и состоящий из 30 аминокислотных последовательностей, в сочетании с противовоспалительным действием

уменьшал количество бактерий *S. aureus* и метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA) на двух моделях инфицированных ран *in vitro* на крысах и *in vivo* с использованием свиной кожи. В эксперименте *in vivo* в коже делали биопсийные отверстия, затем раневые участки засеивали золотистым стафилококком и через 4 ч после обработки оценивали количество бактерий. Экспозиция с пептидом CEN1 HC при концентрациях 0,5 и 2 мг/мл снижала количество бактерий более чем на 90 % по сравнению с плацебо. На модели *in vitro* пептид в тех же концентрациях проявлял антибактериальную активность не только в отношении MRSA, но и *P. aeruginosa*, причем резистентность у данных бактерий к пептиду не вырабатывалась [5].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ

В литературе описана противовирусная активность полисахаридов из гидробионтов. Так, фукоиданы (сульфатированные полисахариды) из гидробионтов обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим, противовирусным и антибактериальным действием. Фукоидан усиливает пробиотические эффекты молочнокислых бактерий. В эксперименте *in vivo* с использованием клеток патч Пейера и клеток селезенки фукоидан повышал синтез ИФН-γ в ответ на инфицирование штаммом *Tetragenococcus halophilus* KK221 благодаря увеличению образования интерлейкина IL-12 и неспецифической активации синтеза интерферонов [27]. По некоторым данным, фукоидан усиливает антиген-презентирующую активность макрофагов, тем самым индуцируя цитотоксическую активность CD8⁺Т-лимфоцитов или активность клеток естественных киллеров (NK), что в итоге приводит к активации противоинфекционного и противоопухолевого ответов [21].

Противовирусную активность сульфатированного фукана связывают с конкурентным лиганд-рецепторным взаимодействием с гликопротеинами вирусов (гН/гЛ/гО), что препятствует слиянию клеточной и вирусной мембран, ингибированию адсорбции и последующей репликации вирусов в клетках [3]. Было установлено, что антигриппозная активность данного полисахарида связана с количеством сульфатированных групп и максимально проявляется в том случае, когда содержание сульфатированных групп не менее 13 % [9].

Активация врожденного иммунитета, опосредованная толл-рецепторами, является важным шагом в развитии приобретенного иммунитета [44]. С организмом человека бактерии взаимодействуют через толл-рецепторы, тем самым индуцируя выработку цитокинов и хемокинов. Стало известно, что секреция рецептор-ассоциированной киназы (IL-12p40) дендритными клетками мышей в ответ на *Lactobacillus plantarum* (типа NCIMB8826) зави-

села от передачи сигналов определенными толл-рецепторами (TLR2 и TLR9) [51]. Фукоидан усиливал фагоцитоз макрофагов через активацию сигнального пути эндосомальных толл-рецепторов, особенно 9-го типа, что приводило к усилению рецептор-ассоциированной киназы (IL-12) и активации клеток лимфоцитов-хелперов 1-го типа (Th1) (рис. 2). Сульфатированные фукоиданы также обладают противовоспалительным действием, обусловленным связыванием с L- (CD62L) и P-селектинами (CD62P) [68], что вызывает снижение выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) [46] и приводит к ингибированию миграции лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эозинофилов к сайту воспаления [67].

ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЕ ПЕПТИДЫ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Современные данные свидетельствуют, что гликозилирование пептидов играет важную роль в развитии неспецифического и адаптивного иммунного ответов, воспалительной реакции. В частности, показано, что гликопротеины способны стимулировать CD4⁺T-клетки к синтезу рецепторассоциированных киназ (IL-2 и IL-4), что в свою очередь способствует образованию клона плазматических клеток, продуцирующих антитела [73]. Например, гликозилирование пептидов желатина из кожи рыб приводило к статистически значимому повышению их антиоксидантной и антимикробной активности по сравнению с нативными пептидами [22].

Гликозилированный пептид (GFPH) из отхода переработки камбалы дозозависимо подавлял LPS-индуцированную выработку оксида азота и простагландина PGE₂, экспрессию индуцибельной синтетазы оксида азота и ЦОГ-2 в экспериментах *in vitro* на клеточной линии RAW 264.7. Методом иммуноферментного анализа было установлено, что пептид GFPH значительно снижал синтез провоспалитель-

ных цитокинов (IL-6, IL-1 β) и фактора некроза опухолей (TNF). Кроме того, данный гликозилированный пептид подавлял функционирование ядерного фактора kB (NF-kB) и сигнальных путей MAPKs за счет снижения активации NF-карраB и MAPK [11].

Фармакологическая активность и выраженность эффекта препарата на основе гликопептидов зависит также от технологии его получения. Например, установлено, что способ экстракции пищеварительного тракта и некондиционной икры зеленых морских ежей (*S. droebachiensis*) путем жидкостной экстракции деионизированной водой и органическими растворителями (этанол, изопропанол) позволяет повысить антиоксидантное действие полученных продуктов по сравнению с методом классической мацерации [35]. Экстракция уксусной кислотой ткани желудочно-кишечного тракта морского ежа дает гликопептид, обладающий противовоспалительным действием [63]. Экстракция внутренностей морских ежей этиловым спиртом и дальнейшее фракционирование с использованием гель-фильтрации позволяет получить гликозилированный полипептид высокой степени чистоты. Данный гликозилированный полипептид оказывает противовоспалительное действие в экспериментальных моделях острого бронхита, индуцированного формалином у крыс, и бронхита, индуцированного сигаретным дымом у крыс, в дозах 25, 50 и 100 мкг/кг [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии (2014–2015), заболеваемость инфекциями респираторного тракта на 100 000 взрослого населения составляет 19484,2 случая, а детского — 67148,5. Из них частота заболеваемости гриппом у взрослых составила 224,9, у детей — 450 случаев на 100 000 [45], приведя к смерти в 4269 случаях [28, 61].

Высокая частота респираторных инфекций обусловлена большим разнообразием возбудителей, что создает потребность в таком же разнообразии

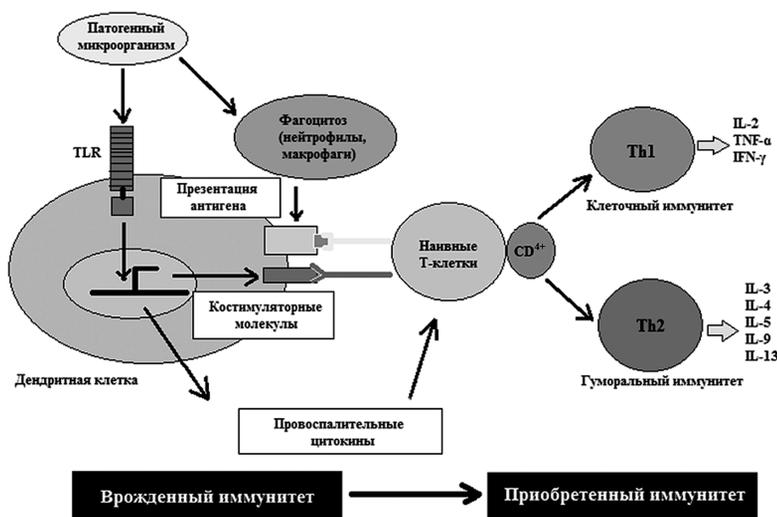


Рис. 2. Участие TLR в формировании приобретенного иммунитета: TLR — толл-рецептор; Th1 — Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа; Th2 — Т-лимфоциты-хелперы 2-го типа; IL- интерлейкин; TNF- α — фактор некроза опухолей; IFN — интерферон

высокоэффективных препаратов с комплексом химиотерапевтических, антиоксидантных, иммунокорректирующих эффектов [43]. Биологически активные вещества из морских гидробионтов могут стать основой для создания новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения вирусных респираторных инфекций и их осложнений.

Изучаемые гидробионты, как источники биологически активных соединений, представлены различными типами, классами, видами и подвидами морских организмов. Это могут быть медузы, рыбы (морской окунь, сом, камбала), морские ежи, морские грибы и актиномицеты. Изучение механизмов и особенностей их иммунитета, обеспечивающих антибактериальную, противовирусную, противопаразитарную защиту, позволяет вступить в область совершенно новых представлений и получить инновационные химические соединения (молекулы).

На этапе изучения пептидов, полученных из гидробионтов (аурелин, эпинесидин-1, хризопсин-1, паразин I, аспертеррестид), удалось доказать их антимикробное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, противовирусное и противоопухолевое действие. Тинростим — пептид из оптических ганглиев промысловых видов кальмаров, будучи агонистом рецепторов клеток врожденного и адаптивного иммунитета, дополнительно оказывал выраженное ранозаживляющее, нейропротективное и противовоспалительное действие [4]. Пептид CEN1 HC, выделенный из зеленого морского ежа *S. Droebachiensis*, проявил антистафилококковую и противосинегнойную активность. Его антибактериальная активность не сопровождалась формированием резистентности бактерий [5].

Гликозилирование пептидов желатина из кожи рыб приводит к статистически значимому повышению их антиоксидантной и антимикробной активности по сравнению с нативными пептидами [22].

Чрезвычайно важным свойством, присущим активным пептидам из морских организмов, является их способность тормозить процессы перекисного окисления липидов через подавление выработки оксида азота и ряда специфических простагландинов [11], что открывает возможности замены синтетических антиоксидантов для лечения и профилактики инфекций респираторного тракта в составе комплексной терапии [56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Abubakar L, Mwangi C, Uku J, et al. Antimicrobial activity of various extracts of the sea urchin *Tripneustes gratilla* (Echinoidea). *African Journal of Pharmacology and Therapeutics*. 2012;1(1):19-23.
2. Alemán A, Pérez-Santín E, Bordenave-Juchereau S, et al. Squid gelatin hydrolysates with antihypertensive, anticancer and antioxidant activity. *Food Research International*. 2011;44(4):1044-51. doi: 10.1016/j.foodres.2011.03.010.
3. Berteau O, Mulloy B. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology*. 2003;13(6):29R-40R. doi: 10.1093/glycob/cwg058.
4. Беседнова Н. Н. Морские гидробионты — потенциальные источники лекарств // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2014. — № 3. — С. 57. [Besednova NN. Sea hydrobionts — potential sources of drugs. *Zdorove. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2014;(3):57. (In Russ.)]
5. Björn C, Håkansson J, Myhrman E, et al. Anti-infectious and anti-inflammatory effects of peptide fragments sequentially derived from the antimicrobial peptide centrocin 1 isolated from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis*. *AMB Express*. 2012;2(1):1-12. doi: 10.1186/2191-0855-2-67.
6. Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, et al. Marine natural products. *Nat Prod Rep*. 2015;32(2):119-211. doi: 10.1039/c4np00144c.
7. Бойкова Н.Э. Принципы противовоспалительной терапии острых фарингитов // Русский медицинский журнал. — 2012. — Т. 20. — № 27. — С. 1382–1386. [Boykova NE. The principles of anti-inflammatory therapy for acute pharyngitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;20(27):1382-1386. (In Russ.)]
8. Canonico PG, Pannier WL, Huggins JW, et al. Inhibition of RNA viruses *in vitro* and in Rift Valley fever-infected mice by didemnins A and B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1982;22(4):696-697. doi: 10.1128/AAC.22.4.696.
9. Chen M, Xie HG, Yang LW, et al. *In vitro* anti-influenza virus activities of sulfated polysaccharide fractions from *Gracilaria lemaneiformis*. *Virologica Sinica*. 2010;25(5):341-351. doi: 10.1007/s12250-010-3137-x.
10. Cheung RCF, Ng TB, Wong JH, et al. Marine natural products with anti-inflammatory activity. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015:1-22. doi: 10.1007/s00253-015-7244-3.
11. Choe IH, Jeon HJ, Eom SH, et al. The anti-inflammatory effect of a glycosylation product derived from the high hydrostatic pressure enzymatic hydrolysate of a flatfish byproduct. *Food & Function*. 2016;7:2557-2565. doi: 10.1039/C5FO01557J.
12. Чучалин А.Г., Сологуб Т.В. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. — СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. — 192 с. [Chuchalin AG, Sologub TV. Influenza in adults: guidelines for diagnosis, treatment, prevention of specific and nonspecific. Saint Petersburg: NP-Print; 2014. P. 192. (In Russ.)]
13. Crawford AD, Jaspars M, De Pascale D, et al. The marine biodiscovery pipeline and ocean medicines of tomorrow. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*. 2016;96(01):151-158. doi: 10.1017/S0025315415002106.
14. Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signaling. *Biochemical Journal*. 2010;429(3):403-417. doi: 10.1042/BJ20100323.
15. Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Сологуб Т.В., и др. Химиопрепараты для лечения гриппа: современное со-

- стояние // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 5. – С. 26–32. [Deeva EG, Melnikova TI, Sologub TV, et al. Antiviral drugs for influenza treatment current status. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2013;(5):26-32. (In Russ.)]
16. D’Orazio N, Gammone MA, Gemello E, et al. Marine bioactives: Pharmacological properties and potential applications against inflammatory diseases. *Marine Drugs*. 2012;10(4):812-833. doi: 10.3390/md10040812.
 17. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей (обзор) // Современ. технол. мед. – 2015. – № 2. – С. 168–184. [Eliseeva TI, Balabolkin II. Modern Technologies of Bronchial Asthma Control in Children (Review). *Sovrem tehnol med*. 2015;(2):168-184. (In Russ.)]
 18. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(24):2277-2285. doi: 10.1056/NEJMoa1305584.
 19. Hasenberg M, Stegemann-Koniszewski S, Gunzer M. Cellular immune reactions in the lung. *Immunological reviews*. 2013;251(1):189-214. doi: 10.1111/imir.12020.
 20. He F, Bao J, Zhang XY, et al. Asperterrestide A, a cytotoxic cyclic tetrapeptide from the marine-derived fungus *Aspergillus terreus* SCSGAF0162. *Journal of Natural Products*. 2013;76(6):1182-1186. doi: 10.1021/np300897v.
 21. Hu Y, Cheng SCS, Chan KT, et al. Fucoidin enhances dendritic cell-mediated T-cell cytotoxicity against NY-ESO-1 expressing human cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;392(3):329-334. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.01.018.
 22. Hong PK, Gottardi D, Ndagijimana M, et al. Glycation and transglutaminase mediated glycosylation of fish gelatin peptides with glucosamine enhance bioactivity. *Food Chemistry*. 2014;142:285-93. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.07.045.
 23. Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(5):315-328. doi: 10.1038/nri3665.
 24. Kang HK, Seo CH, Park Y. Marine peptides and their anti-infective activities. *Marine drugs*. 2015;13(1):618-654. doi.org/10.3390/md13010618.
 25. Karnjanapratum S, O’Callaghan YC, Benjakul S, et al. Antioxidant, immunomodulatory and antiproliferative effects of gelatin hydrolysate from unicorn leatherjacket skin. *J of the Science of Food and Agriculture*. 2016. doi: 10.1002/jsfa.7504.
 26. Каверин Н.В. Ортомиксовирусы (*Orthomyxoviridae*). – М.: МИА, 2013. [Kaverin NV. [Orthomyxovirus (*Orthomyxoviridae*). Moscow: MIA; 2013. (In Russ.)]
 27. Kawashima T, Murakami K, Nakano INT, et al. A sulfated polysaccharide, fucoidan, enhances the immunomodulatory effects of lactic acid bacteria. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012;29(3):447-453. doi: 10.3892.ijmm.2011.854.
 28. Киселев О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. – СПб.: Росток, 2012. – 272 с. [Kiselev OI. Chemotherapy drugs and chemotherapy influenza. Saint Petersburg: Rostok; 2012. P. 272. (In Russ.)]
 29. Колобухина Л.В. Медицинская вирусология. Руководство. – М.: МИА, 2008. [Kolobuhina LV. Medical Virology. Guide. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.)]
 30. Kumar NSS, Nazeer RA, Jaiganesh R. Purification and identification of antioxidant peptides from the skin protein hydrolysate of two marine fishes, horse mackerel (*Magalaspis cordyla*) and croaker (*Otolithes ruber*). *Amino Acids*. 2012;42(5):1641-1649. doi: 10.1007/s00726-011-0858-6.
 31. Lambrecht BN, Hammad H. Lung dendritic cells in respiratory viral infection and asthma: from protection to immunopathology. *Annual Review of Immunology*. 2012;30:243-270. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075021.
 32. Lee SC, Pan CY, Chen JY. The antimicrobial peptide, epinecidin-1, mediates secretion of cytokines in the immune response to bacterial infection in mice. *Peptides*. 2012;36(1):100-108. doi: 10.1016/j.peptides.2012.04.002.
 33. Лискова Е.В. Клиника гриппа в современный период // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 112–114. [Liskova EV. Clinical picture of influenza at the present period. *Meditsinskiy almanah*. 2011;(4):112-114. (In Russ.)]
 34. Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., и др. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей // Детские инфекции. – 2013. – № 4. – С. 14–19. [Malinovskaya VV, Timina VP, Mazankova LN, et al. Immunopathogenesis of acute respiratory infections and tactics of rational choice of etiotropic immunomodulatory therapies in children. *Detskie infektsii*. 2013;(4):14-19. (In Russ.)]
 35. Mamelona J, Pelletier E. Producing high antioxidant activity extracts from echinoderm by products by using pressured liquid extraction. *Biotechnology*. 2010;9:523-528. doi: 10.3923/biotech.2010.523.528.
 36. Martins A, Vieira H, Gaspar H, et al. Marketed marine natural products in the pharmaceutical and cosmetic industries: Tips for success. *Marine Drugs*. 2014;12(2):1066-1101. doi: 10.3390/md12021066.
 37. Mazaleuskaya L, Veltrop R, Ikpeze N, et al. Protective role of Toll-like Receptor 3-induced type I interferon in murine coronavirus infection of macrophages. *Viruses*. 2012;4(5):901-923. doi: 10.3390/v4050901.
 38. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nature Reviews Microbiology*. 2014;12(4):252-262. doi: 10.1038/nrmicro3231.
 39. Меньшенин А.В., Алешина Г.М., Леонова Ю.Ф., и др. Новый антимикробный пептид из сцифоидной медузы *Aurelia aurita* // Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология. – 2006. – № 4. – С. 116–122. [Menshenin AV, Aleshina GM, Leonova YuF, et al. A new antimicrobial peptide from jellyfish *Aurelia aurita*. *Vestnik SPbGU. Seriya 3. Biologiya*. 2006;(4):116-122. (In Russ.)]
 40. Najafian L, Babji AS. A review of fish-derived antioxidant and antimicrobial peptides: their production, assessment, and applications. *Peptides*. 2012;33(1):178-185. doi: 10.1016/j.peptides.2011.11.013.
 41. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*. 2016;79(3):629-661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
 42. Ngo DH, Vo TS, Ngo DN, et al. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms. *International Journal of Biological*

- Macromolecules*. 2012;51(4):378-383. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2012.06.001.
43. Носуля Е.В. Острые респираторные инфекции в практике оториноларинголога: трудности и перспективы лечения // Фарматека. – 2013. – № 1. – С. 85–87. [Nosulya EV. Acute respiratory infections in ENT practice: challenges and prospects for treatment. *Farmateka*. 2013;(1):85-87. (In Russ.)]
 44. O'Neill LAJ, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(6):453-460. doi: 10.1038/nri3446.
 45. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. – СПб.: ИнформМед, 2010. – 216 с. [Osidak LV, Drinevskiy VP, Tsybalova LM. Acute respiratory infections in children and adolescents: a practical guide for physicians. Saint Petersburg: InformMed; 2010. 216 p. (In Russ.)]
 46. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Benfield T, et al. Inhibition of leukocyte entry into the brain by the selectin blocker fucoidin decreases interleukin-1 (IL-1) levels but increases IL-8 levels in cerebrospinal fluid during experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Infection and Immunity*. 2000;68(6):3153-7. doi: 10.1128/IAI.68.6.3153-3157.2000.
 47. Ovchinnikova TV, Balandin SV, Aleshina GM, et al. Aurelin, a novel antimicrobial peptide from jellyfish *Aurelia aurita* with structural features of defensins and channel-blocking toxins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;348(2):514-523. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.078.
 48. Паньков А.С. Бактериальные осложнения гриппа и их прогнозирование // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14. – № 5(2). – С. 490–493. [Pankov AS. Bacterial complications of flu and their forecasting. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2012;14(5-2):490-493. (In Russ.)]
 49. Пат. RU2545703, опубл. 09.04.2014. [us Pat. RU2545703, publ. 09.04.2014. (In Russ.)]
 50. Питулина Ю.Г., Криворучко И.В., Шенцова В.В., и др. Анализ цитокинового статуса при ряде инфекционных заболеваний // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 2. – С. 16–20. [Pritulina YuG, Krivoruchko IV, Shentsova VV, et al. Analysis of cytokine status in a number of infectious diseases. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014;(2):16-20. (In Russ.)]
 51. Rigaux P, Daniel C, Hisbergues M, et al. Immunomodulatory properties of *Lactobacillus plantarum* and its use as a recombinant vaccine against mite allergy. *Allergy*. 2009;64(3):406-14. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01825.x.
 52. Савенкова М.С. Диагностика и лечение гриппа у детей // Детские инфекции. – 2016. – № 1. – С. 48–54. [Savenkova MS. Diagnosis and treatment of influenza in children. *Detskie infektsii*. 2016;(1):48-54. (In Russ.)]
 53. Щелканов М.Ю. Грипп: история, клиника, патогенез // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33–38. [Schelkanov MYu. Influenza: history, clinical features, pathogenesis. *Lechaschiy vrach*. 2011;(10):33-38. (In Russ.)]
 54. Сергеева И. В., Тихонова Е.П., Камзалакова Н.И., и др. Особенности метаболических процессов в лимфоцитах при острых респираторных вирусных инфекциях // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 1. – С. 60–64. [Sergeeva IV, Tihonova EP, Kamzalakova NI, et al. Features of metabolic processes in lymphocytes at sharp respiratory virus infections. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2012;(1):60-64. (In Russ.)]
 55. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова, Е.П., и др. Иммунологические аспекты острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 78. – № 6. [Sergeeva IV, Kamzalakova NI, Tihonova EP, et al. Immunological aspects of acute respiratory viral infections and influenza. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012;78(6). (In Russ.)] Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-aspekty-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-i-grippa>. Ссылка активна на 26.05.2016.
 56. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П., и др. Патогенез острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Практическая медицина. – 2012. – Т. 61. – № 6. – С. 47–51. [Sergeeva IV, Kamzalakova NI, Tihonova EP, et al. Pathogenesis acute respiratory viral infections and influenza. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;61(6):47-51. (In Russ.)]
 57. Sheean PD, Hodges LD, Kalafatis N, et al. Bioactivity of extracts from gonadal tissue of the edible Australian purple sea urchin *Heliocidaris erythrogramma*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2007;87(4):694-701. doi: 10.1002/jsfa.2771.
 58. Щелканов М.Ю. Генотипическая структура рода *Influenza A virus* // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 5. – С. 19–23. [Schelkanov MYu. Genotypic structure of the genus *Influenza A virus*. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk*. 2011;(5):19-23. (In Russ.)]
 59. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // Вопросы вирусологии. – 2012. – № S1. – С. 159–168. [Schelkanov MYu, Lvov DK. New subtype of influenza A virus from bats and new tasks for ecologo-virological monitoring. *Voprosy virusologii*. 2012;(S1):159-168. (In Russ.)]
 60. Щелканов М.Ю. Таксономическая структура *Orthomyxoviridae*: современное состояние и ближайшие перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 5. – С. 12–19. [Schelkanov MYu. Taxonomic structure of *Orthomyxoviridae*: current status and near-term prospects. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk*. 2011;(5):12-19. (In Russ.)]
 61. Справка. Анализ причин смертности в Российской Федерации. [Reference. Analysis of causes of death in the Russian Federation. (In Russ.)] Доступен по: http://oblzdrav.volganet.ru/docs/My%20Folder/Analiz_prichin_smertnosti_v_Rossijskoj_Federatsii.pdf. Ссылка активна на 17.05.16.
 62. Starkhammar M, Larsson O, Georén SK, et al. Toll-like receptor ligands LPS and poly (I: C) exacerbate airway hyperresponsiveness in a model of airway allergy in mice, independently of inflammation. *PLoS One*. 2014;9(8):e104114. doi: 10.1371/journal.pone.0104114.

63. SU1697315 A1, опубл. 10.04.1999.
64. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*. 2005;17(1):1-14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
65. Танина А.Б. Применение олигопептидов в комплексной терапии вирусных инфекций у детей. Предварительные результаты // Детские инфекции. – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 30–36. [Tanina AB. Usage of oligopeptides in the treatment of viral infections in children. Preliminary Results. *Detskie infektsii*. 2015;12(3):30-36. (In Russ.)]
66. Tartey S, Takeuchi O. Toll-like receptors: role in inflammation and cancer. *Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects*. 2014:83-102.
67. Teixeira MM, Hellewell PG. The effect of the selectin binding polysaccharide fucoidin on eosinophil recruitment *in vivo*. *British Journal of Pharmacology*. 1997;120(6):1059-1066. doi: 10.1038/sj.bjp.0701024.
68. Thorlacius H, Vollmar B, Seyfert UT, et al. The polysaccharide fucoidan inhibits microvascular thrombus formation independently from P- and L-selectin function *in vivo*. *European Journal of Clinical Investigation*. 2000;30(9):804-810. doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.00704.x
69. Цветков В. В., Деева Э. Г., Даниленко Д. М., и др. Молекулярно-генетические факторы патогенности вируса гриппа А (H1N1) PDM09 // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 4. – С. 4–11. [Tsvetkov VV, Deeva EG, Danilenko DM, et al. Molecular genetic factors of pathogenicity of influenza A virus (H1N1) PDM09. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2014;(4):4-11. (In Russ.)]
70. Уракова И.Н., Пожарицкая О.Н., Демченко Д.В., и др. Биологическая активность и способы получения пептидов из рыб // Биология моря. – 2012. – Т. 38. – Т. 6. – С. 421–427. [Urakova IN, Pozharitskaya ON, Demchenko DV, et al. Biological activity and methods for preparing peptides from fish. *Biologiya morya*. 2012;38(6):421-427. (In Russ.)]
71. Veiga-Parga T, Sehrawat S, Rouse BT. Role of regulatory T cells during virus infection. *Immunological Reviews*. 2013;255(1):182-196. doi: 10.1111/imr.12085.
72. Wang B, Li L, Chi CF, et al. Purification and characterization of a novel antioxidant peptide derived from blue mussel (*Mytilus edulis*) protein hydrolysate. *Food Chemistry*. 2013;138(2):1713-1719. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.12.002.
73. Wolfert MA, Boons GJ. Adaptive immune activation: glycosylation does matter. *Nature Chemical Biology*. 2013;9(12):776-784. doi: 10.1038/nchembio.1403.
74. Wu RB, Wu C, Liu D, et al. Overview of antioxidant peptides derived from marine resources: the sources, characteristic, purification, and evaluation methods. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2015;176(7):1815-1833. doi: 10.1007/s12010-015-1689-9.
75. Зарубаев В.В., Трибулович В.Г., Беляевская С.В., и др. Использование индукторов апоптоза в терапии экспериментальной гриппозной инфекции и предотвращения хронических постгриппозных поражений легких // Цитология. – 2014. – Т. 56. – № 3. – С. 241–247. [Zarubaev VV, Tribulovich VG, Belyaevskaya SV, et al. The use of apoptosis inducers in the therapy of experimental influenza infection and preventing of chronic post-influenza lung damage. *Tsitologiya*. 2014;56(3):241-247. (In Russ.)]
76. Zeng M, Dong S, Zhao Y, et al. Antioxidant Activities of Marine Peptides from Fish and Shrimp. *Marine Proteins and Peptides: Biological Activities and Applications*. 2013:449-466. doi: 10.1002/9781118375082.ch22.

◆ Информация об авторах

Анастасия Евгеньевна Кательникова — научный сотрудник ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»; аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. E-mail: spbpharm@mail.ru.

Валерий Геннадиевич Макаров — д-р мед. наук, профессор, генеральный директор Санкт-Петербургского института фармации, Ленинградская область. E-mail: spbpharm@mail.ru.

Виктория Владимировна Воробьева — д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru.

Ольга Николаевна Пожарицкая — канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела новых технологий и стандартизации, заместитель генерального директора, Санкт-Петербургский институт фармации, Ленинградская область. E-mail: olgapozhar@mail.ru.

Александр Николаевич Шиков — д-р фарм. наук, ведущий научный сотрудник, заместитель генерального директора, Санкт-Петербургский институт фармации, Ленинградская область. E-mail: alexs79@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anastasiya E. Katelnikova — researcher CJSC “Saint Petersburg Institute of Pharmacy”; PhD student of the Department of Pharmacology Federal State Institution of Higher Education “Mechnikov Northwest State Medical University”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbpharm@mail.ru.

Valerii G. Makarov — DrSci (Medicine), professor, general director, Saint Petersburg Institute of Pharmacy, Leningrad region, Russia. E-mail: spbpharm@mail.ru.

Victoria V. Vorobieva — DrSci (Medicine), professor, department of pharmacology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru.

Olga N. Pozharitskaya — PhD (Pharmacy), senior researcher, head of department of new technologies and standardization, depute of general director, Saint Petersburg Institute of Pharmacy, Leningrad region, Russia. E-mail: olgapozhar@mail.ru.

Alexander N. Shikov — DrSci (Pharmacy), senior researcher, depute of general director, Saint Petersburg Institute of Pharmacy, Leningrad region, Russia. E-mail: alexs79@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr Med Sci (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.