

УДК 574.6+615.331:561.232:577.114; 547.022:578.7

АНТИВИРУСНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОЛИСАХАРИДОВ МОРСКИХ БАКТЕРИЙ

© 2024 г. Т. А. Кузнецова^{1, *} (ORCID: 0000-0002-4315-6959),
Н. Н. Беседнова¹, Т. С. Запорожец¹ (ORCID: 0000-0002-8879-8496),
М. С. Кокоулин² (ORCID: 0000-0003-2245-6802),
Ю. С. Хотимченко^{3, 4} (ORCID: 0000-0002-6979-1934),
М. Ю. Щелканов^{1, 3, 4} (ORCID: 0000-0001-8610-7623)

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток 690087, Россия

²Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова (ТИБОХ) ДВО РАН,
Владивосток 690022, Россия

³Дальневосточный федеральный университет (ДВФУ), Владивосток 690091, Россия

⁴Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского (ННЦМБ) ДВО РАН,
Владивосток 690041, Россия

*e-mail: takuznets@mail.ru

Поступила в редакцию 13.10.2023 г.

После доработки 24.01.2024 г.

Принята к публикации 30.01.2024 г.

Интенсивные популяционные взаимодействия между элементами планктона и виропланктона Мирового океана сформировали древние и одновременно универсальные механизмы защиты морских бактерий и архей от воздействия на них вирусов океана. Одним из таких механизмов являются экзополисахариды, которые секретируются морскими прокариотами с целью взаимодействия с поверхностными белками вирусных частиц и предотвращения связывания вирусных пепломеров с рецепторами потенциальных клеток-мишеней. Поэтому среди экзополисахаридов морских бактерий в большом количестве обнаруживают вещества с широким спектром действия, проявляющие противовирусный эффект и способность модулировать межклеточные взаимодействия. В обзоре проанализированы современные представления об экзополисахаридах морских бактерий, их противовирусном потенциале, антиоксидантной и иммуномодулирующей активности. Дана краткая характеристика структурных и физико-химических свойств таких соединений, раскрыты основные механизмы противовирусной активности наиболее известных представителей этого класса органических полимеров. Показано, что экзополисахариды морских бактерий являются перспективным и чрезвычайно богатым источником противовирусных лекарственных субстанций.

Ключевые слова: морские бактерии, вирусы Мирового океана, экзополисахариды, противовирусная активность, цитотоксичность, антиоксидантные свойства, иммуномодуляторы

DOI: 10.31857/S0134347524030012

На протяжении всей своей эволюции морские бактерии были вынуждены осуществлять конкуренцию не только с другими прокариотами из доменов Archaea и Bacteria, но и наиболее многочисленными в Мировом океане представителями домена Virae (Khotimchenko, Shchelkanov, 2024). На каждую прокариотическую клетку планктона приходится не менее сотни, а чаще десятки тысяч частиц виропланктона (Nara et al.,

1991; Breitbart, 2012). Поэтому в процессе эволюции морские бактерии приобрели многочисленные механизмы противовирусной защиты как на уровне популяции, так и на уровне индивидуальной клетки. Одним из таких механизмов стали экзополисахариды (ЭПС) — углеводородные полимеры, секретируемые одноклеточными микроорганизмами, присутствующими на внешней поверхности клеточных стенок, в слизистом

чехле или в окружающей среде (Кузнецова и др., 2023; Bello-Morales et al., 2022).

Морские микроорганизмы, составляющие не менее половины первичной продукции органических веществ на нашей планете, постоянно присутствуют в морских экосистемах и могут быть изолированы из толщи воды, морских отложений, представителей морской флоры и фауны (Shyam et al., 2021). При этом ЭПС участвуют в молекулярном распознавании, передаче межклеточных сигналов, процессе адгезии микроорганизмов к различным поверхностям, защищают их от разнообразных физико-химических и биологических воздействий (Беседнова и др., 2022; Кузнецова и др., 2023) и сами способны модулировать действие метаболитов, регулирующих физиологические процессы в микробных популяциях (Vavilin et al., 2002).

ЭПС из морских бактерий привлекают к себе внимание ученых в качестве потенциального источника противовирусных лекарственных веществ, поскольку они в большинстве случаев нетоксичны или слабо токсичны, обладают антимикробным, противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, что имеет значение для терапии вирусных инфекций, при которых окислительный стресс, системное воспаление и нарушения со стороны иммунной системы являются важными компонентами патогенеза. Особую ценность этим соединениям придает то, что они являются поливалентными биорегуляторами – биологически активными веществами (БАВ) с разнообразной ассоциированной активностью (Almutairi, Helal, 2021; Qi et al., 2022; Mishra et al., 2023).

Несмотря на очевидный прогресс в области контроля за вирусными инфекциями, для многих из них нет профилактических вакцин и эффективных методов медикаментозного лечения. В этой связи поиск новых противовирусных соединений сохраняет свою несомненную актуальность. Один из подходов к разработке противовирусных препаратов направлен на изучение вируса и идентификацию конкретного вирусного белка в качестве лекарственной мишени с целью ограничения его потенциальной токсичности и повышения эффективности препарата. Второй подход предполагает создание противовирусных препаратов широкого

спектра действия, которые нацелены на константные белки, принадлежащие различным вирусам или на универсальные клеточные процессы, протекающие в инфицированных клетках (Geraghty et al., 2021; Besednova et al., 2022).

Целью настоящей работы является обзор литературных источников последних лет, касающихся перспектив применения ЭПС из морских бактерий в качестве противовирусных средств.

Структурные и физико-химические характеристики ЭПС

В зависимости от локализации и функций полисахариды бактерий можно разделить на три группы: запасные (внутриклеточные), структурные (входящие в состав клеточных стенок) и внеклеточные (ЭПС) (Laroche, 2022).

Морские микробные полисахариды, особенно внеклеточные, отличаются структурным разнообразием и сложностью строения. Основной скелет этих биополимеров состоит из моносахаридных единиц, связанных между собой, как правило, О-гликозидными связями. Они могут быть подразделены на регулярные (из идентичных повторяющихся звеньев) и нерегулярные (из различных типов звеньев без выраженных закономерностей). Из полисахаридов второго типа можно выделить обширную группу соединений со скрытой регулярностью, которые образуются в живой клетке из регулярных молекул в результате химических модификаций, причем модифицированные звенья распределяются вдоль полимерной цепи либо в виде блоков произвольной длины, либо хаотически. С точки зрения компонентного состава, выделяют гомо- и гетерополисахариды. Первую группу составляют полисахариды, построенные из одного вида моносахаридных остатков (Wang et al., 2012; Barcelos et al., 2020).

Моносахаридный состав ЭПС чрезвычайно разнообразен и включает нейтральные сахара (пентозы, гексозы, гептозы и их производные), амино- и диаминосахара, уроновые кислоты (в том числе амино- и диаминоуроновые кислоты), дезокси- и дидезоксисахара, улозоновые кислоты и разветвленные моносахариды, как распространенные в природе, так и не найденные в других источниках. Кроме того, ЭПС

микроорганизмов часто содержат неуглеводные заместители: ацетильные, метильные, аминокислотные, глицерильные, пирувилльные, сукцинилльные, лактильные, фосфатные и сульфатные группы (Poli et al., 2010; Casillo et al., 2018). Природа, последовательность, аномальная конфигурация, тип связи и тип замещения индивидуальных моносахаридных остатков внутри повторяющейся единицы является характерным и уникальным для каждого полисахарида. Разнообразие компонентов и их связей делает возможным существование огромного количества структур полисахаридных цепей, которые всё чаще обнаруживают в природных соединениях.

Полимерная структура микробных ЭПС придает им свойства, которыми не обладают мономерные полисахариды. Благодаря их высокой молекулярной массе, динамическому радиусу и повторяющейся структуре полимеры могут быть скорректированы для регулирования их фармакодинамики и фармакокинетики – например, путём множественного присоединения лигандов, определяющих множественное связывание с рецепторами на поверхности клетки-мишени (Bianculli et al., 2020) или вирусной частицы (Беседнова и др., 2022). Это очень важное свойство, поскольку поливалентные взаимодействия намного сильнее, чем моновалентные.

По данным различных авторов, молекулярная масса ЭПС колеблется в пределах 10^4 – 10^6 Да (Almutairi, Helal, 2021); $(1-5) \times 10^5$ Да (García et al., 2022). Молекулярные массы гомополисахаридов, как правило, выше гетерополисахаридов – в среднем 10^7 Да vs. 10^4 – 10^6 Да (Panchal et al., 2022). В большинстве случаев ЭПС безопасны, стабильны при физиологических условиях, биосовместимы и биоразлагаемы (Moreira et al., 2022). Эти макромолекулы имеют сложные химические структуры в соответствии с каждым видом, обладают антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антимикробными и противоопухолевыми свойствами. Содержание полисахаридов в бактериальных клетках в зависимости от условий выращивания может достигать 50% сухой массы (Levasseur et al., 2020).

Цианобактерии (ЦБ) (прежнее название – сине-зеленые водоросли), составляющие

в домене Bacteria отдельный тип Cyanobacteria, представители которого способны к оксигенному фотосинтезу (и более того, являются древнейшими из известных фотосинтезирующих организмов), имеют некоторые структурные особенности ЭПС по сравнению с полимерами, продуцируемыми другими микроорганизмами, – например, наличие уроновых кислот и сульфатных групп (Babich et al., 2022).

В последнее время внимание ученых привлекают микроорганизмы-экстремофилы, обитающие в глубоководных зонах, гидротермальных жерлах, вулканических и гидротермальных морских районах, соленых линзах и морском льду полярных регионов. ЭПС экстремофилов часто выполняют не только противовирусную, но и средообразующую функцию вблизи продуцента (Merino et al., 2019; Zhu et al., 2020; Kochhar et al., 2022). В связи с этим можно ожидать получения из таких микроорганизмов ЭПС с уникальными физико-химическими свойствами.

Основной проблемой, связанной с коммерческим применением ЭПС из морских бактерий, на сегодняшний день является высокая стоимость их производства. Однако понятно, что использование бактерий для получения необходимых ЭПС позволяет в ближайшей перспективе применять автоматизированные реакторы, которые имеют известные преимущества: легкость контроля, отсутствие зависимости от сезонных погодных колебаний и климатических изменений, воспроизводимость полученных параметров, высокую степень стандартизации. Это позволяет использовать получаемые продукты в биомедицинском секторе, в том числе при производстве противовирусных препаратов, БАД и компонентов функциональных диетических продуктов (Kokoulin et al., 2021). В последние годы много работ посвящено оптимизации параметров ферментации для разработки крупномасштабного производства ряда этих соединений (García et al., 2022).

Для получения новых соединений (в том числе полисахаридов) предложено использовать выделение их из малоизвестных или неизученных видов, создание различных стрессовых условий при культивировании, ферментативную обработку известных молекул (Abu-Ghosh et al.,

2021). Все эти подходы можно определенным образом комбинировать.

Для усиления биологической активности ЭПС могут быть соответствующим образом модифицированы. Молекулярную массу можно снизить физическим воздействием (ультразвуковым или микроволновым) и/или с помощью специфических ферментов, разрушающих гликозидные связи. Химическая модификация ЭПС путем введения новых функциональных групп (сульфатирование, фосфорилирование, ацетилирование, селенирование) также влияет на их физико-химические свойства и биологическую активность, в том числе на противовирусную (Liu et al., 2023).

Антивирусные свойства и механизмы действия ЭПС морских бактерий

ЭПС морских бактерий обладают способностью ингибировать как оболочечные, так и безоболочечные вирусы, хотя конкретные соединения могут обладать избирательностью действия.

Недавно был выделен низкомолекулярный ЭПС, продуцируемый термостойкой грамположительной *Bacillus licheniformis* (Bacillales: Bacillaceae), содержащий остатки полиглутаминовой и тейхоевой кислот, и протестирована его способность ингибировать *in vitro* репродукцию *Simplexvirus humanalpha 1*¹ (Herpevirales: Herpesviridae), *Perhabdovirus perca* (Mononegavirales: Rhabdoviridae) и *Vesiculovirus indiana* (Mononegavirales: Rhabdoviridae), *Protoparvovirus rodent 1* (Piccovirales: Parvoviridae) (Sánchez-León et al., 2020). Данный ЭПС ингибировал проникновение в клетки оболочечных *S. humanalpha 1* и *V. indiana*. Оболочечный *Pe. perca* и безоболочечный *Pr. rodent 1* оказались нечувствительны к действию этого соединения. Обращает на себя внимание чрезвычайно низкий уровень токсичности ЭПС как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* (на модели лабораторных мышей). Арена с соавторами (Arena

et al., 2006) исследовали антивирусное и иммуномодулирующее действие ЭПС *B. licheniformis*, выделенной из вод горячего источника в Италии. Данное соединение включало тетрасахаридное регулярно повторяющееся звено, состоящее из сахаров с маннозо-пиранозной структурой. В дозах 200 и 300 мкг/мл ЭПС значительно снижал титр *Simplexvirus humanalpha 2* (Herpevirales: Herpesviridae) в моноклеарных клетках периферической крови человека, для которых был практически нетоксичен, а также усиливал продукцию провоспалительных цитокинов IFN α , IFN γ , IL-12 и IL-18.

Антигерпетическая активность (на модели *S. humanalpha 2*) была показана при изучении ЭПС морской термофильной грамположительной бактерии *licheniformis* (Gugliandolo et al., 2014; Spano, Arena, 2016). В концентрации 300 мкг/мл степень подавления вирусной репродукции достигала 85% при увеличении продукции Th-1-цитокинов (TNF α , IFN γ , IFN α , IL-12 и IL-18). ЭПС может рассматриваться в качестве терапевтического средства у пациентов с герпесвирусной инфекцией, сопровождающейся ослабленным иммунитетом – например, на фоне инфекции *Lentivirus humanense 1* (Ortervirales: Retroviridae), когда стандартные терапевтические подходы малоэффективны (Папуашвили, Щелканов, 2004; Karamov et al., 1996).

Заметной противовирусной активностью в отношении *S. humanalpha 2* обладает ЭПС, продуцируемый грамотрицательными бактериями *Pseudoalteromonas* sp. (Alteromonadales: Pseudoalteromonadaceae), выделенными из красной морской губки *Haliclona* sp. (Haplosclerida: Chalinidae): ингибирование бляшкообразования после обработки равным объемом 10% ЭПС достигает 60% (Al-Nahas et al., 2011).

ЭПС бактерии-актиномицета *Streptomyces hissutus* (Streptomycetales: Streptomycetaceae) из морских осадков на северном побережье Египта, широко распространенной как на суше, так и в водной среде (Лямин и др., 2022), представляет собой гетерополисахарид (глюкуроновая кислота : галактуроновая кислота : глюкоза : манноза : арабиноза = 1.2 : 0.6 : 0.1 : 0.2 : 0.1) с молярной массой 4.25×10^5 г/моль и ковалентными β -связями без сульфатных групп. Он имеет 50% цитотоксическую концентрацию в культуре клеток Vero (эпителий почки африканской

¹ В 2021 г. Международный Комитет по таксономии вирусов объявил о переходе от собственных и смешанных названий вирусов к стандартной для биологии бинарной системе по принципу “род-вид” – см. подробности в работе (Khotimchenko, Shchelkanov, 2024). В настоящей работе мы будем использовать бинарные названия, но приводить в сносках прежние названия вирусов (Руководство, 2013).

зеленой мартышки), равную 387 мкг/мл, и практически не проявляет токсичности вплоть до 125 мкг/мл. При этом вблизи верхнего уровня нетоксичности этот ЭПС подавляет уровень репродукции *S. humanalpha 1*, *Hepatitis A* (Picornavirales: Picornaviridae) и *Enterovirus B* (Picornavirales: Picornaviridae) на 84.9%, 20.3% и 45.4%, соответственно. Авторы полагают, что в связи с высоким содержанием глюкуроновой и галактуроновой кислот ЭПС может блокировать рецепторы на поверхности вирусной частицы, что предотвращает рецептор-опосредованную адсорбцию на поверхности потенциальной клетки-мишени (El Awady et al., 2019).

ЭПС из морских бактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens* (Alteromonadales: Pseudoalteromonadales) проявил себя как протективное, противовирусное и иммунокорректирующее средство в терапии инфекции, вызванной *Orthoflavivirus encephalitidis* (Amarillovirales: Flaviviridae). В условиях эксперимента этот ЭПС был нетоксичным, способным ингибировать репликацию вируса в клетках линии СПЭВ (клетки почки эмбриона свиньи) и моноцитах периферической крови человека. Полисахарид снижал количество инфицированных клеток и уровень вирусной нагрузки, проявлял выраженный вирулицидный эффект. Индекс селективности (отношение 50% эффективной дозы препарата к его 50% цитотоксической дозе) для ЭПС превышает 40. При внесении полисахарида в образцы цельной крови, инфицированной *O. encephalitidis*, восстанавливалось индуцированное вирусом снижение экспрессии клеточных маркеров CD69, HLA-DR и CD107a на поверхности моноцитов, NK и CD8⁺ Т-клеток и продукция иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ) (Крылова и др., 2019).

Таким образом, микробные ЭПС, как и полисахариды из других природных источников, могут оказывать свое противовирусное действие локально или системно. Они могут инaktivировать вирусы, ингибировать адсорбцию, проникновение или репликацию вирусов. При локальном способе воздействия ЭПС напрямую взаимодействуют либо с вирусами, либо с рецепторами на клетке-хозяине, в результате чего ускоряется процесс элиминации возбудителя. При системном действии микробные

ЭПС стимулируют врожденный и адаптивный иммунитет, оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие или подавляют ферменты репликации вируса (Saadat et al., 2019). Большинство изученных к настоящему времени ЭПС из морских бактерий воздействуют на вирусные инфекции, препятствуя прикреплению вирусов к клеткам. ЭПС могут производиться в больших масштабах в контролируемых условиях и могут быть альтернативой для лечения и профилактики вирусных инфекций.

Особый интерес исследователей вызывают ЭПС, продуцируемые ЦБ, поскольку древность этой группы бактерий подразумевает наличие развитых средств противовирусной защиты, имеющих важное значение в процессе популяционных взаимодействий планктона и вириопланктона (Khotimchenko, Shchelkanov, 2024). В частности, богатым источником ЭПС являются морские ЦБ *Arthrospira platensis* и *A. maxima* (Oscillatoriales: Microcoleaceae)². В последнее время эти ЭПС стали активно использоваться в фармацевтической промышленности, поскольку они обладают ингибирующим действием по отношению ко многим оболочечным вирусам, а также характеризуются высокой противовоспалительной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью (Беседнова и др., 2022). При этом экстракты спирулины, полученные с помощью различных методов, могут различаться по своей вирусингибирующей активности.

ЭПС из различных видов спирулины показали широкий спектр противовирусной активности, например, в отношении *Orthopoxvirus cowpoxense* (Chitovirales: Poxviridae), *Orthopoxvirus ectromelia* (Chitovirales: Poxviridae), *S. humanalpha 1, 2*, *Cytomegalovirus humanbeta 5* (Herpesvirales, Orthoherpesviridae), *Morbillivirus hominis* (Mononegavirales: Paramyxoviridae), *Orthorubulavirus parotitidis* (Mononegavirales: Paramyxoviridae), *Alphainfluenzavirus influenzae* (Articulavirales: Orthomyxoviridae) (Singab et al., 2018), *Betacoronavirus sarsense 2* (Nidovirales: Coronaviridae), *Enterovirus A* (Picornavirales: Picornaviridae), *Orthopneumovirus hominis* (Mononegavirales: Pneumoviridae), *Orthoebolavirus*

² В русском языке за представителя рода *Arthrospira* закрепилось название “спирулина”.

zairense (Mononegavirales: Filoviridae) (Chen et al., 2021), *Cyivirus cyprinidallo 3* (Herpesvirales: Alloherpesviridae) (Reichert et al., 2017; Bergmann et al., 2022).

Чен с соавторами (Chen et al., 2016) экспериментально определили, что активные соединения, ответственные за противогриппозную активность холодноводного экстракта спирулины, представляют собой высокомолекулярные соединения (> 100 кДа), термолабильные и отрицательно заряженные полисахариды, в том числе сульфатированный полисахарид кальций-спирулан. В холодноводном экстракте спирулины содержалось $39.3 \pm 5.6\%$ белка, $11.8 \pm 5.7\%$ полисахаридов, $19.3 \pm 2.7\%$ нуклеиновых кислот, $5.0 \pm 1.0\%$ воды, $1.2 \pm 0.3\%$ золы и 23.4% других или неизвестных компонентов. Авторы полагают, что в тандеме с полисахаридом в данном случае может действовать фикоцианин, находящийся в экстракте, который подавляет экспрессию воспалительных факторов iNOS и COX-2 в макрофагах или легочной ткани, что было показано в экспериментах *in silico* (Pendyala, Patras, 2020). Фикоцианобилин, полученный из спирулины, имеет более высокую аффинность связывания с *B. sarsense 2* (Petit et al., 2021) по сравнению с известными лекарственными препаратами, такими как ремдесивир, лопинавир и нелфинавир, успешно зарекомендовавшими себя в терапии COVID-19 (Щелканов и др., 2020).

Холодноводный экстракт спирулины на 90% ингибировал проникновение псевдовиральных частиц бетакоронавирусов в клетки-мишени, прикрепляясь к S-белкам вирусных пепломеров, но не к поверхности клетки (Karthika et al., 2020). Для подтверждения факта, что ингибирующая активность не была связана с протеолитическим расщеплением S-белков в составе пепломеров, авторы инкубировали этот белок с экстрактом спирулины в течение 90 мин, а затем белок анализировали с помощью вестерн-блоттинга. Вместе с тем S-белки, инкубированные с экстрактом спирулины, не ингибировали взаимодействие первой субъединицы S-белка с рецептором ACE2, что свидетельствует о блокировании полисахаридом рецептор-связывающего сайта.

На чувствительность к холодноводному экстракту спирулины были исследованы различные

штаммы *A. influenzae*, в том числе устойчивые к озельтамивиру. При добавлении экстракта спирулины к инфицированным вирусом клеткам MDCK (эпителий почки собаки) отмечено зависимое от дозы снижение числа бляшек на 12.1% (0.38 мг/мл), 22.9% (0.75 мг/мл), 58.7% (1.50 мг/мл) и 89.0% (3.00 мг/мл). При этом 50% эффективная концентрация экстракта для пандемического штамма *A. influenzae* A/TW/126/2009 (H1N1pdm09) составила 0.59 ± 0.02 мг/мл. Авторы предполагают, что мишенью для спирулины является гемагглютинин (Chen et al., 2016). Это позволяет рассматривать холодноводные экстракты спирулины как потенциальные препараты для преодоления лекарственной устойчивости возбудителей гриппа, что чрезвычайно актуально для терапии этого инфекционного заболевания (Колобухина и др., 2011).

Клинические исследования с участием добровольцев (здоровые мужчины) показали, что под влиянием ежедневного приема экстракта спирулины в дозе 50 мг в крови пациентов усиливалась продукция IFN γ и функциональная активность НК-клеток (Hirahashi et al., 2002). По другим данным, у пациентов с ринитом после перорального приема таблеток, содержащих экстракт спирулины, наблюдали значительное купирование симптомов заболевания (Cingi et al., 2008). При исследовании острой и подострой токсичности в экспериментах *in vivo* на крысах линии Sprague-Dawley было установлено, что экстракт спирулины может оказывать терапевтический эффект в ещё меньших дозах. Механизм действия экстракта спирулины был связан с нарушением процесса проникновения вируса или предотвращения репликации возбудителя в клетках хозяина (Chen et al., 2016). Показано, что экстракты спирулины даже после пребывания на открытом воздухе в течение 4 ч не теряют своей противовирусной активности, что позволило авторам рекомендовать его местное применение в форме спрея (Chen et al., 2021).

Экстракт *Arthrospira maxima*, полученный из микроводорослей обработкой горячей водой, содержащий 42% полисахарида, 6% белка, 20% нуклеиновых кислот и 11% золы, подавлял образование бляшек штамма *Enterovirus A* (EV-71)/TW/4643/1998 при добавлении на стадии прикрепления вируса к клеткам-мишеням (Chen et al., 2021).

Экспериментальные данные продемонстрировали противовирусное действие ЭПС *A. platensis* по отношению к *Cyprinus cyprinidallo 3*: в концентрации 18 мкг/мл этот полисахарид практически полностью подавлял репликацию вируса в клетках культуры мозга сазана даже через 22 сут после заражения (Reichert et al., 2017; Bergmann et al., 2022). В экспериментах *in vivo* удавалось полностью подавить инфекционный процесс у обыкновенных карпов *Cyprinus carpio*, получавших ЭПС в двойной концентрации в течение 6 нед. профилактически (Bergmann et al., 2022).

ЭПС морских бактерий могут ускорять элиминацию возбудителя из организма, взаимодействуя с дендритными клетками и макрофагами, стимулируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток и выработку про- и противовоспалительных цитокинов, а также улучшая выработку антител и усиливая фагоцитарную активность мононуклеаров периферической крови (Salimi, Farrokh, 2023). Вирусная инфекция индуцирует противовирусные иммунные реакции в клетках-хозяевах, первой линией защиты из которых является система интерферонов первого типа. ЭПС способны активировать НК-клетки, которые неспецифически уничтожают инфицированные клетки с помощью перфоринов и гранзимов (Van Erp et al., 2019).

Обнаружена высокая противовоспалительная активность нового ЭПС из бактерии *Kocuria* sp. (Micrococcales: Micrococcaceae), который в значительной степени нивелировал действие провоспалительных 5-LOX (Alshawwa et al., 2022).

Иммуномодулирующее действие ЭПС, выделенных из ЦБ, описано многими авторами (Chen et al., 2016; Riccio et al., 2020; Nigam et al., 2022). Эти соединения усиливают иммунный ответ, активируя функции макрофагов, продукцию провоспалительных интерлейкинов и фагоцитоз, особенно при первичном ответе (Anvar, Nowruz, 2021). Из *S. platensis* получен экстракт, представленный на фармацевтическом рынке как “Иммулина”, который является сильным активатором иммунных клеток. Иммулина проявляет защитный эффект при гриппе, активируя сигнальный путь NF- κ B через рецептор TLR2 (Appel et al., 2018).

В последние десятилетия появились публикации о высоком антиоксидантном потенциале

ЭПС морских бактерий (Shyam et al., 2021; Qi et al., 2022), что открывает перспективы их использования и в этом направлении (Hassan, Hassan, 2017). На примере ЭПС *B. subtilis*, состоящего из рамнозы и мальтозы, показано одновременное антивирусное и антиоксидантное действие этого соединения (Hassan, Hassan, 2017). Полисахарид блокировал прикрепление и проникновение *S. humanalpha 1* в клетки в дозе 500 мкг/мл. С увеличением концентрации соединения возрастала и его антиоксидантная активность, более высокая, чем активность аскорбиновой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи в области разработки вакцин для профилактики заболеваний, связанных с вирусами, лекарственные препараты продолжают занимать достойное место в арсенале современной медицины. Это связано с тем, что вакцины не защищают от заражения (они защищают от летальных исходов и тяжелых осложнений), а заболевания все равно часто требуют медикаментозного лечения, особенно в группах риска (Шелканов и др., 2010; Колобухина и др., 2011). Кроме того, далеко не все вирусные инфекции в настоящее время являются вакциноуправляемыми (Руководство, 2013; Karamov et al., 1996), а благодаря высокому уровню генетической изменчивости вирусы быстро приобретают мутации, определяющие устойчивость к применяемым препаратам (Колобухина и др., 2010; Бреслав и др., 2013). Поэтому поиск новых соединений, обладающих широким спектром противовирусной активности, не теряет своей актуальности (Беседнова и др., 2022; Besednova et al., 2021, 2022).

Морские бактерии на протяжении сотен миллионов лет своей эволюции были вынуждены постоянно совершенствовать универсальные механизмы противостояния виропланктону, который является наиболее многочисленным сообществом живых организмов на нашей планете (Khotimchenko, Shchelkanov, 2024). Морская группа домена Bacteria продуцирует колоссальное разнообразие ЭПС с уникальными характеристиками, которые в перспективе могли бы воспроизводиться в необходимом количестве при должном контроле их качества. Человечество только приступило к изучению этого класса природных органических

соединений. Однако уже сегодня понятно, что универсальность противовирусного действия ЭПС морских бактерий часто сочетается с разнообразными физиологическими эффектами, важнейшими из которых, с точки зрения терапии вирусных инфекций, являются антиоксидантная и иммуномодулирующая активности. Для усиления этих эффектов могут применяться физические, химические или биологические модификации. Применение подобных методов позволяет получить полисахариды или их сочетания, которые не способствуют формированию у вирусов лекарственной устойчивости. По-видимому, необходимо активнее проводить поиск комбинаций ЭПС морских бактерий с апробированными терапевтическими препаратами, что позволит усиливать лечебный эффект и уменьшать дозы реактогенных и токсичных препаратов.

Долгое время невысокая биодоступность полисахаридов после перорального введения вызывала разочарование у исследователей. Однако это препятствие можно преодолеть с помощью других стратегий введения препаратов, таких, например, как использование аэрозолей (Bello-Morales et al., 2022; Andreu et al., 2023). Кроме того, новые стратегии введения можно сочетать с современными системами доставки химических препаратов (наночастицами, липосомами, липофильными производными лекарств) в виде добавок в пищевые продукты в качестве анти-вирусных средств (Ratha et al., 2021) и иммуномодуляторов (Khavari et al., 2021) для разработки на их основе терапевтически эффективных противовирусных препаратов (Rosales-Mendoza et al., 2020).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках темы НИР № 122041800135-3 “Молекулярно-генетические и фенотипические свойства возбудителей респираторных инфекций. Поиск эффективных соединений из наземной и морской биоты Дальнего Востока для разработки средств профилактики и лечения” на 2022–2025 годы.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беседнова Н.Н., Андрюков Б.Г., Запорожец Т.С. и др.* Оболочечные вирусы – патогенетическая мишень лектинов цианобактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2022. Т. 67. № 5–6. С. 39–60.
- Бреслав Н.В., Шевченко Е.С., Абрамов Д.Д. и др.* Эффективность применения антинеираминидазных химиопрепаратов во время пандемии гриппа и в постпандемический период // Вопр. вирусологии. 2013. Т. 58. № 1. С. 28–32.
- Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др.* Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений // Пульмонология. 2010. № 1. С. 9–14.
- Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др.* Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 9. С. 48–53.
- Крылова Н.В., Смолина Т.П., Берлизова М.В., Леонова Г.Н.* Иммунокорректирующая и противовирусная активность полисахарида из морских бактерий в отношении вируса клещевого энцефалита // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Вып. 64. № 11–12. С. 16–24.
- Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Ермакова С.П. и др.* Адъюванты на основе полисахаридов из гидробионтов Тихого океана. Владивосток: Дальнаука. 2023.
- Лямин А.В., Терещенко В.С., Жестков А.В., Исмагуллин Д.Д.* Видовое разнообразие представителей рода *Streptomyces*, выделенных из клинического материала // Инфекция и иммунитет. 2022. Вып. 12. № 2. С. 386–390. doi: 10.15789/2220-7619-SDA-1838
- Папуашвили М.Н., Щелканов М.Ю.* Эффективность комбинированной терапии герпесвирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вопр. вирусологии. 2004. Т. 49. № 2. С. 25–29.
- Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА. 2013.
- Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др.* COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 3. С. 421–445.

- Щелканов М.Ю., Львов Д.Н., Федякина И.Т. и др. Динамика распространения пандемического гриппа А/Н1N1 sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. // *Вопр. вирусологии*. 2010. Т. 55. № 3. С. 10–15.
- Abu-Ghosh S.A., Dubinsky Z., Verdelho V. Unconventional high-value products from microalgae: A review // *Bioresour. Technol.* 2021. V. 329. Art. ID 124895. doi: 10.1016/j.biortech.2021.124895
- Almutairi M.H., Helal M.M.I. Exopolysaccharide production from isolated *Enterobacter sp.* strain ACD₂ from the northwest of Saudi Arabia // *J. King Saud Univ. Sci.* 2021. V. 33. № 2. Art. ID 101318. doi: 10.1016/j.jksus.2020.101318
- Al-Nahas M.O., Darwish M.M., Ali A.E., Amin M.A. Characterization of an exopolysaccharide-producing marine bacterium, isolate *Pseudoalteromonas sp.* // *Afr. J. Microbiol. Res.* 2011. V. 5. № 22. P. 3823–3831. doi 10.5897/AJMR11.757
- Alshawwa S.Z., Alshallash K.S., Ghareeb A. et al. Assessment of pharmacological potential of novel exopolysaccharide isolated from marine *Kocuria sp.* strain AG5: Broad-spectrum biological investigations // *Life*. 2022. V. 12. № 9. Art. ID 1387. doi: 10.3390/life12091387
- Andreu S., Kobbe C., Delgado P., Ripa I. Dextran sulfate from *Leuconostoc mesenteroides* B512F exerts potent antiviral activity against SARS-CoV-2 *in vitro* and *in vivo* // *Front Microbiol.* 2023. V. 14. Art. ID 1185504. doi: 10.3389/fmicb.2023.1185504
- Anwar A.A., Nowruzi B. Bioactive peptides of *Spirulina*: A review // *Microb. Bioact.* 2021. V. 4. № 1. P. 134–142. doi: 10.25163/microbbioacts.412117BO719110521
- Appel K., Munoz E., Navarrete C. et al. Immunomodulatory and inhibitory effect of Immulina, and Immunoges in the Ig-E mediated activation of RBL-2H3 cells. A new role in allergic inflammatory responses // *Plants*. 2018. V. 7. № 1. Art. ID 13. doi: 10.3390/plants7010013
- Arena A., Maugeri T.L., Pavone B. et al. Antiviral and immunoregulatory effect5 of a novel exopolysaccharide from a marine thermotolerant *Bacillus licheniformis* // *Int. Immunopharmacol.* 2006. V. 6. № 1. P. 8–13. doi: 10.1016/j.intimp.2005.07.004
- Babich O., Sukhikh S., Larina V. et al. Algae: study of edible and biologically active fractions, their properties and applications // *Plants*. 2022. V. 11. № 16. Art. ID 780. doi: 10.3390/plants11060780.
- Barcelos M.C.S., Vespermann K.A.C., Pelissari F.M., Molina G. Current status of biotechnological production and applications of microbial exopolysaccharides // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020. V. 60. P. 1475–1495. doi: 10.1080/10408398.2019.1575791
- Bello-Morales R., Andreu S., Ruiz-Carpio V. et al. Extracellular polymeric substances: still promising antivirals // *Viruses*. 2022. V. 14. № 6. Art. ID 1337. doi: 10.3390/v14061337
- Bergmann S.M., Reichert M., Hwang J. et al. The application of exopolysaccharides (EPS) can prevent viral disease of fish // *Bull. Eur. Assoc. Fish Pathol.* 2022. V. 42. № 1. P. 15–27. doi: 10.48045/001c.38087
- Besednova N.N., Andryukov B.G., Kuznetsova T.A. et al. Antiviral effects and mechanisms of action of water extracts and polysaccharides of microalgae and cyanobacteria // *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2022. V. 12. P. 54–73. doi: 10.29169/1927-5951.2022.12.05
- Besednova N.N., Andryukov B.G., Zaporozhets T.S. et al. Antiviral effects of polyphenols from marine algae // *Biomedicines*. 2021. V. 9. № 2. Art. ID 200. doi: 10.3390/biomedicines9020200
- Bianculli R.H., Mase J.D., Schulz M.D. Antiviral polymers: past approaches and future possibilities // *Macromolecules*. 2020. V. 53. P. 9158–9186. doi: 10.1021/acs.macromol.0c01273
- Breitbart M. Marine viruses: truth or dare // *Annu. Rev. Mar. Sci.* 2012. V. 4. P. 425–448. doi: 10.1146/annurev-marine-120709-142805
- Casillo A., Lanzetta R., Parrilli M., Corsaro M.M. Exopolysaccharides from marine and marine extremophilic bacteria: structures, properties, ecological roles and applications // *Mar. Drugs*. 2018. V. 16. № 2. Art. ID 69. doi: 10.3390/md16020069
- Chen Y.-H., Chang G.-K., Kuo S.-M. et al. Well tolerated *Spirulina* extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Art. ID 24253. doi: 10.1038/srep2453
- Chen Y.-H., Liao Y.-C., Huang J.-Y. et al. Hot water extract of *Arthrospira maxima* (AHWE) has broad-spectrum antiviral activity against RNA virus including coronavirus SARS-CoV-2 and the antiviral spray application // *Preprint of Far East Bio-Tec Co., Ltd. Taipei, Taiwan.* 2021. doi 10.1101/2021.06.06.446935
- Cingi J., Conk-Dalay S., Cakli H., Bal C. The effect of *Spirulina* on allergic rhinitis // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laringol.* 2008. V. 265. № 10. P. 1219–1223. doi: 10.1007/s00405-008-0642-8
- El Awady M.E., Eldin M.A.N., Ibrahim H.M. et al. In vitro evaluation of antioxidant, anticancer, and antiviral activities of exopolysaccharide from *Streptomyces hirsutus* NRC2018 // *J. Appl. Pharm. Sci.* 2019. V. 9. № 11. P. 10–18. doi: 10.7324/JAPS.2019.91102

- García A., Fernandez-Sandoval M.T., Morales-Guzman D. et al.* Advances in exopolysaccharide production from marine bacteria // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2022. V. 97. № 10. P. 2694–2705. doi: 10.1002/jctb.7156
- Geraghty R.J., Aliota M.T., Bonnac L.F.* Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues // *Viruses.* 2021. V. 13. Art. ID 4. P. 667. doi: 10.3390/v13040667
- Gugliandolo C., Spano A., Lentini V. et al.* Antiviral and immunomodulatory effects of a novel bacterial exopolysaccharide of shallow marine vent origin // *J. Appl. Microbiol.* 2014. V. 6. № 4. P. 1028–1034. doi: 10.1111/jam.12422
- Hara S., Terauchi K., Koike I.* Abundance of viruses in marine waters: assessment by epifluorescence and transmission electron microscopy // *Appl. Environ. Microbiol.* 1991. V. 57. № 9. P. 2731–2734. doi: 10.1128/aem.57.9.2731-2734.1991
- Hassan S.W.M., Hassan A.H.I.* Production, characterization and valuable applications of exopolysaccharides from marine *Bacillus subtilis* SH₁ // *Pol. J. Microbiol.* 2017. V. 66. № 4. P. 449–461. doi: 10.5604/01.3001.0010.7001
- Hirahashi T., Matsumoto M., Hazeki K. et al.* Activation of the human innate immune system by spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of *Spirulina platensis* // *Int. Immunopharmacol.* 2002. V. 2. № 4. P. 423–434. doi: 10.1016/s1567-5769(01)00166-7
- Karamov E.V., Yaroslavtseva N.G., Shchelkanov M.Yu. et al.* Antigenic and genetic relations between different HIV-1 subtypes in Russia // *Immunol. Infect. Dis.* 1996. V. 6. P. 15–24. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:91155126>
- Karthika T., Joseph J., Akshay V.R. et al.* SARS-CoV-2 Cellular Entry Is Independent of the ACE2 Cytoplasmic Domain Signaling // *Cells.* 2021. V. 10. № 7. Art. ID 1814. DOI: 10.3390/cells10071814
- Khavari F., Saidijam M., Taheri M., Nouri F.* Microalgae: therapeutic potentials and applications // *Mol. Biol. Rep.* 2021. V. 48(5). P. 4757–4765. DOI: 10.1007/s11033-021-06422-w
- Khotimchenko Yu.S., Shchelkanov M.Yu.* Viruses of the Ocean: On the Shores of the Aqua Incognita. Horizons of the Taxonomic Diversity // *R. J. Mar. Biol.* 2024. V. 50. № 1. P. 3–30.
- Kochhar N., Kavaya I.K., Shrivastava S. et al.* Perspectives on the microorganism of extreme environments and their applications // *Curr. Res. Microb. Sci.* 2022. V. 3. Art. ID 100134. doi: 10.1016/j.crmicr.2022.100134
- Kokoulin M.S., Romanenko L.A., Kuzmich A.S., Chernikov O.* Structure of the cell-wall-associated polysaccharides from the deep-sea marine bacterium *Devosia submarina* KMM9415T // *Mar. Drugs.* 2021. V. 19. № 12. Art. ID 665. doi: 10.3390/md19120665
- Laroche C.* Exopolysaccharides from microalgae and cyanobacteria: diversity of strains, production strategies, and application // *Mar. Drugs.* 2022. V. 20. № 5. Art. ID 336. DOI: 10.3390/md20050336
- Levasseur W., Perré P., Pozzobon V.* A review of high value-added molecules production by microalgae in light of the classification // *Biotechnol. Adv.* 2020. V. 41. Art. ID 107545. doi: 10.1016/j.biotechadv.2020.107545
- Liu T., Ren Q., Wang S. et al.* Chemical modification of polysaccharides: a review of synthetic approaches, biological activity and the structure-activity relationship // *Molecules.* 2023. V. 28. № 16. Art. ID 6073. doi: 10.3390/molecules28166073
- Merino N., Aronsdon H.S., Bojanova D.P., Feyhl-Buska J.* Living at the extremes: extremophiles and the limits of life in a planetary context // *Front. Microbiol.* 2019. V. 10. Art. ID 780. doi: 10.3389/fmcb.2019.00780
- Mishra N., Gupta E., Walag A.M.P. et al.* A review of marine natural product resources with potential bioactivity against SARS-CoV-2 // *Trop. J. Nat. Prod. Res.* 2023. V. 7. № 1. P. 2093–2103. doi: 10.26538/tjnpr/v7i1.2
- Moreira J.B., Vaz B.S., Cardias B.B. et al.* Microalgae polysaccharides: an alternative source for food production and sustainable agriculture // *Polysaccharides.* 2022. V. 3. P. 441–457. doi: 10.3390/polysaccharides3020027
- Nigam S., Singh R., Bhardwaj S.K. et al.* Perspective on the therapeutic applications of algal polysaccharides // *J. Polym. Environ.* 2022. V. 30. P. 785–809. DOI: 10.1007/s10924-021-02231-1
- Panchal R., Prajapati K., Prajapati M. et al.* Bacterial exopolysaccharides: types, its biosynthesis and their application in different Fields // *Acta Sci. Biotechnol.* 2022. V. 3. № 2. P. 3–11.
- Pendyala B., Patras A.* In silico screening of food bioactive compounds to predict potential inhibitors of COVID-19 main protease (M^{pro}) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) // Preprint of Department of Agricultural and Environmental Sciences, Tennessee State University. Nashville, USA. 2020. P. 1–11.

- doi 10.26434/chemrxiv.12051927.v2
- Petit L., Vernes L., Cadoret J.P.* Docking and *in silico* toxicity assessment of *Arthrospira* compounds as potential antiviral agents against SARS-CoV-2 // *J. Appl. Phycol.* 2021. V. 33. № 3. P. 1579–1602. doi: 10.1007/s10811-021-02372-9
- Poli A., Anzelmo G., Nicolaus B.* Bacterial exopolysaccharides from extreme marine habitats: production, characterization and biological activities // *Mar. Drugs.* 2010. V. 8. № 6. P. 1779–1802. doi: 10.3390/md8061779
- Qi M., Zheng C., Wu W. et al.* Exopolysaccharides from marine microbes: source, structure and application // *Mar. Drugs.* 2022. V. 20. № 8. Art. ID 512. doi: 10.3390/md20080512
- Ratha S.K., Renuka N., Rawat M. et al.* Prospective options of algae derived nutraceuticals as supplements to combat COVID-19 and human coronavirus diseases // *Nutrition.* 2021. V. 83. Art. ID 111089. doi: 10.1016/j.nut2020.111089
- Reichert M., Bergmann S., Lindenberger C. et al.* Antiviral activity of exopolysaccharides from *Arthrospira platensis* against koi herpesvirus // *J. Fish Dis.* 2017. V. 40. № 10. P. 1441–1450. doi: 10.1111/jfd.12618
- Riccio G., Ruocco N., Mutalipassi M. et al.* Ten-Year research update review: antiviral activities from marine organisms // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 7. Art. ID 1007. doi: 10.3390/biom10071007
- Rosales-Mendoza I., García-Silva O., González-Ortega O. et al.* The potential of algal biotechnology to produce antiviral compounds and biopharmaceuticals // *Molecules.* 2020. V. 25. Art. ID 4049. doi: 10.3390/molecules25184049
- Saadat Y.R., Khosroushahi A.Y., Gargari B.P.* A comprehensive review of anticancer, immunomodulatory and health beneficial effects of the lactic acid bacteria exopolysaccharides // *Carbohydr. Polym.* 2019. V. 217. P. 79–89. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.025
- Salimi F., Farrokh P.* Recent advances in the biological activities of microbial exopolysaccharides // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2023. V. 39. Art. ID 213. doi: 10.1007/s11274-023-03660
- Shyam P.P., Rajkumar P., Ramya V. et al.* Exopolysaccharide production by optimized medium using novel marine *Enterobacter cloacae* MBB8 isolate and its antioxidant potential // *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.* 2021. V. 2. № 25. Art. ID 100070. DOI: 10.1016/j.carpta.2021.100070
- Spano A., Arena A.* Bacterial exopolysaccharide of shallow marine vent origin as agent in counteracting immune disorders induced by herpes virus // *J. Immunoassay Immunochem.* 2016. V. 37. № 3. P. 251–260. doi: 10.1080/15321819.2015.1126602
- Van Erp E.A., van Kampen M.R., van Kasteren P.B., de Wit J.* Viral infection of human natural killer cells // *Viruses.* 2019. V. 11. № 3. Art. ID 243. doi: 10.3390/v11030243
- Vavilin V.A., Shchelkanov M.Yu., Lokshina L.Y. et al.* A comparative analysis of a balance between the rates of polymer hydrolysis and acetoclastic methanogenesis during anaerobic digestion of solid waste // *Water Sci. Technol.* 2002. V. 45. № 10. P. 249–254. doi: 10.2166/wst.2002.0345
- Wang W., Wang Sh.-X., Guan H.-S.* The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview // *Mar. Drugs.* 2012. V. 10. № 12. P. 2795–2816. doi: 10.3390/md10122795
- Zhu D., Adebisi W.A., Ahmad F. et al.* Recent development of extremophilic bacteria and their application in biorefinery // *Front Bioeng. Biotechnol.* 2020. V. 8. Art. ID 483. doi: 10.3389/fbioe.2020.00483

Antiviral Potential of Marine Bacteria Polysaccharides

**T. A. Kuznetsova^a, N. N. Besednova^a, T. S. Zaporozhets^a, M. S. Kokoulin^b,
Yu. S. Khotimchenko^{c, d}, M. Yu. Shchelkanov^{a, c, d}**

^a*Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rospotrebnadzor), Vladivostok 690087, Russia*

^b*Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok 690022, Russia*

^c*Far Eastern Federal University, Vladivostok 690091, Russia*

^d*Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok 690041, Russia*

Intensive population interactions between components of plankton and viroplankton of the World Ocean have formed ancient and, at the same time, versatile mechanisms for protecting marine bacteria and archaea from the effects of ocean viruses on them. One of such mechanisms is exopolysaccharides, which are secreted by marine prokaryotes to interact with surface proteins of viral particles and prevent the binding of viral peplomers to receptors of potential target cells. Therefore, antiviral drugs with a wide spectrum of actions, exhibiting also the ability to modulate intercellular interactions, are found in large numbers among exopolysaccharides of marine bacteria. The review analyzes the modern views on exopolysaccharides of marine bacteria, their antiviral potential, and antioxidant and immunomodulatory activity. A brief description of the structural, physical, and chemical properties of such compounds is given and the main mechanisms of antiviral activity of the best-known representatives of this class of organic polymers are disclosed. Exopolysaccharides of marine bacteria are shown to be a promising and extremely rich source of antiviral medicinal substances.

Keywords: marine bacteria, ocean viruses, exopolysaccharides, antiviral activity, cytotoxicity, antioxidant properties, immunomodulators