

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДОВ ПРИ АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19 СОСТОЯНИЯХ

Е.А. Генералов^{1,2*}, Е.Ю. Симоненко¹, Н.Г. Кульченко³, Л.В. Яковенко¹

¹Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2; *эл. почта: generals1179@gmail.com

²Медицинский факультет, Московский финансово-промышленный университет “Синергия”,
125190, Москва, Ленинградский пр., 80, корп. Г, Ж;

³Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Рассмотрены основные молекулярно-биологические особенности возбудителя COVID-19 — вируса SARS-CoV-2: его жизненный цикл, пути проникновения вируса в различные клетки, взаимодействие вирусных белков с белками человека, цитопатические эффекты. Проведён анализ патологических состояний, возникающих как в ходе заболевания COVID-19, так и после исчезновения вируса из организма. Приведён краткий обзор биологических активностей полисахаридов, выделенных из различных источников, рассмотрены возможные молекулярно-биологические механизмы этих активностей. Анализ совокупности данных показывает, что полисахариды представляют собой класс соединений, потенциально имеющих перспективы для использования в терапии как острых состояний при COVID-19, так и при постковидном синдроме.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; рецепторы, пути проникновения в клетку; COVID-19; ассоциированные состояния; полисахариды

DOI: 10.18097/PBMC20226806403

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет подтвердили, что полисахариды (ПС) различных молекулярных масс и составов, такие как альгинат, фукоидан, каррагинан, ламинаран, агар, полученные из разных источников (морских водорослей, цианобактерий и др.), успешно применяются в биологических и медицинских целях, в частности, оказывают ярко выраженное регенеративное, противовоспалительное и антиоксидантное воздействие, стимулируют процессы кроветворения, активируют и модулируют функции иммунной системы [1]. Полисахариды играют важную роль в многочисленных биологических процессах, включая клеточную адгезию и миграцию, развитие организма, ответ на инфекционные заболевания. Так, фукоидан из бурой водоросли *Sargassum trichophyllum* эффективен против вируса герпеса простого (HSV-1 и HSV-2), фукоидан из водоросли мотзуку (*Okinawa tozuku* Mr 3,2 кДа) — против вируса азиатской чумы птиц (NDV), фукоиданы (Mr 32 кДа – 320 кДа) снижают уровень TNF-α и IL-1 в цереброспинальной жидкости при остром бактериальном менингите [2]. Полисахариды из *Helianthus tuberosus* L. нетоксичны, обладают иммуномодулирующим и противоопухолевым эффектами, что делает возможным широкое их применение в таких областях, как фармакология, ветеринария и медицина. Биологическая активность ПС обусловлена их взаимодействиями с рецепторами Dectin-1, CR3, CD-209, TLR-2, TLR-4, TLR-6, которые запускают основные иммунологические каскады и изменения в клетках.

В декабре 2019 г. появилась вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом

SARS-CoV-2, которая на 23.08.2022 привела к гибели более 6 млн. человек. Особенности возбудителя COVID-19 — вируса SARS-CoV-2 — состоят в том, что и вирус, и отдельные вирусные белки могут взаимодействовать с огромным числом рецепторов на поверхностях различных клеток (KREMEN1, ASGR1, AXL, NRP-1, ACE2, CD147), приводя к каскадам патологических ответов, которые зависят также и от текущего состояния организма. Понимание молекулярных механизмов биологической активности ПС необходимо для успешного использования их как в терапии острых состояний при вирусных инфекциях, в частности, COVID-19, так и для реабилитации при отдалённых последствиях перенесённого заболевания.

1. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА COVID-19

1.1. Возбудитель COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 относится к роду *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae* (подпорядок *Nidovirales* по классификации МКТВ) и представляет собой оболочечный вирус с несегментированной одноцепочечной (+)РНК (по классификации Балтимора IV класс) [3]. Последовательность генома SARS-CoV-2 примерно на 80% идентична с SARS-CoV и на 50% с MERS-CoV [4, 5].

Размер вириона SARS-CoV-2 составляет 60-140 нм, протеом представлен 29 белками, содержащими примерно 10 тысяч аминокислотных остатков. Геном представлен одноцепочечной геномной РНК из примерно 30 тысяч нуклеотидов, включающей 14 открытых рамок считывания,

Принятые сокращения: ПС – полисахарид; HSV – вирус простого герпеса (herpes simplex virus); NDV – вирус азиатской чумы птиц (Newcastle disease virus); TNF (R) – фактор некроза опухолей (рецептор) (tumor necrosis factor (receptor)); IL – интерлейкин (interleukin); CR – рецептор комплемента (complement receptor); CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation); TLR – толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors); KREMEN – трансмембранный рецептор (kringle containing transmembrane protein); AXL – рецептор тирозин-протеинкиназы; NRP – нейропилин (neuropilin); ACE – рецептор ангиотензин превращающего фермента (angiotensin converting enzyme); ASGR – асиалогликопротеиновый рецептор (asialoglycoprotein receptor 1); МКТВ – международный комитет по таксономии вирусов; ORF – открытые рамки считывания (open reading frames); NSP – неструктурные белки (non-structural proteins); TMPRSS – трансмембранная сериновая протеаза (transmembrane serine protease); Ang – ангиотензин (angiotensin); MAS – рецептор сборки митохондрий (mitochondrial assembly); Mr – молекулярная масса (molecular mass); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular-endothelial growth factor); SEMA – рецептор класса семафоринов (semaphorins); TGF – фактор роста опухолей (tumor growth factor); NTD – N-концевой домен (N-terminal domain); RBD – рецептор связывающий домен (receptor-binding domain); Da – дальтон (Daltons); Wnt – сигнальный внутриклеточный каскад; DKK – Диккопф белки (Dickkopf proteins); LRP – рецептор липопротеинов низкой плотности (Low density lipoprotein receptor-related protein); HEK293E – эмбриональная почечная клеточная линия (human embryonic kidney 293); RA – ревматоидный артрит (rheumatoid arthritis); IGF – инсулиновый фактор роста (insulin growth factor); EGF – эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor); GLUT – транспортер глюкозы (glucose transporter); ЦНС – центральная нервная система; RdRp – РНК-зависимая РНК полимераз (RNA-dependent RNA polymerase); HEL – хеликаза (helicase); NendoU – уридилат-специфическая эндорибонуклеаза; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; HDAC – гистоновые деацетилазы (histone deacetylase); TRMT – тРНК метилтрансфераза (tRNA methyltransferase); NF-κB – транскрипционный фактор (ядерный фактор κB); TRIM – белок, содержащий мотив трипартит (tripartite motif containing protein); MIB – убиквитинирующая лигаза (mind bomb); ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; SpO₂ – сатурация кислородом; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание; САМ – синдром активации макрофагов; НК (NK) – натуральный киллер (natural killer); CRP (СРБ) – С-реактивный белок (C-reactive protein); GM-CSF – гранулоцитарно макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte macrophage-colony stimulating factor); Th – Т-хелпер (T-helper); ASPP – полисахарид пурпурного сладкого картофеля (alkali-soluble polysaccharide); LPS (ЛПС) – липополисахарид (lipopolysaccharide); RAW 264.7 – макрофагальная клеточная линия; PGE (ПГЕ) – простагландин (prostaglandin); COX – циклооксигеназа (cyclooxygenase); iNOS – NO-синтаза (NO-synthase); LF – низкомолекулярные фракции; EMCV – вирус энцефаломиокардита (encephalomyocarditis virus); HAV – вирус гепатита А; SuHV1 – вирус герпеса Suid типа 1; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; IFN – интерферон (interferon); JNK – c-Jun N-концевая киназа (c-Jun N-terminal kinase); MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase); ERK – сигнальный путь внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (extracellular signal-regulated kinase); NF-AT – ядерный фактор активированных Т-клеток (nuclear factor of activated T-cells); SR – рецепторы-мусорщики (scavenger receptor); APC (АПК) – антигенпрезентирующие клетки (antigen presenting cells); DC (ДК) – дендритная клетка (dendritic cell); PRR – паттерн-узнающие рецепторы (pattern recognition receptors); Syk – нерецепторная тирозинкиназа селезёнки (spleen tyrosine kinase); Raf – прото-онкогенная серин/треониновая протеинкиназа (proto-oncogene serine/threonine-protein kinase); Man-LAM – маннозный липоарабиноманнан; BMDC – дендритные клетки костного мозга (bone marrow dendritic cells); MIP – макрофагальный противовоспалительный белок (macrophage inflammatory proteins); IRAK – интерлейкин рецептор-ассоциированная киназа (interleukin-1 receptor-associated kinase); TAK-1 – tat-ассоциированная киназа (tat-associated kinase); TBK – TANK-ассоциированная киназа (TANK binding kinase); PI3PK – фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide 3-kinase); TRIF – TIR-домен-содержащий адаптер, индуцирующий интерферон-β (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β); CTL – лектин-подобный рецептор (C-type lectin receptor); CRD – углевод распознающий домен; CXCL – хемокиновый лиганд (chemokine ligand); CCL – лиганд с C-C мотивом (C-C motif ligand); ITAM – иммунорецепторный тирозин активирующий мотив (immunoreceptor tyrosine-based activation motif); DED – эффекторный домен смерти (death effector domain); HTLP – полисахарид из топинамбура (*Helianthus tuberosus* polysaccharide); МПК – мононуклеары периферической крови; БАД – биологически активная добавка; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; MMP – матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase); T-reg – регуляторные Т-клетки; SODD – ингибитор домена смерти (silencer of death domain); c-FLIP – FADD-подобный белок, ингибирующий фермент, превращающий IL-1β (FADD-like IL-1β-converting enzyme-inhibitory protein).

из которых две основные: ORF1a и ORF1a/b. ORF1a и ORF1a/b кодируют полипротеины, которые аутопротеолитически процессируются в 16 неструктурных белков (NSP1-NSP16), образующих репликационно-транскрипционный комплекс [6]. Пять рамок считывания кодируют 4 структурных белка: шип (S-белок), оболочечный (E-белок), мембранный (M-белок) и нуклеокапсид (N-белок) и 9 дополнительных белков (рис. 1).

1.2. Пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки хозяина

Коронавирусы проникают в клетки либо путём эндоцитоза, либо путём прямого слияния с плазматической мембраной в зависимости от наличия клеточных протеаз. Считается, что основной путь

проникновения SARS-CoV-2 реализуется за счёт связывания шипа вируса с рецептором, которым служит ангиотензинпревращающий фермент II типа (ACE2). Для эффективного проникновения вируса в клетку необходимо специфическое расщепление гликопротеинов S-белка фурином (по сайту из четырёх аминокислот (PRRA)) между S1 и S2 субъединицами при условии активации трансмембранной сериновой протеазы TMPRSS2 [6] (рис. 2).

С ACE2 связан классический сигнальный путь ренин-ангиотензиновой системы, контролирующей сердечно-сосудистую систему, в первую очередь посредством гормона ангиотензина II (AngII). AngII оказывает сосудосуживающее и проапоптотическое действие на эпителиальные

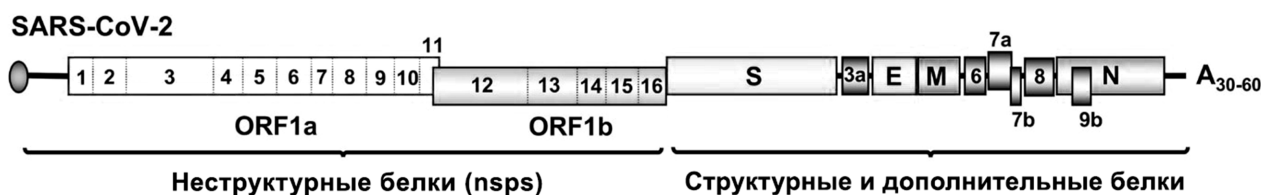


Рисунок 1. Рамки считывания SARS-CoV-2.

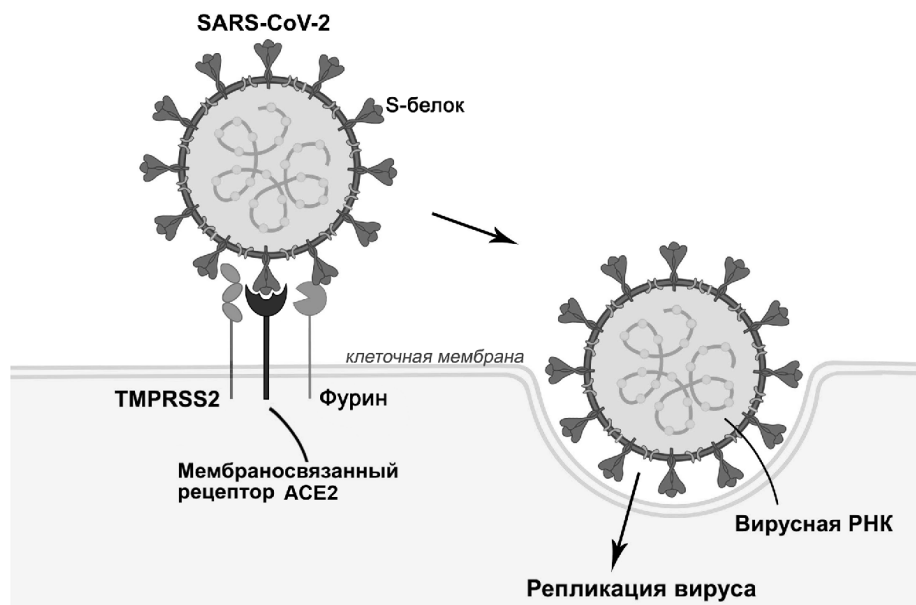


Рисунок 2. Путь проникновения SARS-CoV-2 через рецептор ACE2.

клетки лёгких. ACE2 защищает ткань лёгких путём деградации AngII с образованием ангиотензина 1-7, который, в свою очередь, оказывает противоположные AngII действия посредством взаимодействия с MAS-рецептором органов и тканей (противовоспалительное, вазодилатирующее, антиатерогенное) [5].

Гепарансульфат повышает эффективность проникновения SARS-CoV-2 через ACE2, так как гепарин резко усиливает открытую конформацию рецептор-связывающего домена (RBD) SARS-CoV-2, обеспечивающего связывание с ACE2 [7].

Кроме ACE2, обнаружен ряд других рецепторов, участвующих в проникновении вируса в клетки (рис. 3).

Нейропилин-1 (NRP1) — трансмембранный гептамерный белок (Мг 120-140 кДа), имеющий 3 внеклеточных субдомена А, В и С. Субдомен А (семафорин-связывающий субдомен) имеет 2 мотива связывания комплемента, субдомен В связывает факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), субдомен С способствует гомо- или гетеродимеризации других рецепторов с трансмембранным доменом, влияя на отдельные нижележащие сигнальные каскады. NRP1 лишён тирозинкиназной активности, но является многофункциональным корецептором. Так, показано, что NRP1 связывается с гепарин-связывающим членом семейства VEGF, SEMA, с трансформирующим фактором роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и др. [8]. Было выяснено, что небольшая часть белка S комплементарна

домену b1 белка NRP1 человека и позволяет связывать SARS-CoV-2 с клетками-хозяевами, что облегчает проникновение вируса. В отличие от ACE2, NRP1 связывает его только после того, как С-конец белка S1 подвергается расщеплению протеазой [9]. Следовательно, NRP1 служит “постпротеолизным рецептором” для прикрепления вируса к поверхности клеток-хозяев. Анализ транскриптома и иммуноспецифическое окрашивание тканей человека показали обильную экспрессию NRP1 в клетках лёгких и обонятельного эпителия, в то время как ACE2 отсутствует или экспрессируется на низком уровне. NRP1 значительно усиливает инфекционность SARS-CoV-2 и может опосредовать проникновение вируса в головной мозг через обонятельную луковицу [10].

Рецепторные тирозинпротеинкиназы UFO (AXL). Белок AXL представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая передает сигналы из внеклеточного матрикса в цитоплазму и регулирует многие физиологические процессы, включая выживание клеток, пролиферацию, дифференцировку, является ингибитором врождённого иммунного ответа. Связывание этого рецептора с S-белком опосредуется N-концевым доменом (NTD) S-белка, а не RBD, и происходит с высокой аффинностью ($K_d=882$ нМ) [9]. Исследователи склоняются к тому, что AXL является ACE2-независимым рецептором для SARS-CoV-2. Было показано, что белок AXL экспрессирует значительно более высокий процент

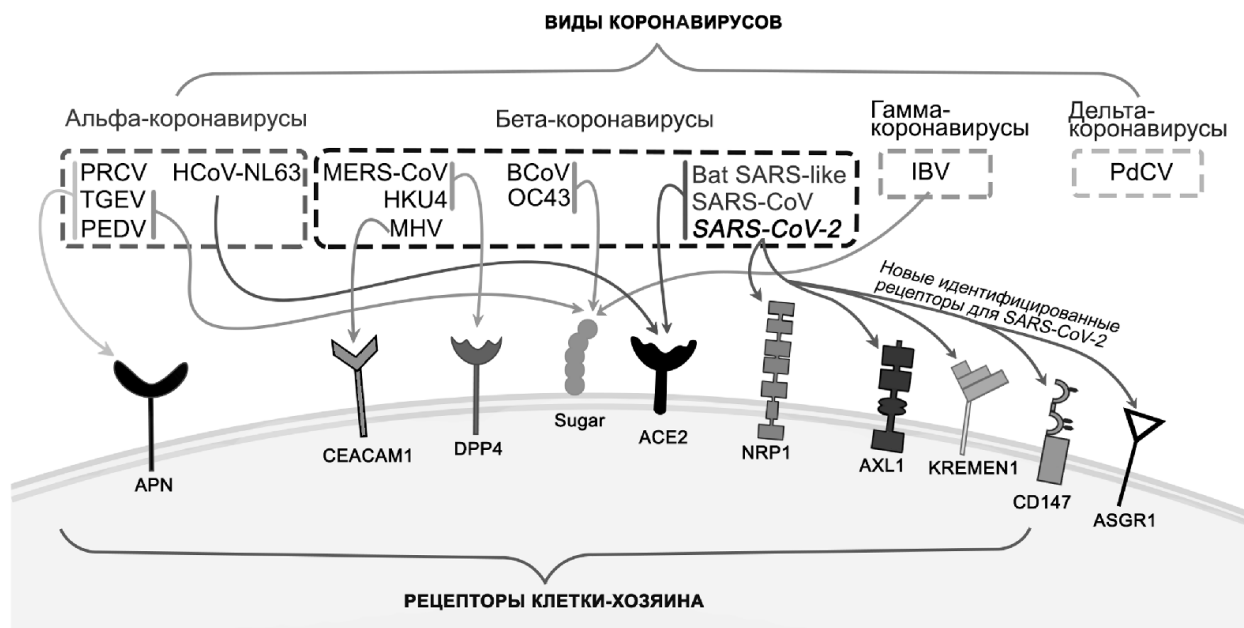


Рисунок 3. Потенциальные пути проникновения коронавирусов через рецепторы клеток-хозяев (адаптировано из [9]).

клеток в трахее, бронхах и лёгких, чем ACE2, при этом AXL не экспрессируется совместно с ACE2 или TMPRSS2 [11].

CD147 представляет собой трансмембранный гликопротеин надсемейства иммуноглобулинов (50-60 кДа). Сообщается о прямом взаимодействии CD147 и шиповидного белка SARS-CoV-2, что подтверждается конкурентным ингибированием репликации SARS-CoV-2 при введении меплазмага (гуманизированное моноклональное антитело IgG2 к CD147) и развитием заболевания при сверхэкспрессии CD147 [12]. Вирионы SARS-CoV-2 проникают в клетки-хозяева через белок CD147-спайк путём эндоцитоза [13]. Этот рецептор экспрессируется, в том числе, на поверхности Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, при этом формируется петля положительной обратной связи в сигнальном каскаде: лимфоциты могут быть инфицированы и количество циркулирующих лимфоцитов снижается, что при COVID-19 является прогностическим фактором тяжести заболевания. Однако есть работа, ставящая под сомнение роль CD147 в проникновении SARS-CoV-2 в клетку [14].

KREMEN1 и **ASGR1**, видимо, также могут быть рецепторами для SARS-CoV-2. ASGR1 взаимодействует как с NTD, так и с RBD, тогда как KREMEN1 взаимодействует с доменами NTD, RBD и S2 SARS-CoV-2, при этом аффинность связывания с S-белком имеет наномолярный уровень, как и у ACE2 [15].

Рецептор белков KREMEN1 взаимодействует с DKK1/2, ингибируя передачу сигналов Wnt/β-катенина и способствуя клатрин-опосредованному эндоцитозу рецепторов Wnt LRP5 и LRP6. В отсутствие DKK1 он усиливает передачу сигналов Wnt/β-катенина, поддерживая LRP5 или LRP6 на клеточной мембране. Его функции разнообразны:

- индуцирует апоптоз независимым от Wnt способом, что ингибируется связью лиганда DKK1;
- модулирует развитие клеток улитки слухового аппарата;

- осуществляет передачу сигналов семейством секретрируемых гликолипопротеинов Wnt через коактиватор транскрипции бета-катенина, контролирует эмбриональное развитие и гомеостаз взрослых [16].

ASGR1 экспрессируется гепатоцитами печени. Рецептор в присутствии Ca²⁺ опосредует эндоцитоз гликопротеинов плазмы, лишенных концевой остатка сиаловой кислоты [17]. Рецептор распознаёт терминальные звенья галактозы и N-ацетилгалактозамина. После связывания лиганда с рецептором полученный комплекс интернализуется и транспортируется к сортирующей органелле, где рецептор и лиганд диссоциируют. Затем рецептор возвращается на поверхность клеточной мембраны.

Проникновение вируса через данные рецепторы усиливается в присутствии ACE2, но может проходить и независимо от него, что было показано на клетках HEK293E с нокаутированным ACE2 [18]. Клетки, экспрессирующие KREMEN1 и ASGR1, показали явную инфекцию SARS-CoV-2. По данным Gu и соавт. [18], проникновение вируса через ASGR1 и KREMEN1 может быть связано с устойчивостью к нейтрализации антителами.

SARS-CoV-2 может проникать в клетку и без участия рецепторов, однако этот путь здесь рассмотрен не будет.

1.3. Распределение рецепторов в тканях и органах человека

Известно, что рецептор ASGR1 экспрессируется в основном в гепатоцитах, поэтому SARS-CoV-2 может поражать печень [19]. Однако большинство

рецепторов, участвующих в проникновении вируса, экспрессируются практически во всех тканях и органах, распределение которых можно увидеть на анатомограммах [19]. Наиболее широко в организме человека представлены рецепторы ACE2, NRP1, CD147, которые экспрессируются практически во всех тканях и органах.

CD147 экспрессируется практически во всех тканях. В норме он обнаружен на эпителиальных и эндотелиальных клетках, фибробластах, эритроцитах, тромбоцитах, клетках цитотрофобласта, базальном слое эпителия, содержащем стволовые клетки, в гиппокампе, миндалинах, в мышечной ткани, особенно в сердце, в костном мозге и лимфоидной ткани, в плаценте и т.д. (рис. 4). При патологических процессах он детектируется в коже (при системной красной волчанке), в мононуклеарных клетках периферической крови (при псориазе), в синовиальной суставной ткани (при ревматоидном артрите, RA), в моноцитах периферической крови и Т-лимфоцитах (при анкилозирующем спондилоартрите) [20] и т.д.

CD147 участвует в разнообразных сигнальных каскадах иммунной системы. Наблюдается корреляция экспрессии CD147 с выработкой хемокинов и цитокинов (IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-I), TGF- β 1, EGF, IL-6) [20]. Экспрессия CD147 в ткани головного мозга (регистрируется в нейронах, клетках глии, а также в клетках эндотелия церебральных микрососудов) способствует возрастанию активности GLUT1, что поддерживает функциональность фоторецепторов в колбочках сетчатки [20].

Распределение ACE2 по тканям и органам менее разнообразно, чем CD147, однако его высокая экспрессия регистрируется в респираторном тракте, трубчатых и паренхиматозных органах пищеварительной системы, почках и органах мочевыделительной системы, эндотелии сосудов, в женской и мужской половой системе, в меньшей степени в мышечной ткани [19]. ACE2 является важным элементом ренин-ангиотензиновой системы, физиологическая роль которой хорошо известна и описана в многочисленных работах [21].

NRP1 регистрируется практически во всех органах и тканях (с преимущественной экспрессией на поверхности эндотелиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, мезенхимальных стволовых клетках, сосудистой сети сетчатки, нейронах и эпителиальных клетках, выстилающих дыхательный и желудочно-кишечный тракты). В иммунных клетках (бронхиальных и сосудистых макрофагах, дендритных клетках, Т-клетках, особенно клетках CD8, регуляторных Т-клетках, В-клетках и тучных клетках), включая альвеолярные и жировые ткани; он контролирует множество функций: развитие, миграцию и рекрутирование, связь между различными иммунными клетками, а также регуляцию иммунной системы в нормальных физиологических условиях [8, 19]. В костных клетках (остеокластах и остеобластах) он участвует в регуляции ремоделирования костей, например, в защите костей за счёт связывания с SEMA3A. Больше всего NRP1 в бронхах, носоглотке и фаллопиевых трубах. Он участвует также в регуляции аксонов

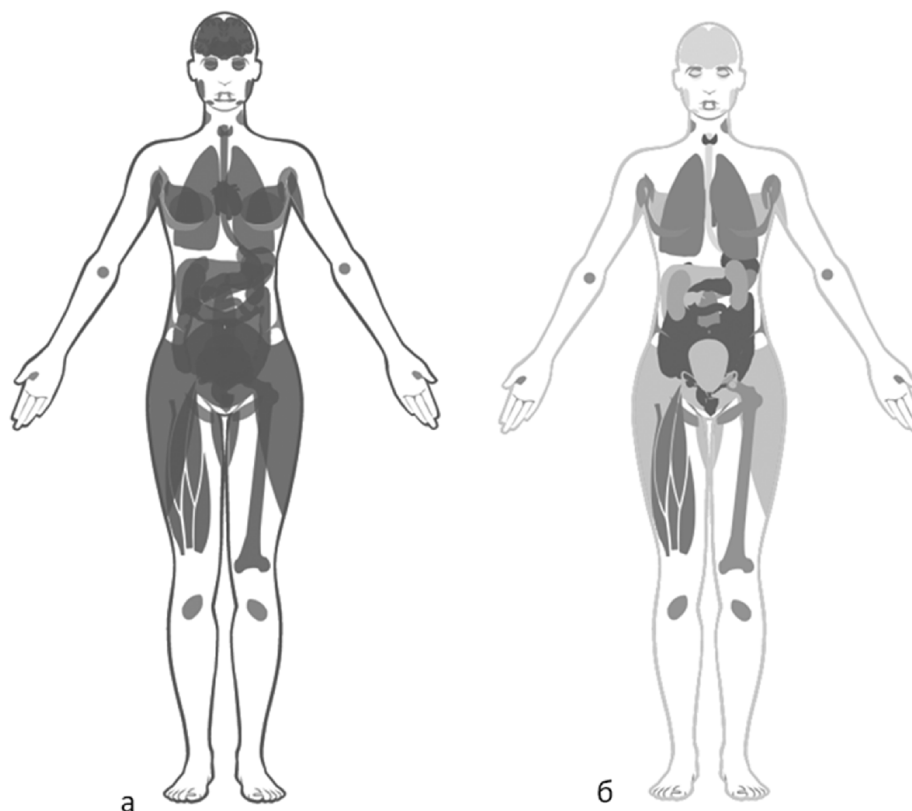


Рисунок 4. Экспрессия (а) и детекция (б) CD147 в тканях и органах человека (адаптировано из [19]). NRP1 представлен в тканях схожим образом.

в центральной и периферической нервной системе, ангиогенезе, проницаемости сосудов и выживании клеток, пролиферации, дифференцировке, миграции и инвазии. NRP1 экспрессируется в ЦНС, включая обонятельные бугорки и парабонятельные извилины, что указывает на его роль в неврологических проявлениях при COVID-19 [22].

1.4. Жизненный цикл SARS-CoV-2

После связывания рецепторов с лигандом (протеазы клетки-хозяина активируют белок S, расщепляя его на субъединицы S1 и S2) происходит слияние мембран коронавируса и клетки, что приводит к высвобождению (+)РНК в цитоплазму, которая действует в качестве мРНК и транслируется механизмами клетки-хозяина. Образуются ферменты, участвующие в репликации вируса, которые генерируют и собирают новые вирусные частицы. Критическими моментами в жизненном цикле SARS-CoV-2 являются синтез РНК, корректура матрицы и эспирование. В этом принимают активное участие ферменты: NSP12 (РНК-зависимая РНК-полимераза, RdRp), NSP13 (цинк-связывающая геликаза, HEL), комплекс NSP14-16 (мРНК кэппинг), NSP14 (вычитка или своеобразная репарация РНК), NSP15 (уридилат-специфическая эндорибонуклеазная активность, NendoU) и NSP7-NSP10 (неструктурные белки) [23].

Высвобождение вируса из инфицированной клетки происходит путём почкования, экзоцитоза или лизиса клеток. Механически для неразвитых частиц вириона происходит почкование. Нуклеокапсидный белок N вируса взаимодействует с тем участком формирующейся мембраны клетки-хозяина, в который встроен поверхностный вирусный белок Е (гликозилированный). Это взаимодействие обеспечивает правильную ориентацию вириона на плазматической мембране, эндосомальных, ядерных или перинуклеарных мембранах, что приводит к формированию и высвобождению вирусных частиц. Вирусы, созревающие в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) или аппарате Гольджи, высвобождаются посредством экзоцитоза. Часто вирус разрушает внутренние структуры клетки-хозяина, что приводит к высвобождению лизосом, гибели клетки и высвобождению вирусных частиц [24]. Схематично жизненный цикл вируса хорошо продемонстрирован в работе Harrison и соавт. [25].

1.5. Взаимодействие белков SARS-CoV-2 с белками человека

В настоящее время выявлены 332 вида взаимодействий белков SARS-CoV-2 с белками человека, которые связаны с множеством биологических процессов, включая транспортировку белков, трансляцию, транскрипцию и регуляцию убиквитинирования, репликацию ДНК (NSP1), эпигенетическую регуляцию и регуляцию экспрессии генов (NSP5, NSP8, NSP13 и Е), перенос везикул (NSP2, NSP6, NSP7, NSP10, NSP13, NSP15, ORF3a, Е, М и ORF8), модификацию липидов [26]. S-белок влияет на процессинг РНК (NSP8 и N),

активность убиквитинлигазы (ORF10), передачу сигналов (NSP7, NSP8, NSP13, N и ORF9b), механизм ядерного транспорта (NSP9, NSP15 и ORF6), а также на цитоскелет (NSP1 и NSP13), митохондрии (NSP4, NSP8 и ORF9c) и внеклеточный матрикс (NSP9) [27].

Orf8 белок SARS-CoV-2 был обнаружен в ядерной мембране и хроматиновой фракции клеток, где он способен мимикрировать под гистоновые белки и нарушать посттрансляционные модификации гистоновых белков [28], что потенциально может приводить к серьёзным нарушениям в репликации ДНК.

По сообщению Joyce и соавт., 40% белков, взаимодействующих с SARS-CoV-2, связаны с внутриклеточными компартментами или везикулярным транспортом [29]. Взаимодействие с NSP8, ORF8, М и NSP13 может приводить к перестройкам ЭПР и аппарата Гольджи [26]. Взаимодействия в периферических компартментах с NSP2, NSP6 и М, NSP7, NSP10, Е и ORF3a также могут модифицировать мембраны внутриклеточных компартментов (митохондрии, эндосомы и др.), способствуя репликации коронавируса [30]. NSP6 и ORF9c взаимодействуют с сигма-рецепторами, которые участвуют в ремоделировании липидов и стрессовой реакции ЭПР [31].

Обнаружено взаимодействие между NSP5 дикого типа и эпигенетическим регулятором гистондеацетилазы 2 (HDAC2), при этом NSP5 может ингибировать транспорт HDAC2 в ядро и потенциально влиять на способность HDAC2 опосредовать воспаление и интерфероновый ответ [32]. Кроме того, NSP5 взаимодействует и с tРНК-метилтрансферазой 1 (TRMT1), которая отвечает за модификацию основания диметилгуанозина (m2,2G) как в ядерных, так и в митохондриальных tРНК [33]. TRMT1 расщепляется с помощью NSP5, что приводит к удалению его цинкового пальца и сигнала ядерной локализации и, вероятно, приводит к исключительно митохондриальной локализации TRMT1.

Вирусные белки SARS-CoV-2 связываются с несколькими сигнальными белками врождённого иммунитета. На интерфероновый сигнальный каскад нацелены NSP13, NSP15 и ORF9b; на путь NF-κB нацелены NSP13 и ORF9c [34]. Кроме того, две другие убиквитинлигазы E3, которые регулируют противовирусную передачу сигналов врождённого иммунитета (TRIM59 и MIB1) связаны с ORF3a и NSP9 соответственно [26]. Обнаружено взаимодействие между ORF6 SARS-CoV-2 и комплексом NUP98-RAE1 — интерферон-индуцируемым ядерным экспортным комплексом мРНК [35].

1.6. Ассоциированные с COVID-19 состояния

Распределение рецепторов, тропных к SARS-CoV-2, обуславливает большое разнообразие клинических проявлений, включая тромбозы, лёгочную, желудочно-кишечную, почечную и сердечную недостаточность, снижение когнитивных функций, симптомы интоксикации, лихорадку, миалгии, катаральный синдром и др. [36-38]. Из-за высокой тропности вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей

на всём протяжении и альвеолоцитам I и II типов чаще всего клиническими проявлениями являются: повышение температуры тела, кашель, одышка, снижение сатурации кислорода (SpO_2) $\leq 95\%$, нарушение или потеря обоняния, потеря вкуса, что в случае тяжёлого течения приводит к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Также у больных COVID-19 часто наблюдается сочетание поражений микроциркуляторного русла и синдрома гиперкоагуляции, приводящие к формированию тромбов, развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, что может приводить к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию (ДВС) [39]. Помимо этого COVID-19 имеет и долгосрочные последствия, такие как миокардит, воспаление зрительного нерва, обострение хронических заболеваний, таких как диабет, а также может прогрессировать до системного воспаления и полиорганной недостаточности [40].

Отдельно стоит отметить особенности иммунного ответа на SARS-CoV-2: с одной стороны, синдром активации макрофагов (CAM) с последующим цитокиновым штормом [41], с другой стороны, выраженная лимфоцитопения у более 70% заболевших [42]. Наблюдалось снижение в субпопуляциях лимфоцитов: $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК. В некоторых работах отмечают снижение $CD4^+$ Т-лимфоцитов у 100% заболевших SARS-CoV-2 вирусом [43]. Причины лимфоцитопении: миграция лимфоцитов в очаг воспаления, иммуносупрессорное влияние вируса, а также выработки медиаторов воспаления вирус-инфицированными клетками и макрофагами. Так, инфицированные альвеолоциты 2 типа выделяют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли (TNF- α), IL-1 и IL-6. Уменьшение соотношения $CD4^+/CD8^+$ Т-лимфоцитов, как правило, характеризует иммунодепрессивные состояния, что коррелирует с увеличением выработки С-реактивного белка (CRP) и IL-6 у больных COVID-19. Важную роль в протекании заболевания играет дифференцировка макрофагов по M1 и M2 фенотипу. SARS-CoV-2, стимулируя пораженные клетки к выбросу цитокинов, таких как TNF- α или лиганды толл-подобных рецепторов (TLR), активирует дифференцировку макрофагов по M1 фенотипу, что являлось бы нормальным физиологическим ответом. Однако при тяжёлом течении заболевания развивается “дисрегуляция” синтеза цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, GM-CSF, TNF- α и др.), а также маркеров воспаления (CRP, ферритин), что значительно нарушает баланс M1/M2 макрофагов и приводит к “цитокиновому шторму” [43]. Дифференцированные в M1 макрофаги отличаются высокой презентацией антигена, вырабатывают провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-23) для активации Т-хелперов 1 (Th1) и обеспечения клеточного иммунитета. В свою очередь, M2 макрофаги характеризуются повышенной регуляцией Dectin-1. Вырабатывая IL-10, TGF- β , они приводят к подавлению воспаления, способствуют

восстановлению тканей, ангиогенезу и нормализации иммунного ответа [44]. Было также показано, что M1 макрофаги способствуют проникновению и размножению вируса, в то время как M2 обеспечивают захват и разрушение вирусной частицы за счёт более эффективных соотношений значений pH в эндосомах и лизосомах [41].

Для больных COVID-19 возникает острая необходимость в нормализации иммунной системы, усилении лимфоцитопоза и восстановлении популяции лимфоцитов, нормализации гемостаза и регенерации повреждённых тканей. Полисахариды как естественные физиологические соединения, являются одними из немногих молекул, способных помочь с решением этих задач, не вызывая побочного действия.

2. ПОЛИСАХАРИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

2.1. Биологическая активность полисахаридов

Экстрагированные и очищенные полисахариды (ПС) растений оказывают ярко выраженное регенеративное, антиоксидантное, гепатопротекторное, противовоспалительное и противовирусное действие, стимулируют процессы кроветворения (влияя на миелоидный, эритроидный и лимфоидный росток в костном мозге), активируют функции иммунной системы при введении в организм как здоровых, так и больных животных [45-47]. Зачастую они оказывают не прямое, а опосредованное действие на патоген, модулируя клеточный ответ [48]. Многие ПС и их производные используются в различных медицинских целях, как, например, декстраны (с целью детоксикации), муколитики, мочегонные и др. (таблица).

Особенно ценными ПС представляются гликаны, а также гетерогликаны с преобладающим количественным содержанием глюкозы и их наиболее биологически активные представители — β -глюканы, которые с помощью рецепторов (Dectin-1, CR3, CD-209, TLR-2, TLR-4, TLR-6) запускают основные иммунологические каскады и изменения в клетках [49, 50]. Лентинан, β -(1 \rightarrow 3)-D-глюкан (более 2000 кДа), полученный из грибов шиитаке (*Lentinula edodes*), известен противоопухолевой и антивирусной активностями. В Китае и Японии лентинан утвержден как иммунотерапевтический агент для лечения рака и применяется в клиниках в сочетании с химиотерапией.

Полисахарид, экстрагированный из пурпурного сладкого картофеля (ASPP), оказывает противовоспалительное действие, дозозависимо снижая уровни оксида азота, IL-6, IL-1 β и TNF- α , одновременно увеличивая продукцию IL-10 в обработанных липополисахаридом (LPS) клетках макрофагов RAW 264.7 [51]. Секретция IL-6, IL-1 β и TNF- α также была подавлена у мышей, получавших LPS [52]. Кроме того, из улитки *Cipangopaludina chinensis* (CCPSn) был получен сульфатированный гомополисахарид, который может не только значительно снижать соотношение

МЕХАНИЗМЫ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДОВ ПРИ COVID-19

Таблица. Биологические активности полисахаридов из разных продуцентов

Название ПС	Источник	Биологическая активность	Примеры лекарственных препаратов, БАД, добавок
HTLP	<i>Helianthus tuberosum</i> L.	В зависимости от наличия или отсутствия факторов патогенности приводит к снижению или стимулированию IL-1, IL-6, IL-10. Индуцирует выработку интерферона; проявляет противовирусную активность [92].	Иммеран (“НПФ Гемма-Б”, Россия) схожий полисахарид из побегов картофеля (<i>Solanum tuberosum</i>) р-р для в/в введения 0,5 мг/мл – активация регенеративно-репаративных процессов слизистой ЖКТ.
ASPP	<i>Ipomoea batatas</i>	Дозозависимо ингибирует продукцию оксида азота, IL-6, IL-1β, TNF-α; проявляет противовирусную активность, оказывает антиоксидантный эффект.	Порошок батата входит в состав напитков (матча), комплексных БАД, согласно исследованиям при диабете 2 типа (4 г/сут).
Фукоидан	<i>Sargassum trichophyllum</i> ; <i>Fucus evanescens</i> или <i>Cladosiphon okamuranus</i> Tokida	Проявляет противовирусную активность.	БАД Vital Fucoidan (“TianDe”, Китай) капсулы 0,1 г – модуляция иммунитета, противовоспалительное; БАД Orihiro Fucoidan (“ORIHIRO Co.”, Япония) капсулы 0,3 г – повышение иммунитета, онкология
Каррагинаны	<i>Gigartinales</i> ; <i>Tichocarpaceae</i> ; <i>Euchema</i>	Стимулируют выработку IL-6, TNF-α, IL-10. Проявляет противовирусную активность.	Пищевая добавка E407; БАД Red Marine Algae Plus (“Pure Planet”, США).
Спирулан кальция (Спируна)	<i>Arthrospira platensis</i> ; <i>Arthrospira maxima</i>	Проявляет противовирусную активность.	БАД спирулина+кальций (“ALGAE”, Япония) капсулы 0,24 г – нормализация иммунитета и обменных процессов; БАД порошок спирулины 500 мг (“NowFoods”, США); БАД Спирулина 500 мг (“Экология питания”, Россия).
Лентинан	<i>Lentinula edodes</i>	Ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-8), PGE2, NO, экспрессию MMP-1, MMP-3, MMP-13. Проявляет противовирусную активность.	БАД Шиитакэ (экстракт гриба) (“Эвалар”, Россия); Shiitake (organic <i>Lentinula edodes</i>) 525 mg (“Aloha Medicinals”, США) – применяется как БАД в онкологии, для восстановления иммунной системы и др.
Декстраны	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ; <i>Streptococcus mutans</i>	Оказывает дезинтоксикационное действие.	Реополиглюкин (плазмозамещающий инфузионный раствор 10%, используется в реанимации, нормализует гемодинамику, обеспечивает дезинтоксикацию организма).
Хондроитин-сульфат	Chondroitin sulfate	Является ПС компонентом межклеточного вещества хрящевой ткани; при введении оказывает хондростимулирующее, регенерирующее и противовоспалительное действия, усиливает обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хрящах.	Хондроитин сульфат натрия 100 мг, лиофилизат раствора для в/м введения (“Эллара”, Россия); БАД Терафлекс (“Bayer”, Швейцария) – капсулы для восстановления хрящевой ткани суставов.

секреции про- и противовоспалительных цитокинов, включая TNF-α/IL-10, IL-6/IL-10 и IL-1β/IL-10, но также снижает высвобождение NO и простагландина E2 (PGE2) за счёт подавления экспрессии COX2 и iNOS [53]. Природные ПС, экстрагированные из вешенки степной (*Pleurotus eryngii*), могут значительно снижать экспрессию цитокинов дозозависимым образом [54].

Большинство ПС водорослей обладают способностью облегчать течение вирусных инфекций, блокируя прикрепление вирусных

частиц к поверхности клетки-хозяина. Среди экстрагированных из бурой водоросли (*Sargassum trichophyllum*) ПС (ламинаран, альгинат и фукоидан) только фукоидан показал биологическую активность против вируса простого герпеса 1, 2 типов [55]. Низкомолекулярные фракции фукоидана (LF1 и LF2) из ламинарии японской (M_r 1,32 кДа) могут ингибировать репликацию вируса гриппа I типа, аденовируса и вируса парагриппа I *in vitro* [56]. Фукоидан из съедобной водоросли модзуку (*Cladosiphon okamuranus* (M_r 3,2 кДа) также

показал высокую противовирусную активность против вируса азиатской чумы птиц (NDV). При этом его цитотоксичность была ниже, чем у противовирусного препарата рибавирина [57]. Иммуномодулирующее действие на организм, а также механизмы ингибирования прикрепления вируса и последующей репликации фукоидана и других ПС привлекают внимание в контексте защиты от COVID-19 [58, 59]. Отрицательные заряды сульфатной группы фукоидана взаимодействуют с рецепторами вирусов, блокируя контакт с поверхностью клетки-хозяина. В моделях *in vitro* фукоиданы продемонстрировали прямую ингибирующую эффективность в отношении SARS-CoV-2: в концентрации 83 нМ фукоидан связывался с шиповидным белком SARS-CoV-2, что указывает на перспективы его использования в качестве терапевтического препарата [60]. Высокомолекулярный фукоидан (>800 кДа 8,3 мг/мл) из *Saccharina japonica*, содержащий большое общее количество углеводов (62,7-99,1%) и фукозы (37,3-66,2%) с наиболее сильно разветвлёнными структурами, значительно более эффективен, чем низкомолекулярный (IC₅₀ 16 мг/мл). Неочищенный полисахарид, извлечённый из *S. horneri*, проявлял сильную противовирусную активность (со значением IC₅₀ 12 мг/мл) для предотвращения проникновения вируса SARS-CoV-2 [61].

Каррагинаны проявляют противовирусную активность против оболочечных вирусов, включая вирусы HSV-1, HSV-2 и коревой оспы, и вирусов свиной чумы, энцефаломиокардита (EMCV), гепатита А (HAV), герпеса Suid типа 1 (SuHV-1) [62, 63].

Цианобактерия *Arthrospira platensis* (ранее *Spirulina platensis*) продуцирует спироулан кальция — сульфатированный полисахарид, обладающий антиоксидантной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и противовирусной активностью в отношении вирусов HSV-1, цитомегаловируса человека, вирусов кори, эпидемического паротита, гриппа А и ВИЧ-1 [64].

Большинство ПС проявляют прямое противовирусное действие, ингибируя различные стадии процесса инфицирования вирусом клетки-хозяина. Однако особое внимание стоит уделить иммуномодулирующему действию ПС. У большинства пациентов с тяжёлой формой COVID-19 наблюдался пониженный уровень интерферона (IFN) I типа (отсутствие IFN- β и низкая продукция и активность IFN- α), в то время как λ -каррагинан, например, индуцировал синтез IFN-I [65, 66]. Фукоиданы стимулируют продукцию NK-клеток (натуральных киллеров) и развитие дендритных клеток, усиливают иммунный ответ Th1-типа, продуцируя антитела против детерминант конкретного антигена и генерируя Т-клетки памяти против конкретного вируса [67]. ПС оказывают противовирусное действие не только индуцируя продукцию IFN I типа, но и проявляя противовоспалительную активность, ингибируя выработку провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 [65, 68].

2.2. Модулирование иммунного ответа полисахаридами

Обнаружено, что курдлан (внеклеточный полисахарид из непатогенного вида бактерий *Alcaligenes faecalis*) — β -(1 \rightarrow 3)-D-глюкан в виде тройной спирали — взаимодействует с рецептором Dectin-1 в культуре макрофагальной клеточной линии RAW 264.7 и в достаточных малых концентрациях (25-100 мг/мл) приводит к модуляции апоптозного, ангиогенезного, ростового, митогенного, пролиферативного и иммунологического ответа [69]. В той же линии клеток, активированной липополисахаридом (LPS), β -(1 \rightarrow 3)-глюкан, выделенный из *Ganoderma lucidum*, проявлял противовоспалительную активность [70]. Этот полисахарид снижал выработку оксида азота путём блокирования сигнального пути через NF- κ B и фосфорилирования JNK в сигнальном каскаде MAPK [70].

Однако β -глюканы могут регулировать не только путь через NF- κ B (как канонический, так и не канонический), но и другие сигнальные каскады, такие как ERK, JNK, NF-AT [71].

Рецепторы, распознающие ПС, включают в себя: толл-подобные рецепторы (TLR), НОД-подобные рецепторы (NOD), рецепторы-мусорщики (scavenger receptors, SR), рецепторы системы комплемента (CR3), лактозилцерамидный рецептор (LacCer), лектин-подобные рецепторы С-типа (CTLR, Dectin, маннозный рецептор ManR) и некоторые другие [72]. После связывания ПС с этими рецепторами могут быть запущены различные внутриклеточные сигнальные каскады.

На рисунке 5 приведено схематическое изображение взаимодействия клеточной стенки гриба, например *C. albicans*, с рецепторами Dectin-1 и TLR на поверхности антигенпрезентирующих клеток APC. В верхней части рисунка приведена общая архитектура клеточной стенки гриба, состоящая из перекрывающихся слоёв высокоманнозилированных белков, β -глюканов (структура внутри вставки справа) и хитина.

Взаимодействие APC, включая моноциты, макрофаги и дендритные клетки (DC), с клетками гриба активирует ответы хозяина через несколько паттерн-узнающих рецепторов (PRR), включая TLR и Dectin-1 (CLEC7a). Dectin-1 распознаёт β -(1 \rightarrow 3)-D-глюкан, что приводит к реализации биологической активности посредством внутриклеточных сигнальных каскадов с участием Syk и Raf-1 киназ, стимулирующих экспрессию цитокинов (IL-10, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 и IL-23) [73]. Напротив, TLR, которые распознают различные маннозилированные и другие структуры клеточной стенки грибов, передают сигнал через NF- κ B путь (MyD88-Mal-опосредованный) и индуцируют продукцию как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Совместная стимуляция обоих рецепторов влияет на формирование адаптивного иммунитета. Dectin-1 способен напрямую активировать NF- κ B и стимулировать индукцию цитокинов [74, 75].

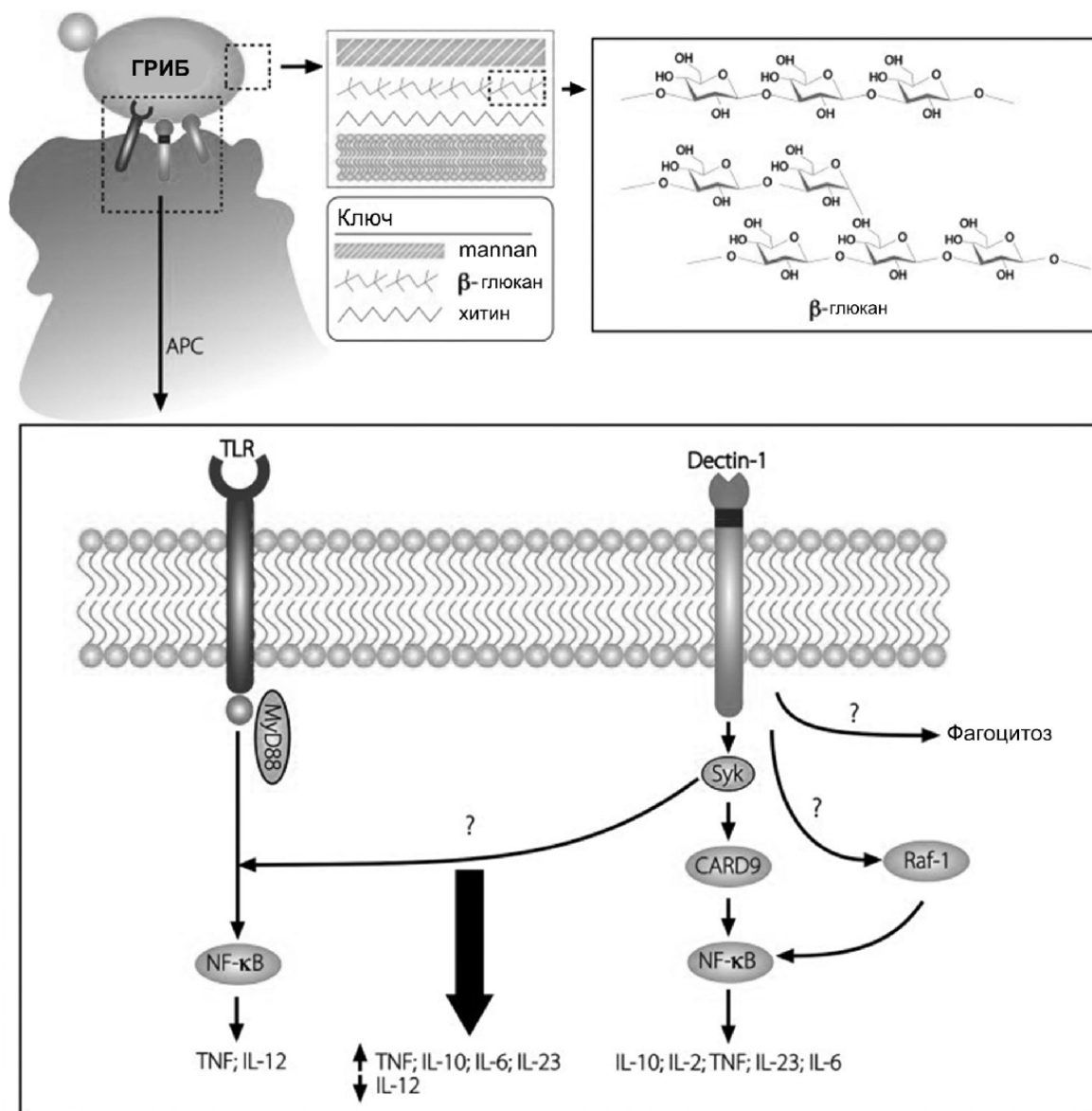


Рисунок 5. Взаимодействие Dectin-1 и TLR с β -глюканами. (адаптировано из [73]).

Лектин-подобный рецептор Dectin-2 (кодируемый геном *Clec4n*) может связывать липоарабиноманнан, покрытый маннозой (Man-LAM) [76]. Man-LAM активировал продукцию про- и противовоспалительных цитокинов в дендритных клетках костного мозга (BMDC). Также он стимулировал антиген-специфические ответы Т-клеток через Dectin-2 на DC и индуцировал экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как MIP-2, TNF- α и IL-6, дозозависимым образом. С другой стороны, имеются данные об иммуносупрессивном действии Man-LAM и, следовательно, о противовоспалительной активности пути Man-LAM-Dectin-2 [77].

TLR являются основными паттерн-распознающими (PRR) и иммунокомпетентными рецепторами. Основной путь активации иммунного ответа у рецепторов семейства TLR — по пути NF- κ B (через MyD88) с участием различных киназ, таких как IRAK, TAK-1, TBK-1/IKKi и др. Однако по сочетанным и альтернативным путям, например,

через PI3K и TRIF, активация приводит либо к запуску апоптоза, либо к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов и противовирусному иммунному ответу [78]. Связывание TLR с лигандом приводит не только к экспрессии провоспалительных цитокинов (IFN, IL-1, TNF- α и IL-12), но и противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-6) [79]. IL-12 и IL-10 являются цитокинами, которые связывают ранние врождённые реакции и последующие специфические иммунные реакции. Посредством рецептора TLR также происходит стимуляция антиген-презентирования в дендритных клетках и макрофагах [80]. Эти данные позволяют предположить, что уравнивание про- и противовоспалительных реакций является частью передачи сигналов TLR и что эта активность начинается на ранней стадии соответствующего клеточного ответа [81].

Рецепторы семейства лектинов С-типа (CTL) изначально рассматривались как связывающие углеводы посредством углевод-распознающего

домена (CRD): за счёт концевых аминокислотных последовательностей CRD способен связываться с маннозами и галактозами в различных структурах в присутствии Ca^{2+} [82].

В настоящий момент к семейству CTL принято относить более тысячи различных рецепторов, которые подразделяются на 17 групп по способности связывать различные, не только полисахаридные лиганды [83]. Связывание приводит к активации клеток и запуску разного рода каскадов, что способствует распознаванию патогенных паттернов, регуляции гомеостаза, миграции кератиноцитов, способствующей заживлению ран, регуляции иммунного ответа через регуляцию уровня цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, CXCL02, CCL-3, GM-CSF и др.), клеточной адгезии, фагоцитозу. Рецепторы этой группы могут активировать различные сигнальные каскады, опосредуя мотивы ITAM, ITIM, DED и др. [84].

Способность природных соединений индуцировать продукцию и высвобождение цитокинов макрофагами или ингибировать их, как полагают, отражает их роль в качестве иммуномодуляторов [85].

К природным соединениям, способным индуцировать или ингибировать продукцию и высвобождение цитокинов макрофагами, относится недавно выделенный из топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) полисахарид HTLP с молекулярной массой около 2 МДа [86]. В случае высокой спонтанной продукции IL-1 (медиатора острого и хронического воспаления) внесение полисахарида HTLP в мононуклеары периферической крови (МПК) доноров влекло за собой снижение количества высвобождаемого IL-1, тогда как при низкой продукции цитокина наблюдалась стимуляция высвобождения IL-1. Такая же закономерность наблюдалась в культурах МПК доноров, стимулированных LPS, что подтверждает иммуномодулирующую активность HTLP (таблица).

IL-6 играет ключевую роль в противоинфекционном иммунном ответе. Усиление выработки IL-6 активированными макрофагами вносит существенный вклад в механизм противовирусного эффекта HTLP, что было показано в модели герпетического менингоэнцефалита у мышей [87].

Индукция выработки интерферона IFN- γ под действием HTLP, по-видимому, также связана с активацией Dectin-1 и TLR-2/6 рецепторов, что в клетках разных типов может приводить к разным ответам:

- миелоидные и плазматцитоидные дендритные клетки трансформируются в T-рег с повышенной продукцией IL-17 [88];
- в CD4 T-клетках происходит запуск выживаемости и активации противогрибкового иммунитета [89];
- в плазматических клетках происходит переход к созреванию до В-клеток, которые, в свою очередь, созревают до плазмобластов с повышенной выработкой антител [90];
- за счёт активации NK — к активации противоопухолевого действия иммунной системы [91].

При участии Dectin-1 и TLR-6 происходит не только увеличение выработки цитокинов, но и активация макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток и дендритных клеток, что, в конечном итоге, приводит к повышенной противомикробной и противовирусной активности этих клеток, что и было обнаружено в опыте по противовирусной активности HTLP [92].

2.3. Первичная активация клетки

Одним из наиболее перспективных методов анализа состояния и поведения клетки является биофизическое моделирование. В [91] использован метод анализа клеточной системы как активной среды, что обусловлено наличием внутри клетки распределенных источников энергии и большого числа положительных и отрицательных обратных связей между различными внутриклеточными процессами. Все реакции в регуляторных путях клетки происходят самопроизвольно, то есть с понижением энергии Гиббса системы, поэтому клетку можно рассматривать как активную среду.

В этой качественной модели рассматриваются клетки, имеющие на клеточной мембране рецепторы Dectin-1, димер TLR-6/TLR-2 и TNFR1. Взаимодействие HTLP с Dectin-1 приводит к димеризации рецептора. Связывание с рецепторами Dectin-1 и TLR-2/6 приводит к синтезу цитокина TNF- α (предположительно по пути через NF- κ B) и активации внутриклеточного белкового комплекса TRADD/FADD рецептора TNFR1 через адапторный белок MyD88. Последняя стадия ингибируется при связывании белка SODD с цитоплазматическим “доменом смерти” DD [92].

Вместе с тем, по пути через NF- κ B передаётся и проапоптотический сигнал, увеличивающий наработку в клетке TNF- α , TNFR1 и второго ингибитора апоптоза — белка c-FLIP, который, взаимодействуя с каспазой 8, ингибирует формирование апоптотического каспазного комплекса. Вновь синтезированные TNF- α и TNFR1 способны образовывать комплексы, которые взаимодействуют и образуют тримеры (TNF- α -TNFR1)₃, что приводит к генерации внутриклеточного сигнала увеличения экспрессии как TNF- α , так и TNFR1. Таким образом, формируется петля положительной обратной связи, усиливающая проапоптотический сигнал в результате образования всё большего числа активных белков TRADD и FADD путём автофосфорилирования. После достижения порогового уровня этого сигнала клетка может перейти из проапоптотического состояния к предапоптотическому и апоптозу. Схематически описанные сигнальные пути представлены на рисунке 6.

В нормальном физиологическом состоянии уровень проапоптотического сигнала клетки низок, вероятность перехода в предапоптотическое состояние мала, поэтому клетка выживает, несмотря на присутствие HTLP. В трансформированной клетке ситуация меняется. При воздействии HTLP проапоптотический сигнал может превысить некий

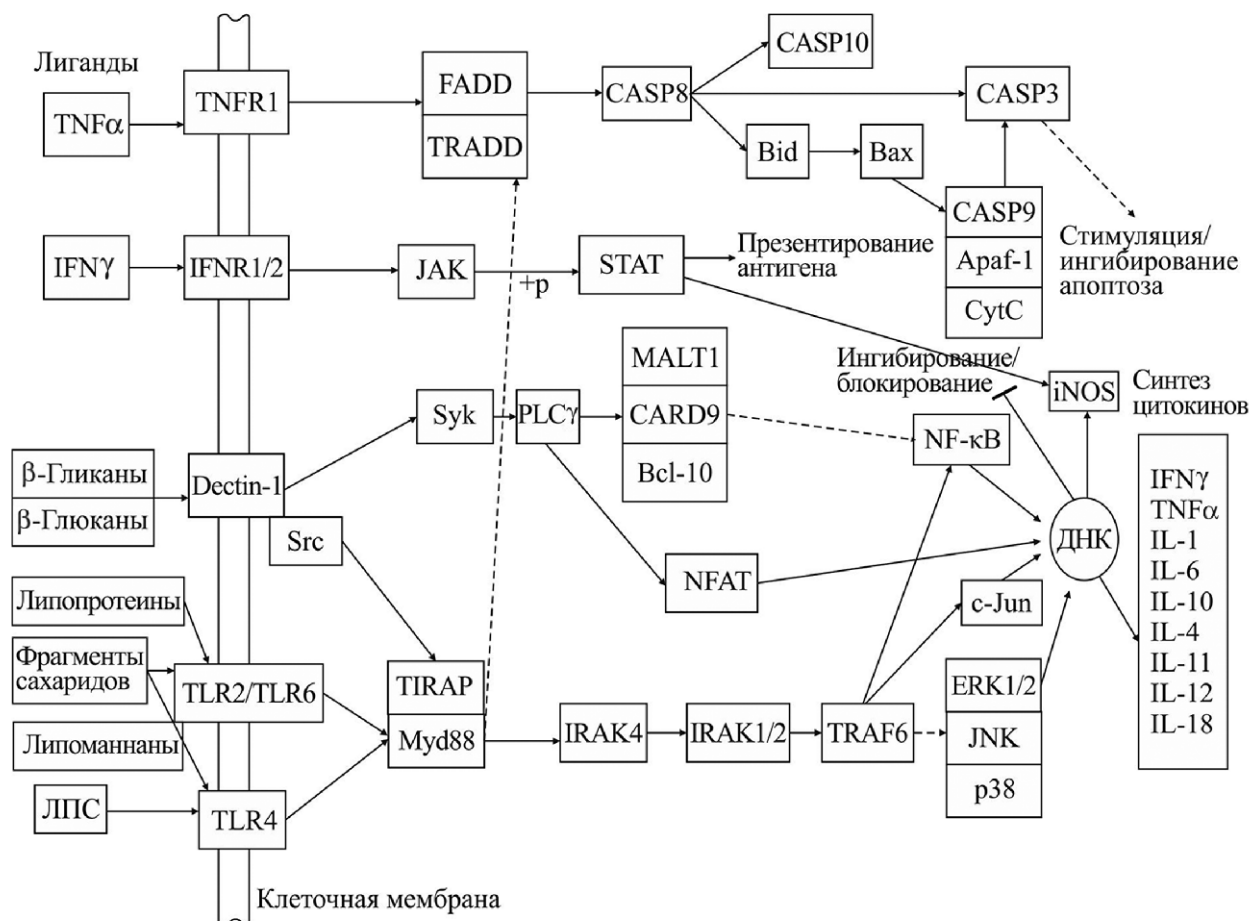


Рисунок 6. Сигнальные пути с участием Dectin-1, TLR-4, TLR-2/6, TNFR, IFNR.

пороговый уровень, что приводит к бифуркации: состояние клетки становится неустойчивым, и с большой вероятностью она может перейти не только в предапоптотическое состояние, но и к апоптозу.

Если же изменения, происходящие в клетке, есть, но незначительны (ниже порогового уровня), и её компенсаторные (регуляторные) механизмы работают нормально, то вероятна ситуация, при которой клетка выживет и будет вырабатывать провоспалительные цитокины. Это можно наблюдать в экспериментах с мононуклеарами периферической крови доноров [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всё вышесказанное позволяет рассматривать ПС в качестве потенциальных средств профилактики и терапии инфекционных заболеваний, вызванных в том числе SARS-CoV-2, а также для ускорения процессов восстановления организма при постковидном синдроме, не вызывая негативных побочных эффектов. Будучи эффективными иммуномодуляторами, ПС способны нормализовать патологически изменённые показатели иммунитета уже на ранних стадиях заболевания, что поможет избежать серьёзных патологий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания на 2022 год (15-й этап, тема № 012008 039 92).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Yu Y., Shen M., Song Q., Xie J. (2018) Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydr. Polym.*, **183**, 91-101. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.12.009
- 2 Granert C., Raud J. (1999) Effects of polysaccharide fucoidin on cerebrospinal fluid interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in pneumococcal meningitis in the rabbit. *Infect. Immunol.*, **67**(5), 2071-2074. DOI: 10.1128/IAI.67.5.2071-2074.1999

3. *International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee* (2020) The new scope of virus taxonomy: Partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat. Microbiol.*, **5**(5), 668-674. DOI: 10.1038/s41564-020-0709-x
4. *Peacock T.P., Goldhill D.H., Zhou J., Baillon L., Frise R., Swann O.C., Barclay W.S.* (2021) The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets. *Nat. Microbiol.*, **6**(7), 899-909. DOI: 10.1038/s41564-021-00908-w
5. *Samavati L., Uhal B.D.* (2020) ACE2, much more than just a receptor for SARS-CoV-2. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **10**, 317. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00317
6. *Vkovski Ph., Kratzel A.* (2021) Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, **19**, 155-170. DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6
7. *Clausen T.M., Sandoval D.R. et al.* (2020) SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. *Cell*, **183**(4), 1043-1057. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.033
8. *Chekol Abebe E., Mengie Ayele T., Tilahun Muche Z. et al.* (2021) Neuropilin 1: A novel entry factor for SARS-CoV-2 infection and a potential therapeutic target. *Biologics: Targets & Therapy*, **15**, 143-152. DOI: 10.2147/BTT.S307352
9. *Zhang Q., Xiang R., Huo S. et al.* (2021) Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduct. Target Ther.*, **6**, 233. DOI: 10.1038/s41392-021-00653-w
10. *Cantuti-Castelvetri L. et al.* (2020) Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *Science*, **370**(6518), 856-860. DOI: 10.1101/2020.06.07.137802
11. *Wang Sh., Zongyang Q. et al.* (2021) AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. *Cell Res.*, **31**(2), 126-140. DOI: 10.1038/s41422-020-00460-y
12. *Wang K., Chen W., Zhang Z. et al.* (2020) CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **5**(1), 283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x
13. *Zhou Y.Q., Wang K., Wang X.Y.* (2022) SARS-CoV-2 pseudovirus enters the host cells through spike protein-CD147 in an Arf6-dependent manner. *Emerg. Microbes Infect.*, **11**(1), 1135-1144. DOI: 10.1080/22221751.2022.2059403
14. *Shilts J., Crozier T.W.M., Greenwood E.J.D.* (2021) No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Sci. Rep.*, **11**(1), 413. DOI: 10.1038/s41598-020-80464-1
15. *Hoffmann M., Pöhlmann S.* (2022) Novel SARS-CoV-2 receptors: ASGR1 and KREMEN1. *Cell Res.*, **32**, 1-2. DOI: 10.1038/s41422-021-00603-9
16. *Cselenyi C., Lee E.* (2008) Context-dependent activation or inhibition of Wnt- β -catenin signaling by KREMEN. *Science Signaling*, **1**(8), 10. DOI: 10.1126/stke.18pe10
17. *Hoover J.K.* (2020) ASGR1 and its enigmatic relative, CLEC10A. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(14), 4818. DOI: 10.3390/ijms21144818
18. *Gu Y., Cao J., Zhang X. et al.* (2022) Receptome profiling identifies KREMEN1 and ASGR1 as alternative functional receptors of SARS-CoV-2. *Cell. Res.*, **32**, 24-37. DOI: 10.1038/s41422-021-00595-6
19. The human protein atlas. Retrieved November 11, 2022, from: <https://www.proteinatlas.org>
20. *Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В.* (2018) Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. *Сибирское медицинское обозрение*, №4, 22-30. [*Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Y.V.* (2018) CD147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. *Siberian Medical Review*, No. 4, 22-30.] DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30
21. *Викулова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В.* (2020) Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, **23**(3), 242-249. [*Vikulova O.K., Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Shestakova M.V.* (2020) The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, **23**(3), 242-249.] DOI: 10.14341/DM12501
22. *Davies J., Randeva H.S., Chatha K. et al.* (2020) Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol. Med. Rep.*, **22**(5), 4221-4226. DOI: 10.3892/mmr.2020.11510
23. *Romano M., Ruggiero A., Squeglia F.* (2020) A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells*, **9**(5), 1267. DOI: 10.3390/cells9051267
24. *Pizzato M., Baraldi C., Sopetto G.B. et al.* (2022) SARS-CoV-2 and the host cell: A tale of interactions. *Front. Virology*, **1**, 815388. DOI: 10.3389/fviro.2021.815388
25. *Harrison A.G., Lin T., Wang P.* (2020) Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.*, **41**(12), 1100-1115. DOI: 10.1016/J.IT.2020.10.004
26. *Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. et al.* (2020) A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, **583**, 459-468. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9
27. *Sokullu E., Pinard M., Gauthier M.-S., Coulombe B.* (2021) 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. *Exp. Opin. Drug Discov.*, **16**(8), 881-895. DOI: 10.1080/17460441.2021.1909566
28. *Kee J., Thudium S., Renner D., Korb E. et al.* (2021) SARS-CoV-2 ORF8 encoded protein contains a histone mimic, disrupts chromatin regulation, and enhances replication. Retrieved November 11, 2022, from bioRxiv. DOI: 10.1101/2021.11.10.468057
29. *van de Leemput J., Han Z.* (2021) Drosophila, a powerful model to study virus-host interactions and pathogenicity in the fight against SARS-CoV-2. *Cell Biosci.*, **11**(1), 110. DOI: 10.1186/s13578-021-00621-5
30. *Yan W., Zheng Y., Zeng X., He B., Cheng W.* (2022) Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **7**, 26. DOI: 10.1038/s41392-022-00884-5
31. *Pandey P., Prasad K., Prakash A. et al.* (2020) Insights into the biased activity of dextromethorphan and haloperidol towards SARS-CoV-2 NSP6: *In silico* binding mechanistic analysis. *J. Mol. Med.*, **98**, 1659-1673. DOI: 10.1007/s00109-020-01980-1
32. *Jit B.P., Qazi S., Arya R., Srivastava A.* (2021) An immune epigenetic insight to COVID-19 infection. *Epigenomics*, **13**(6), 465-480. DOI: 10.2217/epi-2020-0349
33. *Dewe J.M., Fuller B.L. et al.* (2017) TRMT1-catalyzed tRNA modifications are required for redox homeostasis to ensure proper cellular proliferation and oxidative stress survival. *Mol. Cell Biol.*, **37**(21), e00214-17. DOI: 10.1128/MCB.00214-17

34. Eskandarzade N., Ghorbani A., Samarfard S., Diaz J. et al. (2022) Network for network concept offers new insights into host- SARS-CoV-2 protein interactions and potential novel targets for developing antiviral drugs. *Computers Biology Medicine*, **146**, 105575. DOI: 10.1016/j.combiomed.2022.105575
35. Li T., Wen Y., Guo H., Yang T., Ji X. (2022) Molecular mechanism of SARS-CoVs Orf6 targeting the Rae1-Nup98 complex to compete with mRNA nuclear export. *Front. Mol. Biosci.*, **8**, 813248. DOI: 10.3389/fmolb.2021.813248
36. Aslan A., Aslan C., Zolbanin N.M., Jafari R. (2021) Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: Possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia*, **13**, 14. DOI: 10.1186/s41479-021-00092-9
37. Sheng W.-H., Liu W.-D., Wang J.-T. et al. (2021) Dysosmia and dysgeusia in patients with COVID-19 in northern Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.*, **120**, 311-317. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.10.003
38. Ebrahimpour S., Mohseni Afshar Z., Mohseni S. et al. (2020) Neurologic manifestations in patients with COVID-19: A case report. *Caspian J. Intern. Med.*, **11**, 557-560. DOI: 10.22088/cjim.11.0.557
39. Коллектив авторов Министерства Здравоохранения РФ (2022) Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15. [Team of authors of the Ministry of Health of the Russian Federation (2022) Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19), version 15.] Retrieved November 11, 2022, from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf
40. Khaljiri H.J., Jamalkhah M., Harandi A.A. et al. (2021) Comprehensive review on neuro-COVID-19. Pathophysiology and clinical consequences. *Neurotox. Res.*, **39**(5), 1613-1629. DOI: 10.1007/s12640-021-00389-z
41. Jiadi Lv. et al. (2021) Distinct uptake, amplification, and release of SARS-CoV-2 by M1 and M2 alveolar macrophages. *Cell Discovery*, **7**, 24. DOI: 10.1038/s41421-021-00258-1
42. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q. et al. (2020) Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.*, **221**(11), 1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150
43. Tyurin A., Salimgareeva M., Miniakhmetov I. et al. (2022) Correlation of the imbalance in the circulating lymphocyte subsets with C-reactive protein and cardio-metabolic conditions in patients with COVID-19. *Front. Immunol.*, **13**, 856883. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856883
44. Wang N. (2014) Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Front. Immunol.*, **5**, 614. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00614
45. Sun Y. (2011) Structure and biological activities of the polysaccharides from the leaves, roots and fruits of *Panax ginseng* C.A. Meyer: An overview. *Carbohydrate Polymers*, **85**, 490-499. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.03.033
46. Maurice M. Iwu (2013) Pharmacognostical profile of selected medicinal plants (chapter 3). in handbook of african medicinal plants, CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 120-376. DOI: 10.1201/b16292
47. Liu J., Willför S., Xu C. (2015) A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications. *Bioactive Carbohydrates Dietary Fibre*, **5**(1), 31-61. DOI: 10.1016/j.bcdf.2014.12.001
48. Li Y., Wang X., Sun C. (2021) Natural polysaccharides and their derivatives: A promising natural adjuvant for tumor immunotherapy. *Front. Pharmacol.*, **12**, 621813. DOI: 10.3389/fphar.2021.621813
49. Herre J., Gordon S., Brown G. (2004) Dectin-1 and its role in the recognition of beta-glucans by macrophages. *Molecular Immunology*, **40**, 869-876. DOI: 10.1016/j.molimm.2003.10.007
50. Zhang Y.-M., Zhang L.-Y., Zhou H. et al. (2020) Astragalus polysaccharide inhibits radiation-induced bystander effects by regulating apoptosis in bone mesenchymal stem cells (BMSCs). *Cell Cycle*, **19**(22), 3195-3207. DOI: 10.1080/15384101.2020.1838793
51. Chen H., Sun J., Liu J. et al. (2019) Structural characterization and anti-inflammatory activity of alkali-soluble polysaccharides from purple sweet potato. *Int. J. Biol. Macromol.*, **131**, 484-494. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.126
52. Yang H.L., Yang T.Y., Gowrisankar Y.V. et al. (2020) Suppression of LPS-induced inflammation by chalcone flavokawain A through activation of Nrf2/ARE-mediated antioxidant genes and inhibition of ROS/NFκB signaling pathways in primary splenocytes. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2020**, 3476212. DOI: 10.1155/2020/3476212
53. Xiong Q., Hao H., He L., Chen J. et al. (2017) Anti-inflammatory and anti-angiogenic activities of a purified polysaccharide from flesh of *Cipangopaludina chinensis*. *Carbohydrate Polymers*, **176**, 152-159. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.08.073
54. Yin Z., Sun-Waterhouse D., Wang J. et al. (2021) Polysaccharides from edible fungi *Pleurotus spp.*: Advances and perspectives. *J. Future Foods*, **1**(2), 128-140. DOI: 10.1016/j.jfutfo.2022.01.002
55. Lee J.-B., Takeshita A., Hayashi K., Hayashi T. (2011) Structures and antiviral activities of polysaccharides from *Sargassum trichophyllum*. *Carbohydrate Polymers*, **86**(2), 995-999. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.05.059
56. Chaisuwan, W., Phimolsiripol Y. et al. (2021) The antiviral activity of bacterial, fungal, and algal polysaccharides as bioactive ingredients: potential uses for enhancing immune systems and preventing viruses. *Front. Nutrition*, **8**, 772033. DOI: 10.3389/fnut.2021.772033
57. Trejo-Avila L.M., Morales-Martínez M.E. et al. (2014) In vitro anti-canine distemper virus activity of fucoidan extracted from the brown alga *Cladosiphon okamuranus*. *VirusDisease*, **25**(4), 474-480. DOI: 10.1007/s13337-014-0228-6
58. Pradhan B., Nayak R. et al. (2022) A state-of-the-art review on fucoidan as an antiviral agent to combat viral infections. *Carbohydrate Polymers*, **291**, 119551. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119551
59. Hans N., Malik A., Naik S. (2021) Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: Mini review. *Bioresource Technology Reports*, **13**, 100623. DOI: 10.1016/j.biteb.2020.100623
60. Kwon P.S., Oh H., Kwon S.J. et al. (2020) Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov.*, **6**(1), 50. DOI: 10.1038/s41421-020-00192-8
61. Song S., Peng H. et al. (2020) Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2. *Food Funct.*, **11**, 7415-7420. DOI: 10.1039/d0fo02017f
62. Ana P., Nathalie B., Gilles B. (2021) Anti-Herpes simplex virus (HSV-1) activity and antioxidant capacity of carrageenan-rich enzymatic extracts from *Solieria filiformis* (Gigartinales, Rhodophyta). *Int. J. Biol. Macromol.*, **168**, 322-330. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.064

63. Pereira L. (2017) Therapeutic and nutritional uses of algae. CRC Press, Boca Raton, USA, 672 p. DOI: 10.1201/9781315152844
64. Claus-Desbonnet H., Nikly E., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D. et al. (2022) Polysaccharides and their derivatives as potential antiviral molecules. *Viruses*, **14**, 426. DOI: 10.3390/v14020426
65. Lee J.S., Shin E.-C. (2020) The type I interferon response in COVID-19: Implications for treatment. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 585-586. DOI: 10.1038/s41577-020-00429-3
66. Tsuji R., Hoshino K., Noro Y. et al. (2003) Suppression of allergic reaction by lambda-carrageenan: Toll-like receptor 4/MyD88-dependent and -independent modulation of immunity. *Clin. Exp. Allergy*, **33**(2), 249-258. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01575.x
67. Zhang W., Oda T. (2015) Fucoidan from *Macrocystis pyrifera* has powerful immune-modulatory effects compared to three other fucoidans. *Mar. Drugs*, **13**, 1084-1104. DOI: 10.3390/md13031084
68. Cheng J.-J., Chao C.-H., Chang P.-C., Lu M.-K. (2016) Studies on anti-inflammatory activity of sulfated polysaccharides from cultivated fungi *Antrodia cinnamomea*. *Food Hydrocolloids*, **53**, 37-45. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2014.09.035
69. Wu G.-J., Shiu S.-M., Hsieh M.-C., Tsai G.-J. (2016) Anti-inflammatory activity of a sulfated polysaccharide from the brown alga *Sargassum cristaefolium*. *Food Hydrocolloids*, **53**, 16-23. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2015.01.019
70. Rand T.G., Robbins C., Rajaraman D., Sun M., Miller J. (2013) Induction of Dectin-1 and asthma-associated signal transduction pathways in RAW 264.7 cells by a triple-helical (1, 3)- β -D glucan, curdlan. *Arch. Toxicol.*, **87**, 1841-1850. DOI: 10.1007/s00204-013-1042-4
71. Wang J., Yuan Y., Yue T. (2014) Immunostimulatory activities of beta-D-glucan from *Ganoderma lucidum*. *Carbohydrate Polymers*, **102**, 47-54. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.10.087
72. Генералов Е.А., Яковенко Л.В. (2018) Биологические эффекты сигналинга полисахаридов. Актуальные вопросы биологической физики и химии, **3**, 588-598. [Generalov E.A., Yakovenko L.V. (2018) Biological effects of polysaccharides signaling. *Russian Journal of Biological Physics and Chemistry*, **3**, 588-598.]
73. Goodridge H.S., Wolf A.J., Underhill D.M. (2009) Beta-glucan recognition by the innate immune system. *Immunological Rev.*, **230**(1), 38-50. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00793.x
74. Reid D.M., Gow N.A., Brown G.D. (2009) Pattern recognition: Recent insights from Dectin-1. *Curr. Opin. Immunol.*, **21**(1), 30-37. DOI: 10.1016/j.coi.2009.01.003
75. Patin E.C., Thompson A., Orr S.J. (2019) Pattern recognition receptors in fungal immunity. *Semin. Cell Dev. Biol.*, **89**, 24-33. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.03.003
76. Schepetkin I.A., Faulkner C.L., Quinn M.T. (2005) Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Juniperus scopolorum*. *International Immunopharmacology*, **5**(13-14), 1783-99. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.05.009
77. Yonekawa A., Saijo S., Hoshino Y., Yamasaki S. et al. (2014) Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. *Immunity*, **41**(3), 402-413. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.08.005
78. Wieland C.W., Koppel E.A., den Dunnen J., Geijtenbeek T.B. (2007) Mice lacking SIGNR1 have stronger T helper 1 responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect.*, **9**, 134-141.
79. Farahani M., Niknam Z., Mohammadi Amirabad L. et al. (2022) Molecular pathways involved in COVID-19 and potential pathway-based therapeutic targets. *Biomedicine Pharmacotherapy*, **145**, 112420. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112420
80. Ozato K., Tsujimura H., Tamura T. (2002) Toll-like receptor signaling and regulation of cytokine gene expression in the immune system. *BioTechniques*, **66**, 70-72.
81. Watts C., West M., Zaru R. (2010) TLR signaling regulated antigen presentation in dendritic cells. *Curr. Opin. Immunol.*, **22**, 124-130. DOI: 10.1016/j.coi.2009.12.005
82. Ma X., Yan W., Zheng H. et al. (2015) Regulation of IL-10 and IL-12 production and function in macrophages and dendritic cells. *F1000Research*, **4**, 1465. DOI: 10.12688/f1000research.7010.1
83. Kanazawa N. (2016) C-Type Lectin Receptors. In: Kabashima K. (ed.), *Immunology of the Skin*. Springer, Tokyo, p.p. 255-274. DOI: 10.1007/978-4-431-55855-2_17
84. Zelensky A.N., Gready J.E. (2005) The C-type lectin-like domain superfamily. *FEBS J.*, **272**, 6179-6217. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x
85. Plato A., Willment J.A., Brown G.D. (2013) C-type lectin-like receptors of the dectin-1 cluster: ligands and signaling pathways. *Int. Rev. Immunol.*, **32**(2), 134-156. DOI: 10.3109/08830185.2013.777065
86. Kaur H., Ghorai S.M. (2022) Role of cytokines as immunomodulators. In: Kesharwani R.K., Keservani R.K., Sharma A.K. (eds.) *Immunomodulators and Human Health*. Springer, Singapore. DOI: 10.1007/978-981-16-6379-6_13
87. Generalov E.A. (2015) A water-soluble polysaccharide from *Heliantus tuberosus* L.: Radioprotective, colony-stimulating, and immunomodulating effects. *Biophysics*, **60**, 60-65. DOI: 10.1134/S0006350915010121
88. Generalov E.A. (2015) Spectral characteristics and monosaccharide composition of an interferon-inducing antiviral polysaccharide from *Heliantus tuberosus* L. *Biophysics*, **60**, 53-59. DOI: 10.1134/S000635091501011X
89. Moss W.C., Irvine D.J., Davis M.M., Krummel M.F. (2002) Quantifying signaling-induced reorientation of T-cell during immunological synapse formation. *PNAS*, **99**(23), 15024-15029.
90. Drummond R., Dambuza I., Vautie S. et al. (2016) CD4+ T-cell survival in the GI tract requires dectin-1 during fungal infection. *Mucosal Immunology*, **9**, 492-502. DOI: 10.1038/mi.2015.79
91. Ferreira-Gomes M., Wich M., Böde S. et al. (2021) B cell recognition of *Candida albicans* hyphae via TLR2 promotes IgG1 and IL-6 secretion for TH17 differentiation. *Front. Immunol.*, **12**, 698849. DOI: 10.3389/fimmu.2021.698849
92. Generalov E.A., Levashova N.T., Sidorova A.E., Chumakov P.M., Yakovenko L.V. (2017) An autowave model of the bifurcation behavior of transformed cells in response to polysaccharide. *Biophysics*, **62**, 717-721. DOI: 10.1134/S0006350917050086

Поступила в редакцию: 23. 08. 2022.
После доработки: 12. 11. 2022.
Принята к печати: 14. 11. 2022.

MOLECULAR BASIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF POLYSACCHARIDES
IN COVID-19 ASSOCIATED CONDITIONS

E.A. Generalov^{1,2}, E.Yu. Simonenko¹, N.G. Kulchenko³, L.V. Yakovenko¹*

¹Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University,
1, bldg. 2, Leninskie Gory, Moscow, 119991 Russia; *e-mail: generals1179@gmail.com

²Faculty of Medicine, Moscow University for Industry and Finance “Synergy”,
80, bldg. G, F, Leningradskiy ave., Moscow, 125190 Russia

³Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

The review considers the main molecular biological features of the COVID-19 causative agent, the SARS-CoV-2 virus: life cycle, viral cell penetration strategies, interactions of viral proteins with human proteins, cytopathic effects. We also analyze pathological conditions that occur both during the course of the COVID-19 disease and after virus elimination. A brief review of the biological activities of polysaccharides isolated from various sources is given, and possible molecular biological mechanisms of these activities are considered. Data analysis shows that polysaccharides are a class of biological molecules with wide potential for use in the treatment of both acute conditions in COVID-19 and post-COVID syndrome.

Key words: SARS-CoV-2; receptors; cell entry pathways; COVID-19; associated conditions; polysaccharides

Funding. The work was carried out with the financial support of the State task for 2022 (stage 15, theme No. 012008 039 92)

Received: 23.08.2022; revised: 12.11.2022; accepted: 14.11.2022.