

ВОЗМОЖНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Генералов Е.А., Симоненко Е.Ю., Яковенко Л.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Ленинские горы, 1, стр. 2, 119991, ГСП-1, г. Москва, РФ; e-mail: generals1179@gmail.com

Поступила в редакцию 01.08.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0570

Аннотация. За последние десятилетия многочисленными исследованиями установлено, что полисахариды, полученные из различных источников, обладают широким спектром биологических активностей, включая противовирусное действие. В настоящей работе приведены данные, в основном, по противовирусной активности полисахаридов и внутриклеточным сигнальным путям, которые могут участвовать в ее проявлении, указаны некоторые источники и типы полисахаридов, особенности их состава и структуры, основные виды их биологических активностей. В связи с пандемией COVID-19 более подробно рассмотрены особенности возбудителя этого заболевания – вируса SARS-CoV-2, его взаимодействий с клеточными рецепторами, молекулярные механизмы последствий заболевания и возможного лекарственного действия полисахаридов при этом заболевании. Природные полисахариды в перспективе могут оказаться эффективными средствами терапии при различных вирусных заболеваниях, возможно, более эффективными и не имеющими побочных эффектов по сравнению с традиционными противовирусными препаратами.

Ключевые слова: полисахариды, биологическая активность, противовирусное действие, вирусные заболевания, SARS-CoV-2.

Природные полисахариды (ПС) обладают широким спектром биологических активностей и уже давно используются в медицинских целях, в основном, в странах Азии. ПС имеют, как правило, растительное или бактериальное происхождение, хотя известны и ПС, получаемые из животных и грибов, обладающие высокой биологической активностью в различных ситуациях [1]. Множество разных ПС получают из цианобактерий, одноклеточных и многоклеточных водорослей, как пресноводных, так и морских, а также из наземных растений [1-4]. Для них характерно чрезвычайно разнообразие состава и свойств, что определяется не только видом продуцента, но и такими факторами, как среда обитания (температура, состав, освещенность и т.п.) и фаза жизненного цикла. По роли в жизни организма-продуцента ПС можно разделить на две группы: запасные и структурные, при этом запасные ПС являются основным источником энергии, а структурные, как следует из названия, обеспечивают прочность структур клеток и тканей и защищают от вредных воздействий окружающей среды. К основным запасным ПС относятся крахмал (амилопектин и амилоза), флоридский крахмал (полу-амилопектин без амилозы) и гликоген. Крахмал накапливается в пластидах зеленых растений, включая водоросли, флоридский крахмал – в цитозоле красных водорослей и глаукофитов, гликоген – в цитозоле клеток животных, грибов, а также некоторых цианобактерий и архей. У бурых водорослей основным запасным ПС является ламинаран (ламинарин), который представляет собой (1,3)- β -D-глюкан с ветвлениями (1,6)- β [2]. Ламинаран с высокой степенью ветвления хорошо растворим в холодной воде, а с низкой – только в горячей.

Основным структурным ПС у наземных растений и некоторых водорослей является целлюлоза, которая образуется путем конденсации D-глюкозы с образованием β -(1,4)-гликозидных связей [5]. У бурых водорослей в клеточной стенке и матриксе содержатся альгинаты, которые состоят из гомополимерных и гетерополимерных блоков β -(1,4)-D-маннуриновой кислоты и α -(1,4)-L-гулуриновой кислоты. С точки зрения биологической активности важный класс ПС составляют сульфатированные ПС, обнаруженные у всех групп водорослей, но не у наземных растений [2]. Красные водоросли продуцируют сульфатированные галактаны, причем в каррагинанах (различные галактопиранозы) использованы D-энантиомеры, а в агаре (агароза и агаропектин) – L-энантиомеры галактозы. Зеленые водоросли продуцируют сульфатированные глюканы, галактаны и арабиногалактаны, а цианобактерии – спорулы. Множество других ПС, экстрагированных из водорослей, получили названия в соответствии с названием продуцента: фуцелларан, порфиран, ульван, спорулан, фуфан, фукоидан и т.д. Клеточные стенки некоторых бурых водорослей состоят, в основном, из фукоиданов.

Исследования показали, что среди огромного разнообразия ПС есть такие, которые при соответствующей очистке обладают выраженными биологическими активностями при введении в организмы здоровых и больных животных: ускорение регенерации, стимуляция процессов кроветворения, а также противовоспалительное, противовирусное, антиоксидантное, гепатопротекторное действие и активация иммунной системы, причем эффекты зависят от дозы [1]. Обычно ПС оказывают не прямое действие, а опосредованное, за счет модуляции состояний клеток и систем организма [6]. Основные сложности при исследованиях биологической активности ПС связаны с очисткой и накоплением достаточных количеств этих соединений, поскольку в продуцентах они часто содержатся в низких концентрациях. Большинство ПС с высокой биологической активностью имеют большие молекулярные массы – сотни и тысячи килодальтон, но известны и низкомолекулярные ПС, обладающие заметной биологической активностью.

Из всех гликанов к ПС с наибольшей биологической активностью следует, видимо, отнести β -глюканы, которые, взаимодействуя с различными клеточными рецепторами (Dectin-1, CR3, CD-209, TLR-2, TLR-4,

TLR-6), приводят к запуску каскадов иммунологических реакций и изменений в соответствующих клетках [7]. При действии на плюрипотентные клетки ПС они активируют миграцию клеток к месту повреждения ткани и гемопоэз, стимулируя миелоидный, эритроидный и лимфоидный ростки кроветворения в костном мозге и в селезенке [8].

Многие ПС, полученные из водорослей, способны препятствовать прикреплению вирусов к мембранам клеток хозяина и, тем самым, облегчать течение заболевания. Среди ПС, полученных из бурой водоросли *Sargassum trichophyllum*, были ламинаран, альгинат и фукоидан, но только фукоидан обладал активностью против вирусов простого герпеса ВПГ-1 и ВПГ-2 [9]. Низкомолекулярные фракции фукоидана из другой бурой водоросли *Laminaria japonica* обладали противовирусной активностью *in vitro* в отношении вируса гриппа типа А, парагриппа типа 1 и аденовируса [10]. Из бурой водоросли *Cladisiphon okamuranus* (модзуку, популярная в Японии съедобная водоросль) с высокой активностью против вируса азиатской чумы птиц и меньшей цитотоксичностью, чем у противовирусного препарата рибовирин [11]. Противовирусную активность в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2, вирусов свиной чумы и коревой оспы, гепатита А, энцефаломиокардита проявляют некоторые каррагинаны [12].

Некоторые ПС бактериального происхождения также обладают противовирусной активностью, при этом их действие обычно связано с нарушениями фаз адсорбции вирусов на мембранах клеток хозяина и репликации в клетках. Из цианобактерии спирулины (*Arthrospira platensis*) выделяют сульфатированный ПС Са-спирулан, который проявляет антиоксидантную, иммуномодулирующую, противовоспалительную активность, и, кроме того, противовирусную активность в отношении вирусов ВПГ-1, кори, эпидемического паротита, гриппа А, ВИЧ-1, цитомегаловируса человека на стадии адсорбции и проникновения вирусов в клетки [13]. Противовирусная активность многих ПС связана с их способностью индуцировать выработку интерферона I типа и оказывать противовоспалительное действие за счет ингибирования выработки провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 [14].

Несмотря на то, что исследование биологических активностей, включая противовирусную активность, ПС из различных источников проводятся много десятилетий, их молекулярные механизмы остаются не выясненными. По-видимому, прямое воздействие ПС с вирионами следует исключить. Можно предположить, что молекулярные механизмы противовирусного действия ПС связаны с изменениями в экспрессии генов в различных типах клеток, приводящих к изменениям функционального состояния клеток. Можно предположить, что защитное действие ПС обусловлено тем, что при изменении состояния клетки происходят и изменения ее взаимодействий с вирионом: уменьшается адсорбционная способность по отношению к вириону (по разным причинам), ингибируются пути репликации вируса внутри клетки и, возможно, клетка переключается на апоптоз до того, как погибает. С другой стороны, вирионы и отдельные вирусные белки также могут запускать внутриклеточные сигнальные каскады в клетках и приводить к изменениям их состояния. Очевидно, что степень поражения вирусом тканей и возникновение различных патологических системных процессов связаны с долей соответствующих клеток, в которых происходит репликация вируса или с которыми связаны вирионы или вирусные белки, и эта доля определяется количеством доступных путей проникновения вируса в эти клетки («мощностью» потока вируса в клетки), то есть наличием на клеточных мембранах рецепторов вирионов и вирусных белков. Кроме того, вирусные белки могут непосредственно взаимодействовать с белками человека и приводить к различным патологическим процессам и состояниям. Скорее всего, во всех случаях существует пороговый эффект: при превышении порога воздействия происходит бифуркация и клетка (или система) переключается с одного пути поведения (эволюции) на другой. Для выявления молекулярных механизмов действия ПС сначала надо установить, с какими рецепторами взаимодействуют как ПС, так и вирионы и вирусные белки. Рассмотрим этот вопрос на примере вируса SARS-CoV-2.

Вирус SARS-CoV-2 относится к бетакоронавирусам семейства Coronaviridae. По классификации Балтимора [15, 16] вирус относится к классу IV – вирусам, содержащим одноцепочечную (+) РНК. Протеом вируса состоит из 29 белков. В зависимости от наличия клеточных протеаз вирус проникает в клетку либо за счет эндоцитоза, либо при прямом слиянии с клеточной мембраной. Основным путем считается связывание с рецептором ангиотензин-превращающего фермента второго типа (ACE2). Существуют данные о том, что для проникновения вируса в клетку необходим клеточный гепарансульфат, который является ко-рецептором ACE2 и в отсутствие которого способность вируса инфицировать клетку снижается на 80–90% [17]. Проникновение вируса в клетку могут обеспечить и другие рецепторы, среди которых следует отметить нейропилин-1 (NRP1), трансмембранный гликопротеин CD-147, рецепторную тирозинкиназу AXL, KREMEN1 и ASGR1.

NRP1 – гликопротеин с одной трансмембранной цепью, широко представленный в разных тканях. Он не проявляет тирозинкиназной активности, но является многофункциональным корецептором, связывающимся с различными белками и играющим разнообразные физиологические роли в организме. Вирус SARS-CoV-2 связывается с доменом b1 NRP1 за счет комплементарной части шиповидного белка коронавируса (S-белка), при этом проникновение его в клетку существенно ускоряется. NRP1 в больших количествах экспрессируется в обонятельном эпителии, в клетках центральной нервной системы, связанных с обонятельным эпителием, и в клетках легких. Во всех этих клетках уровень экспрессии ACE2 очень низок. Считается, что NRP1 участвует в проникновении SARS-CoV-2 в нервные клетки, и с этим могут быть связаны неврологические последствия заболевания COVID-19 даже в легких случаях [18-20].

CD-147 – трансмембранный гликопротеин из семейства иммуноглобулинов. Обнаружено прямое взаимодействие S-белка с CD-147 [21]. Проникновение вириона в клетку происходит за счет эндоцитоза с

участием кавеолина, липидных рафтов и цитоскелета, при этом клатрин и макропиноцитоз в этом не участвуют [22]. CD-147 присутствует на поверхностях различных клеток, в том числе, Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, и его взаимодействие с вирионом может приводить к образованию петли положительной обратной связи: при инфицировании лимфоцитов их количество в кровотоке снижается, что при COVID-19 является прогностическим фактором тяжести заболевания.

AXL – рецепторная тирозинкиназа, участвующая в регуляции многочисленных физиологических процессов, таких как выживание, дифференцировка, пролиферация и, кроме того, в ингибировании врожденного иммунного ответа. Рецептор имеет высокое сродство к N-концевому домену S-белка (882 нМ) [23]. В трахее, бронхах и легких клеток, экспрессирующих AXL, больше, чем экспрессирующих ACE2, причем совместно эти рецепторы не экспрессируются.

Кроме упомянутых выше рецепторов, в проникновении SARS-CoV-2 в клетки могут участвовать также рецепторы KREMEN1 и ASGR1 [24,25]. Они обладают высоким сродством к некоторым доменам белка S-1. Эти рецепторы участвуют в регуляции множества разных сигнальных путей, как внутриклеточных, так и системных. Проникновение вируса в клетки с участием этих рецепторов может быть связано с устойчивостью к нейтрализации его антителами.

Патологические состояния и процессы в инфицированном организме могут быть связаны не только с проникновением вирусов в клетки, но и с непосредственными взаимодействиями вирусных белков с белками и ДНК. Продукты репликации вирусов в клетках могут приводить как к повреждениям ДНК, так и к нарушениям процессов репарации ДНК, в результате чего возникает нестабильность генома, нарушается клеточный цикл, изменяются уровни экспрессии белков, в частности, в некоторых случаях наблюдается повышенная экспрессия ACE2 [26,27]. Известно более 300 типов взаимодействий вирусных белков с белками человека, которые связаны с большим числом разнообразных жизненно важных для клеток процессов, таких как транскрипция, трансляция, транспорт везикул и белков, убиквитинирование белков, функционирование цитоскелета и митохондрий [28]. Некоторые вирусные белки непосредственно влияют на сигнальные каскады врожденного иммунитета. Так, белки NSP13, NSP15 и ORF9b влияют на интерфероновый каскад, а белки NSP13 и ORF9с – на сигнальный путь через NF-κB [29]. Белок ORF6 взаимодействует с интерферон-индуцируемым ядерным экспортным комплексом мРНК NUP98-RAE1 [30]. Появились данные о том, что в тяжелых случаях COVID-19 происходит индуцированный вирусом апоптоз Т-клеток, который, возможно, является одной из причин Т-лимфопении и цитокинового шторма [31].

Очевидно, что при таком разнообразии взаимодействий вируса и его компонентов с инфицированным организмом единственным универсальным подходом к лечению является формирование сбалансированного иммунного ответа. Видимо, это и лежит в основе противовирусного действия некоторых ПС. Так, например, ПС НТЛР с молекулярной массой около 2 МДа, недавно выделенный из топинамбура (*Helianthus tuberosus L.*), способен индуцировать или ингибировать продукцию и высвобождение цитокинов макрофагами [32].

Добавление НТЛР к мононуклеарам периферической крови доноров при высокой спонтанной продукции интерлейкина IL-1 приводило к снижению количества высвобождаемого IL-1, тогда как при низкой продукции цитокина наблюдалась стимуляция высвобождения IL-1. Поскольку IL-1 является медиатором острого и хронического воспаления, влияние НТЛР на уровень его выработки можно рассматривать как иммуномодулирующую активность ПС. НТЛР влияет также на продукцию интерлейкина IL-6, причем увеличение продукции в клеточных культурах мононуклеаров периферической крови зависит от дозы, что дает возможность регуляции уровня его выработки, и, следовательно, провоспалительного или противовоспалительного действия. Выработка IL-6 стимулируется TNF и IL-1. Будучи фактором дифференцировки для В-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, IL-6 играет незаменимую роль в противоинфекционном иммунном ответе, формируя клоны специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и продуцентов антител – В-лимфоцитов. Усиление выработки цитокина IL-6 активированными макрофагами вносит существенный вклад в механизм противовирусного эффекта НТЛР, что и было показано в модели герпетического менингоэнцефалита у мышей [33].

Как уже было упомянуто ранее, β-глюканы являются лигандами для множества рецепторов различных клеток. Предположительно, важнейшие сигнальные каскады реализуются при этом с участием рецепторов Dectin-1, TLR-2, TLR-6 и TNFR. Связывание НТЛР с Dectin-1 и TLR-6 приводит не только к увеличению выработки цитокинов, но и активация макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток и дендритных клеток и, в конечном итоге, к повышенной противомикробной и противовирусной активности этих клеток [33,34]. Индукция выработки интерферона IFN-γ под действием НТЛР, по-видимому, также связана с активацией Dectin-1 и TLR-2 и TLR-6 рецепторов, что в клетках разных типов может приводить к разным ответам. В частности, миелоидные и плазматоидные дендритные клетки трансформируются в Т-рег с повышенной продукцией IL-17 [35], в Т-клетках CD4 происходит запуск выживаемости и активации противогрибкового иммунитета [36], в плазматических клетках происходит переход к созреванию до В-клеток, которые, в свою очередь, созревают до плазмобластов, с повышенной выработкой антител [37], НК-клетки активируют противоопухолевое действие иммунной системы [38].

Детали молекулярных механизмов противовирусного действия ПС остаются в большой степени не известными, поэтому разработка научно обоснованных подходов к комплексной терапии с использованием ПС при вирусных заболеваниях затруднена. Одним из перспективных направлений в решении этой проблемы является анализ состояния и поведения клетки с помощью математического моделирования. Построение

многомерных моделей, учитывающих множество сигнальных каскадов, запускаемых вирусами и ПС, конечно, пока невозможно, однако и модели малой размерности, оперирующие с обобщенными переменными и являющиеся по сути качественными, могут быть в некоторой степени полезными. Клетку можно рассматривать как активную среду, поскольку в ней имеются распределенные источники энергии, и все реакции идут самопроизвольно. Это позволяет адаптировать существующие модели активных сред к некоей общей ситуации взаимодействия ПС с клеткой. Такой подход был реализован в [39] на основе системы уравнений Фитц-Хью–Нагумо в модификации Алиева–Панфилова. В этом модели рассмотрена клетка, у которой на мембране имеются рецепторы Dectin-1, димер TLR-2–TLR-6 и TNFR. При связывании ПС с Dectin-1 происходит димеризация рецептора (или связывание происходит сразу с димером). Взаимодействие ПС димерами рецепторов приводит к индукции синтеза цитокина TNF, который связывается с TNFR. Это приводит к запуску основных из известных сигнальных каскадов, связанных с этими рецепторами, в результате чего формируется проапоптотический сигнал. В здоровых клетках его уровень низок, и вероятность перехода клетки в предапоптотическое состояние и к апоптозу мала. В трансформированных клетках проапоптотический сигнал может превысить пороговое значение, и клетка перейдет к апоптозу. Эти результаты качественно согласуются с наблюдаемыми в экспериментах.

Приведенные в настоящей работе данные позволяют сделать вывод, что природные ПС в перспективе могут оказаться эффективными средствами терапии при различных вирусных заболеваниях, возможно, более эффективными и не имеющими побочных эффектов по сравнению с традиционными противовирусными препаратами. При COVID-19, в частности, ПС могут потенциально быть полезными на острой стадии заболевания, при пост-ковидном синдроме, а также при легком течении болезни.

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина».

Список литературы / References:

1. Ramawat K.G., Merillon J.-M. (Eds.) *Polysaccharides. Bioactivity and Biotechnology*. Cham: Springer, 2015, 2241 p., doi: 10.1007/978-3-319-16298-0.
2. Misurcova L., Orsavova J., Ambrozova J.V. Algal polysaccharides and health. vol. 1, pp. 109-144.
3. Liu J., Willfor S., Xu C. A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 2015, vol. 5, iss. 1, pp. 31-61, doi: 10.1016/j.bcdf.2014.12.001.
4. Sun Y. Structure and biological activities of the polysaccharides from the leaves, roots and fruits of *Panax ginseng* C.A. Meyer: An overview. *Carbohydrate Polymers*, 2011, vol. 85, pp. 490-499, doi: 10.1016/j.carbpol.2011.03.033.
5. Held M.A., Jiang N., Basu D., Showalter A.M., Faik A. Plant cell wall polysaccharides: structure and biosynthesis. vol. 1, pp. 3-54.
6. Li Y., Wang X., Ma X., Liu C., Wu J., Sun C. Natural polysaccharides and their derivatives: a promising natural adjuvant for tumor immunotherapy. *Front. Pharmacol.*, 2021, vol. 12, p. 621813, doi: 10.3389/fphar.2021.621813.
7. Herre J., Gordon S., Brown G. Dectin-1 and its role in the recognition of β -glucans by macrophages. *Molecular immunology*, 2004, vol. 40, pp. 869-876, doi: 10.1016/j.molimm.2003.10.007.
8. Yi-Ming Zhang, Li-Ying Zhang, Heng Zhou, Yang-Yang Li, Kong-Xi Wei, Cheng-Hao Li, Ting Zhou, Ju-Fang Wang, Wen-Jun Wei, Jun-Rui Hua, Yun He, Tao Hong, Yong-Qi Liu. Astragalus polysaccharide inhibits radiation-induced bystander effects by regulating apoptosis in Bone Mesenchymal Stem Cells (BMSCs). *Cell Cycle*, 2020, vol. 19, no. 22, pp. 3195-3207, doi: 10.1080/15384101.2020.1838793.
9. Lee J.-B., Takeshita A., Hayashi K., Hayashi T. Structures and antiviral activities of polysaccharides from *Sargassum trichophyllum*. *Carbohydrate Polymers*, 2011, vol. 86, no. 2, pp. 995-999, doi: 10.1016/j.carbpol.2011.05.059.
10. Chaisuwan W., Phimolsiripol Y., Chaiyasit T., Techapun C., Leksawasdi N., Jantanasakulwong K., Rachtanapun P., Wangtueai S., Sommano S.R., You S., Regenstein J.M., Barba F.J., Seesuriyachan P. The Antiviral Activity of Bacterial, Fungal, and Algal Polysaccharides as Bioactive Ingredients: Potential Uses for Enhancing Immune Systems and Preventing Viruses. *Frontiers in nutrition*, 2021, vol. 8, p. 772033, doi: 10.3389/fnut.2021.772033.
11. Trejo-Avila L.M., Morales-Martinez M.E., Ricque-Marie D., Cruz-Suarez L.E., Zapata-Benavides P., Morán-Santibañez K., Rodríguez-Padilla C.I. In vitro anti-canine distemper virus activity of fucoidan extracted from the brown alga *Cladosiphon okamuranus*. *Virusdisease*, 2014, vol. 25, no. 4, pp. 474-480, doi: 10.1007/s13337-014-0228-6.
12. Pereira L. *Therapeutic and Nutritional Uses of Algae*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2018, 560 p., doi: 10.1201/9781315152844.
13. Claus-Desbonnet H., Nikly E., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D., Ivanova S., Pierre G., Benbassat N., Katsarov P., Michaud P., Lukova P., Delattre C. Polysaccharides and Their Derivatives as Potential Antiviral Molecules. *Viruses*, 2022, vol. 14, 426, doi: 10.3390/v14020426.
14. Wu G.-J., Shiu S.-M., Hsieh M.-C., Tsai G.-J. Anti-inflammatory activity of a sulfated polysaccharide from the brown alga *Sargassum cristaefolium*. *Food Hydrocoll.*, 2016, vol. 53, pp. 16-23, doi: 10.1016/j.foodhyd.2015.01.019.
15. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol. Rev.*, 1971, vol. 35, no. 3, pp. 235-241, doi: 10.1128/MMBR.35.3.235-241.1971.
16. Condit R.C. Principles of Virology. Lippincott, Williams & Wilkins. *Fields Virology*, 2013, vol. 1, pp. 21-51.

17. Clausen T.M., Sandoval D.R., Spliid C.B., Pihl J., Perrett H.R., Painter C.D., Narayanan A., Majowicz S.A., Kwong E.M., McVicar R.N. et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. *Cell*, 2020, vol. 183, no. 4, pp. 1043-1057.e15, doi: 10.1016/j.cell.2020.09.033.
18. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., Djannatian M., Franz J., Kuivanen S., Kallio K., Kaya T., Anastasina M., Smura T. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, 2020, vol. 370, pp. 856-860, doi: 10.1126/science.abd2985.
19. Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B. The Role of Neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 Infection: Review. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, p. 2772, doi: 10.3390/jcm10132772.
20. Endeshaw Chekol Abebe, Teklie Mengie Ayele, Zelalem Tilahun Muche, Tadesse Asmamaw Dejen. Neuropilin 1: A Novel Entry Factor for SARS-CoV-2 Infection and a Potential Therapeutic Target. *Biologics: Targets and Therapy*, 2021, vol. 15, pp. 143-152, doi: 10.2147/BTT.S307352.
21. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.-Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.-X., Gong L. et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, 2020, vol. 5, p. 283, doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
22. Zhou Y.Q., Wang K., Wang X.Y., Cui H.Y., Zhao Y., Zhu P., Chen Z.N. SARS-CoV-2 pseudovirus enters the host cells through spike protein-CD147 in an Arf6-dependent manner. *Emerg. Microbes Infect.*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 1135-1144, doi: 10.1080/22221751.2022.2059403.
23. Zhang Q., Xiang R., Huo S., Zhou Y., Jiang S., Wang Q., Yu F. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, 2021, vol. 6, p. 233, doi: 10.1038/s41392-021-00653-w.
24. Gu Y., Cao J., Zhang X., Gao H., Wang Y., Wang J., He J., Jiang X., Zhang J., Shen G. et al. Receptome profiling identifies KREMEN1 and ASGR1 as alternative functional receptors of SARS-CoV-2. *Cell Res.*, 2022, vol. 32, pp. 24-37, doi: 10.1038/s41422-021-00595-6.
25. Hoffmann M., Pohlmann S. Novel SARS-CoV-2 receptors: ASGR1 and KREMEN1. *Cell Res.*, 2022, vol. 32, pp. 1-2, doi: 10.1038/s41422-021-00603-9.
26. Mekawy A.S., Alaswad Z., Ibrahim A.A., Mohamed A.A., AlOkda A., Elserafy M. The consequences of viral infection on host DNA damage response: a focus on SARS-CoVs. *J. Gen. Eng. Biotech.*, 2022, vol. 20, p. 104, doi: 10.1186/s43141-022-00388-3.
27. Panico P., Ostrosky-Wegman P., Salazar A.M. The potential role of COVID-19 in the induction of DNA damage. *Mut. Res.-Rev. Mut. Res.*, 2022, vol. 789, p. 108411, doi: 10.1016/j.mrrev.2022.108411.
28. Sokullu E., Pinard M., Gauthier M.S., Coulombe B. Analysis of the SARS-CoV-2-host protein interaction network reveals new biology and drug candidates: focus on the spike surface glycoprotein and RNA polymerase. *Expert Opin. Drug Discov.*, 2021, vol. 16, no. 8, pp. 881-895, doi: 10.1080/17460441.2021.1909566.
29. Eskandarzade N., Ghorbani A., Samarfard S., et al. Network for network concept offers new insights into host-SARS-CoV-2 protein interactions and potential novel targets for developing antiviral drugs. *Comput. Biol. Med.*, 2022, vol. 146, p. 105575, doi: 10.1016/j.compbiomed.2022.105575.
30. Li T., Wen Y., Guo H., Yang T., Yang H., Ji X. Molecular Mechanism of SARS-CoVs Orf6 Targeting the Rae1-Nup98 Complex to Compete With mRNA Nuclear Export. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, vol. 8, doi: 10.3389/fmolb.2021.813248.
31. Andre S., Picard M., Cezar R., Roux-Dalvai F., Alleaume-Butaux A., Soundaramourty C., Santa Cruz A., Mendes-Frias A., Gotti C., Leclercq M. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Cell Death & Differentiation*, 2022, doi: 10.1038/s41418-022-00936-x.
32. Generalov E.A. A water-soluble polysaccharide from *Heliantus tuberosus* L.: Radioprotective, colony-stimulating, and immunomodulating effects. *Biophysics*, 2015, vol. 60, pp. 60-65, doi: 10.1134/S0006350915010121.
33. Generalov E.A. Spectral characteristics and monosaccharide composition of an interferon-inducing antiviral polysaccharide from *Heliantus tuberosus* L. *Biophysics*, 2015, vol. 60, pp. 53-59, doi: 10.1134/S000635091501011X.
34. Chiba S., Ikushima H., Ueki H., Yanai H., Kimura Y., Hangai S., Nishio J., Negeshi H., Tamura T., Saijo S. et al. Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *Elife*, 2014, vol. 3, e04177, doi: 10.7554/eLife.04177.
35. Moss W.C., Irvine D.J., Davis M.M., Krummel M.F. Quantifying signaling-induced reorientation of T cell receptors during immunological synapse formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 23, pp.15024-15029, doi: 10.1073/pnas.192573999.
36. Drummond R., Dambuza I., Vautier S., Taylor J.A., Reid D.M., Bain C.C., Underhill D.M., Masopust D., Kaplan D.H., Brown G.D. CD4+ T-cell survival in the GI tract requires dectin-1 during fungal infection. *Mucosal Immunol.*, 2016, vol. 9, pp. 492-502, doi: 10.1038/mi.2015.79.
37. Ferreira-Gomes M., Wich M., Bode S., Hube B., Jacobsen I., Jungnickel B. B Cell Recognition of *Candida albicans* Hyphae via TLR 2 Promotes IgG1 and IL-6 Secretion for TH17 Differentiation. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, p. 698849, doi: 10.3389/fimmu.2021.698849.
38. Osorio F., LeibundGut-Landmann S., Lochner M., Lahl K., Sparwasser T., Eberl G., Reis e Sousa C. DC activated via dectin-1 convert Treg into IL-17 producers. *Eur. J. Immunol.*, 2008, vol. 38, no. 12, pp. 3274-3281, doi: 10.1002/eji.200838950.

39. Generalov E.A., Levashova N.T., Sidorova A.E., Chumakov P.M., Yakovenko L.V. An autowave model of the bifurcation behavior of transformed cells in response to polysaccharide. *Biophysics*, 2017, vol. 62, pp. 717-721, doi: 10.1134/S0006350917050086.

POSSIBLE MOLECULAR MECHANISMS OF POLYSACCHARIDES ACTION IN VIRAL DISEASES

Generalov E.A., Simonenko E.Yu., Yakovenko L.V.

M.V. Lomonosov Moscow State University

Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; e-mail: generals1179@gmail.com

Received 01.08.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0570

Abstract. Over the past decades, numerous studies have established that polysaccharides obtained from various sources have a wide range of biological activities, including antiviral action. This paper presents data mainly on the antiviral activity of polysaccharides and intracellular signaling pathways that may be involved in its manifestation, some sources and types of polysaccharides, features of their composition and structure, and the main types of their biological activities are mentioned. In connection with the COVID-19 pandemic, the features of the causative agent of this disease, the SARS-CoV-2 virus, its interactions with cell receptors, the molecular mechanisms of the consequences of the disease and the possible medicinal effect of polysaccharides in this disease are considered in more detail. In prospect, natural polysaccharides may prove to be effective therapeutic agents for various viral diseases, perhaps more effective and without side effects in comparison with traditional antiviral drugs.

Key words: *polysaccharides, biological activity, antiviral effect, viral diseases, SARS-CoV-2.*