

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ

М.Ю. Щелканов^{1,2,3,4}, А.В. Цыбульский², В.Г. Дедков⁵, И.В. Галкина², В.В. Малеев⁶

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

² Дальневосточный федеральный университет (Школа наук о жизни и биомедицины), г. Владивосток, Россия

³ Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

⁴ Национальный научный Центр морской биологии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

⁵ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Резюме. Пандемия COVID-19, начавшаяся в марте 2020 г., вновь привлекла внимание к проблеме терапии первичных вирусных пневмоний (ПВП), когда поражение тканей нижних отделов респираторного тракта, включая функционально важные альвеолы, происходит в результате инфицирования клеток патогенами из царства *Virae*. В то время как лечение пневмоний бактериальной этиологии опирается на базовый подход, связанный с применением антибиотиков (эффективность которых требуется все чаще верифицировать в связи с «проклятием эффекта резистентности» — однако это не отменяет существование базового подхода), эффективное лечение ПВП осуществимо лишь при наличии этиотропных противовирусных препаратов, которых катастрофически недостаточно. В случае вируса гриппа А (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) этиотропные препараты известны со второй половины прошлого века. Однако консенсус среди клиницистов отсутствует по отношению к особо опасным коронавирусам (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*) человека, под эгидой опасности которых развивается мировая эпидемиология XXI века: SARS-CoV (подвид *Sarbecovirus*), MERS-CoV (*Merbecovirus*), SARS-CoV-2 (*Sarbecovirus*). И следует готовиться к тому, что увеличение плотности населения и масштабирование процессов антропогенного воздействия на экосистемы увеличивает вероятность преодоления межвидовых барьеров природно-очаговыми вирусами и их проникновения в человеческую популяцию с неблагоприятными эпидемическими последствиями. Поэтому терапия ПВП уже в ближайшее время должна получить системное развитие. Платформой для разработки такой системы могли бы стать антимикробные пептиды (АМП), представляющие собой элементы неспецифического врожденного иммунитета к широкому кругу инфекционных патогенов: бактерий, микроскопических грибов и вирусов. В представленном обзоре обосновывается выбор указанной платформы и приводятся известные примеры успешного использования АМП в лечении ПВП и связанных с ними патологических состояний.

Ключевые слова: респираторное заболевание, пневмония, первичная вирусная пневмония, антимикробные пептиды, врожденный иммунитет, коронавирусы, COVID-19.

Адрес для переписки:

Щелканов Михаил Юрьевич
690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10,
Дальневосточный федеральный университет.
Тел.: 8 924 529-71-09, 8 903 268-90-98.
E-mail: adorob@mail.ru

Contacts:

Mikhail Yu. Shchelkanov
690922, Russian Federation, Vladivostok, Russky Island, Ajax Bay, 10,
Far Eastern Federal University.
Phone: +7 924 529-71-09, +7 903 268-90-98.
E-mail: adorob@mail.ru

Для цитирования:

Щелканов М.Ю., Цыбульский А.В., Дедков В.Г., Галкина И.В., Малеев В.В.
Антимикробные пептиды как перспективные средства терапии
первичных вирусных пневмоний // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11,
№ 5. С. 837–852. doi: 10.15789/2220-7619-APA-1595

Citation:

Shchelkanov M.Yu., Cybulsky A.V., Dedkov V.G., Galkina I.V., Maleev V.V.
Antimicrobial peptides as promising drugs for treatment of primary viral
pneumonia // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2021, vol. 11, no. 5, pp. 837–852. doi: 10.15789/2220-7619-APA-1595

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 18-29-09060 «Изучение интерферонного статуса, а также уровня экспрессии генов p53 и gadd45g у животных с лейкозом и раком молочной железы при проведении экспериментальной терапии препаратами рекомбинантных интерферонов I–II–III типов и индукторами интерферона на основе двуцепочечных РНК и ДНК» и 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

This work was supported by RFBR grants 18-29-09060 «The study of the interferon status, as well as the level of expression of p53 and gadd45g genes, in animals with leukemia and breast cancer during experimental therapy with preparations of recombinant interferons I–II–III types and interferon inducers based on double-stranded RNA and DNA» and 20-04-60212 «Integrated ecological and virological monitoring of coronaviruses in the ecosystems of the Far East».

ANTIMICROBIAL PEPTIDES AS PROMISING DRUGS FOR TREATMENT OF PRIMARY VIRAL PNEUMONIA

Shchelkanov M.Yu.^{a,b,c,d}, Cybulsky A.V.^b, Dedkov V.G.^c, Galkina I.V.^b, Maleev V.V.^f

^a G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russian Federation

^b Far-Eastern Federal University, Vladivostok (School of Life Science and Biomedicine), Vladivostok, Russian Federation

^c Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

^d National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

^e St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^f Central Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

Abstract. The COVID-19 pandemic which began in March 2020 has again drawn attention to the problem of treating primary viral pneumonia (PVP), wherein damage to the tissues of the lower respiratory tract including functionally important alveolocytes occurs as a result of cell infection by pathogens of the Virae Kingdom. Whereas treatment of bacterial pneumonia is based on the basic approach related to the use of antibiotics (which effectiveness needs to be verified more often than ever due to the “curse of the resistance effect” — that, however, does not cancel the essence of the basic approach), efficient PVP treatment is feasible only in case of available etiotropic, but catastrophically few, drugs. Such drugs in case of the influenza A virus (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) have been known since the second part of the XXth century. However, no consensus was achieved among clinicians regarding particularly dangerous human coronaviruses (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*) which threat has driven the world epidemiology in the XXIst century: SARS-CoV (subgenus *Sarbecovirus*), MERS-CoV (*Merbecovirus*), SARS-CoV-2 (*Sarbecovirus*). And we should be prepared to the fact that increase in population density and scaling up of anthropogenic impact on ecosystems elevates a probability of overcoming interspecies barriers by natural focal viruses and their penetration into the human population with adverse epidemic consequences. Therefore, PVP therapy should be developed systematically in the nearest future. Antimicrobial peptides (AMP) as the components of non-specific innate immunity against a wide range of infectious pathogens: bacteria (Bacteria), microscopic fungi (Fungi) and viruses (Virae) may serve as a platform for developing such system. Our review justifies a way to select such platform and provides well-known examples of successfully used AMP in treatment of PVP and related pathological conditions.

Key words: respiratory disease, pneumonia, primary viral pneumonia, antimicrobial peptides, innate immunity, coronaviruses, COVID-19.

Респираторный тракт у всех млекопитающих осуществляет жизненно важную функцию газообмена и одновременно с этим представляет собой открытые ворота для проникновения различного рода патогенов. Одним из наиболее опасных осложнений острых респираторных заболеваний является пневмония — поражение тканей легких и развитие в них воспалительных процессов [22]. С этиологической точки зрения пневмонии можно разделить на две основные группы: вызванные патогенами бактериальной или вирусной этиологии. При этом, первичные вирусные пневмонии (ПВП) в отсутствие адекватного лечения, как правило, продолжаются в форме вторичных бактериальных пневмоний; и наоборот — первичные бактериальные пневмонии могут сопровождаться вирусными инфекциями [6, 13, 21, 22].

Лечение пневмоний бактериальной этиологии опирается на базисный подход, связанный с применением антибиотиков. Эффективность этого подхода нуждается в постоянной верификации вследствие появления и дальнейшего распространения резистентных бактериальных вариантов. Однако это не отменяет существование базисного подхода. Эффективное лечение ПВП осуществимо лишь при выполнении двух обязательных условий: 1) наличия этиотропных

препаратов; 2) отсутствия у актуального вирусного штамма устойчивости к применяемому этиотропному препарату. Например, против вируса гриппа А (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) в конце 1960-х гг. был разработан этиотропный препарат Ремантадин (производное адамантана), ингибирующий активность ионных каналов, которые формируются (M2)₄-тетрамерами вирусного белка M2 [2, 16, 29]. Однако уже к концу XX века эпидемические штаммы вируса гриппа А оказались в большинстве своем (70–90%) резистентны к Ремантадину вследствие мутаций в седьмом генетическом сегменте, кодирующем M2 [32]. Пандемический (2009–2010 гг.) вариант вируса гриппа А(H1N1) pdm09 с самого момента своего формирования в результате реассортации двух свиных генотипов этого вируса обладал резистентностью к Ремантадину [11, 13]. Однако к этому времени уже был внедрен этиотропный противогриппозный препарат Озельтамивир [5], который был эффективен против вируса гриппа А(H1N1) pdm09 [11, 13], но даже это не исключило развитие летальных ПВП как в эпидсезоне 2009–2010 гг. (когда противопандемический компонент в составе противогриппозной вакцины отсутствовал) [12, 15], так и в постпандемический период периоды [9, 10, 14].

Начало XXI века прошло под эгидой эпидемической опасности со стороны ПВП, этиологически связанных с коронавирусами (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*) тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (подрод *Sarbecovirus*) [23, 28], ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) (*Merbecovirus*) [24, 25], тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) (*Sarbecovirus*) [26, 30]. Особенно тяжелая ситуация сложилась с лечением COVID-19, связанным с SARS-CoV-2, который получил пандемическое распространение: на начальном этапе не только отсутствовал единый протокол, но и появился «мутный поток» малоэффективных препаратов, применение которых даже в терапии off-label вызывало сомнения у медицинского сообщества [26].

Вместе с тем следует готовиться к тому, что увеличение плотности населения и масштабирование процессов антропогенного воздействия на экосистемы увеличивает вероятность преодоления межвидовых барьеров природно-очаговыми вирусами и их проникновения в человеческую популяцию с неблагоприятными эпидемическими последствиями. Поэтому терапия ПВП уже в ближайшее время должна получить системное развитие. Платформой для разработки такой системы могли бы стать антимикробные пептиды (АМП), которые представляют собой пептидные молекулы из 10–150 аминокислотных остатков (а.о.) (чаще всего — 12–30 а.о.) и являются элементами неспецифического врожденного иммунитета к широкому кругу инфекционных патогенов: бактерий, микроскопических грибов и вирусов.

Пептидами по своему химическому составу являются и некоторые антибиотики, нарушающие целостность и функционирование мембран: например, грамицидин {A, B, CD, D, S}^{1,2} [20, 55], полимиксины [51]. Однако, в отличие от антибиотиков, АМП не только имеют бо-

лее широкий спектр применения³ (они эффективны в том числе и против вирусов), но и обладают более разнообразными биологическими эффектами⁴ и механизмами действия (табл.), многие из которых микроорганизмам крайне сложно компенсировать путем формирования резистентных⁵ вариантов [17, 35, 41, 46, 48].

По-видимому, АМП являются настолько древним и универсальным механизмом противодействия инфекциям, что встречаются у всех живых организмов. В настоящее время, АМП обнаружены у прокариот [68, 76, 99], растений [19, 56, 102], беспозвоночных [83, 94, 101] и позвоночных [80, 92, 106], включая человека [50, 92]. При этом в многоклеточных организмах практически все ткани способны продуцировать АМП в ответ на инфекцию, однако в различных компартментах организма имеется свой спектр АМП [92]. Колоссальные возможности открываются при изучении АМП морских беспозвоночных [47, 71, 79]: например, отечественный противовирусный препарат Ингавирин® [4, 7, 8] представляет собой аналог псевдопептида из нервной ткани морского зайца (*Aplysia californica*) — брюхоногого моллюска (*Gastropoda: Opisthobranchia, Aplysiidae*).

АМП синтезируются из L- или D-а.о.⁶ либо на рибосомах в составе более протяженных полипротеинов-предшественников с их последующим протеолизом и посттрансляционной модификацией (гликозилированием, фосфорилированием, галогенированием и т. п.) [17, 63], либо в крупных ферментных каскадах, в которых могут формироваться непротеиногенные аминокислотные остатки: например, ванкомицин [58], полимиксины [103].

Подавляющее большинство АМП амфипатичны, т. е. у них имеется гидрофобный и гидрофильный концы, благодаря чему такие молекулы могут взаимодействовать как с гидрофобными структурами (в частности, липидными мембранами), так и с физиологическими жидкостями. Чаще всего АМП заряжены положительно (т. е. являются катионными пептидами). Однако и анионные АМП имеют важ-

¹ Здесь и далее фигурные скобки заключают в себе вариативные компоненты термина: например, грамицидин {A, B} означает «грамицидин А и грамицидин В».

² Грамицидин S (от англ. Soviet — Советский), выделенный в 1942 г. в СССР из культуры *Bacillus brevis* var. G.B. [55], в русскоязычной литературе часто именуется «грамицидин С».

³ В специализированных базах данных — ADAM (A Database of AntiMicrobial peptides), APD (Antimicrobial Peptide Database), BioPD (Biologically active Peptide Database), CAMP (Collection of sequences and structures of AntiMicrobial Peptides), DBAASP (Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides), LAMP (Linking AntiMicrobial Peptides) — представлено 190 антивирусных, 1153 противогрибковых и 2677 антибактериальных пептидов.

⁴ Описанные в настоящее время направления биологической активности АМП: 1) антибактериальная; 2) противогрибковая; 3) противовирусная; 4) противоопухолевая; 5) гемолитическая; 6) токсин-нейтрализующая (в том числе — в отношении бактериальных эндотоксинов); 7) антипаразитарная; 8) спермицидная; 9) инсектицидная; 10) хемотактическая; 11) ранозаживляющая; 12) антиоксидантная; 13) фермент-ингибирующая [3, 50, 63, 91, 99].

⁵ Более того, АМП рассматриваются как наиболее реальная возможность преодоления антибиотикорезистентности патогенных бактерий, в том числе — наиболее опасной мультирезистентности [17, 42, 82, 88].

⁶ В некоторых АМП правильное расположение L- и D-а.о. имеет принципиальное значение: например, грамицидин А, проникая в мембрану, сворачивается в спираль, в которой СО-группы чередующихся L- и D-а.о. направлены в разные стороны, что открывает поры диаметром 0,5–0,8 нм [20, 90].

ное биологическое значение: например, дермцидин, продуцируемый потовыми железами, играет заметную роль в антимикробной защите кожи [3, 104]; SP-{A, D} в составе легочного сурфактанта участвуют не только в противомикробной защите, но и в снижении поверхностного натяжения жидкости, заполняющей альвеолы, что препятствует их схлопыванию [22, 59]. Методы биоинформационного анализа и ЯМР-спектроскопии позволяют выделить 4 основных типа конформации АМП: 1) линейный пептид; 2) петлевой пептид, в котором замыкания формируются дисульфидными связями; 3) α -спираль; 4) β -складка, стабилизируемая дисульфидными связями [17, 20, 63, 70].

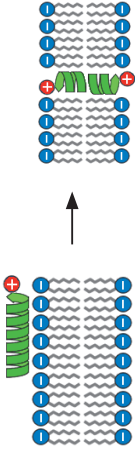
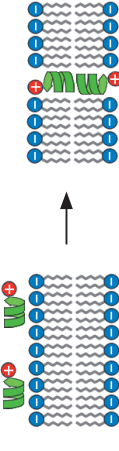
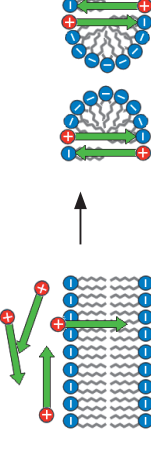

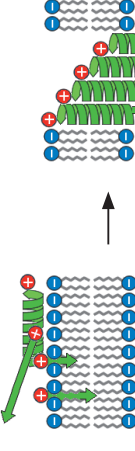
Катионные АМП могут взаимодействовать с отрицательно заряженными макромолекулами (ДНК, РНК, полисахаридами) и клеточными стенками прокариот, имеющих отрицательный поверхностный заряд из-за большого количества кислых фосфолипидов [34]. Эукариотические клетки содержат на своей поверхности гораздо меньшее количество фосфолипидов и других отрицательно заряженных молекул, а наличие активного ионного транспорта приводит к возникновению трансмембранного потенциала, или потенциала Нернста, положительного для внешней поверхности. Разность потенциалов составляет 30–100 мВ [1], однако градиент электрического поля, учитывая толщину мембраны в 5–10 нм, составляет значительную величину порядка 60–200 кВ/см. Это повышает селективность действия катионных АМП по отношению к бактериям, а также объясняет присутствие отрицательно заряженных полисахаридов и анионных белков в составе отделяемого слизистой, покрывающего респираторный тракт, и легочного сурфактанта, находящегося на поверхности альвеоцитов.

Оболочечные вирусы, захватывающие фрагмент липидного бислоя у хозяйской клетки [2, 16], не в состоянии поддерживать активный ионный транспорт, и потенциал Нернста падает до нуля. Некоторые оболочечные вирусы содержат среди структурных белков виропорины, формирующие ионные каналы — например, (M2)₄ вируса гриппа А [31] или E₅ коронавирусов [28], — однако они не предназначены для поддержания трансмембранного потенциала: ионный канал, сформированный (M2)₄, открывается после проникновения вируса в цитоплазму клетки-мишени в составе эндосомы после ее закисления [29], а присутствие незначительного количества E₅ в вирионе коронавирусов является артефактом его сборки [24, 26]. Липидная оболочка вирионов имеет отрицательный электрический заряд, что облегчает им первичные дорецепторные этапы взаимодействия с клеткой-мишенью. Электростатический механизм

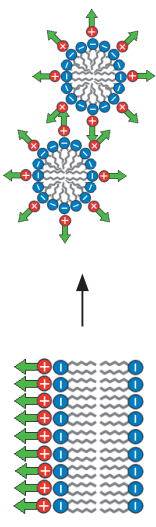
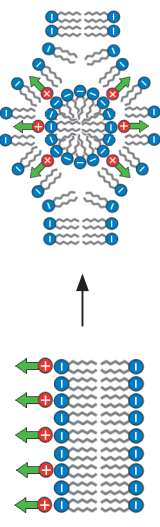
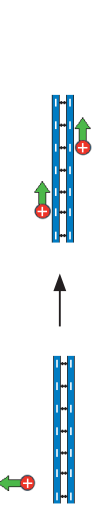
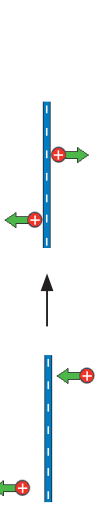
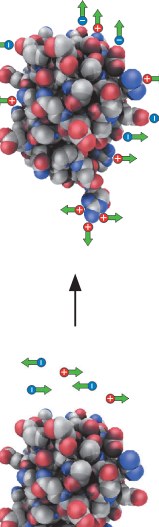
первичной адсорбции вирионов на поверхности потенциальной хозяйской клетки [33, 43, 53] является, по-видимому, настолько универсальным, что для подавляющего большинства вирусов (как оболочечных, так и безоболочечных) значения изоэлектрических точек (pI) их вирионов лежат в диапазоне 3,5–7,0 [67] — это эквивалентно наличию на поверхности отрицательного заряда при физиологических pH. В частности, для эпидемически актуального коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome-related virus 2) (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) [26, 30] pI спайкового белка S, тримеры которого формируют наиболее заметные булавовидные пепломеры на поверхности вириона и осуществляют рецепторное взаимодействие [18, 26], равно 6,2 (*in silico*) [78] и 5,3 (после гликозилирования) [62].

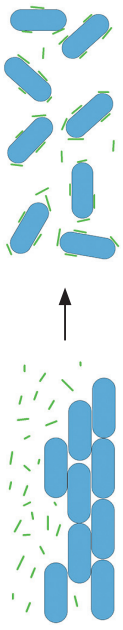
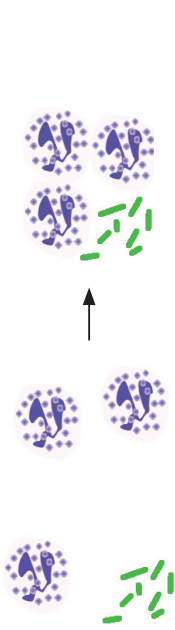
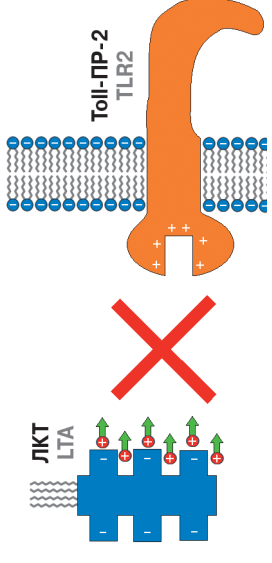
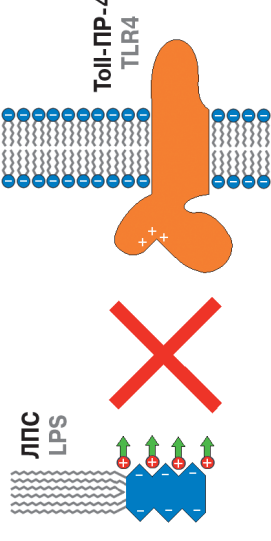
Таким образом, катионные АМП, нарушающие целостность липидных мембран, могут быть использованы против оболочечных вирусов. Исключение составляют те АМП, которые формируют в липидном бислое ионные каналы (табл.), поскольку оболочки вирионов тесно взаимодействуют с обращенными к ним гидрофобными фрагментами нуклеокапсида [2, 16], препятствуя формированию сквозного канала после сборки вириона. Примером катионного АМП с выраженной способностью разрушать оболочечные вирионы является мелиттин — 26-членный пептид (GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRGG), состоящий из двух α -спиральных фрагментов с «пролиновым разрывом» и положительно заряженной C-концевой «головкой» [81], — основной компонент (40–50% сухой массы) пчелиного яда [66]. В физиологических условиях мелиттин формирует тетрамеры, которые эффективно дестабилизируют липидные бислои, лишённые положительного потенциала. Поскольку физиологические процессы в инфицированной клетке переориентируются на продукцию вирусных белков, активность ионных насосов постепенно ослабевает, положительный трансмембранный потенциал снижается и мелиттин начинает лизировать, в первую очередь, инфицированные клетки. Противовирусная активность мелиттина показана в отношении как оболочечных, так и безоболочечных вирусов: аренавирусов (*Bunyavirales: Arenaviridae*) [36], виргавирусов (*Martellivirales: Virgaviridae*) [64], герпесвирусов (*Herpesvirales: Herpesviridae*) [98], ортомиксовирусов (*Articulavirales: Orthomyxoviridae*) [84], пикорнавирусов (*Picornavirales: Picornaviridae*) [84], пневмовирусов (*Mononegavirales: Pneumoviridae*) [84], рабдовирусов (*Mononegavirales: Rhabdoviridae*) [52], ретровирусов (*Ortervirales: Retroviridae*) [57, 89], флавивирусов (*Amarillovirales: Flaviviridae*) [74].

Таблица. Механизмы действия антимикробных пептидов (АМП)
Table. Mechanisms of action for antimicrobial peptides (AMPs)

Взаимодействие АМП с клеткой-мишенью AMP interaction with target cell		Механизм взаимодействия с клеткой-мишенью Mechanism of interaction with target cell		Ссылка Reference
Тип Type	Название модели Title of the model	Описание Description	Иллюстрация Illustration	
Нарушение целостности цитоплазматической мембраны Altered cytoplasmic membrane integrity	«Длинный туннель» "Long tunnel"	Ионный канал формируется единственной молекулой АМП, которая, встраиваясь в липидный бислой, принимает форму α -спирали и своей внутренней полостью связывает внутри- и внеклеточное пространство The ion channel is formed by a single AMP molecule, which embedded into the lipid bilayer, adapts an α -helix and its internal cavity connects the intra- and extracellular space		[3]
	«Стыковочный туннель» "Connecting tunnel"	Ионный канал формируется двумя молекулами АМП, которые формируют α -спирали в слое липидов и, взаимодействуя торцами этих α -спиралей, образуют единую внутреннюю полость, связывающую внутри- и внеклеточное пространство The ion channel is formed by two AMP molecules that form α -helices in the lipid layer and interact with the ends of these α -helices to form a single internal cavity that connects the intra- and extracellular space		[90]
	«Тороидальная пора» "Toroidal pore"	АМП формируют в липидном бислое его «гидрофобный сгиб», обрамляющий пору AMPs form a "hydrophobic fold" in the lipid bilayer that enframes the pore		[48]
	«Стенки бочонка» "Barrel walls"	АМП формируют стенки поры подобно стенке бочонка «без дна и крышки» AMPs form the a barrel-like pore walls "lacking bottom and lid"		[48]
	«Тонущий плот» "Sinking raft"	Гидрофобные «хвосты» нескольких АМП, погруженные в липидный бислой, агрегируются и теряют растворимость в липидном окружении, создавая локальный дефект мембраны Hydrophobic "tails" of several AMPs immersed in the lipid bilayer aggregate and lose solubility in the lipid environment creating a local membrane defect		[82]

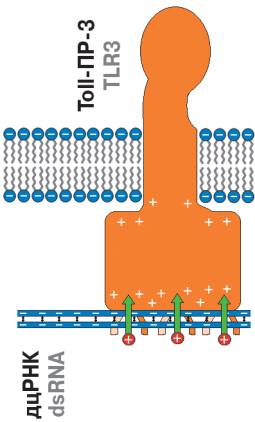
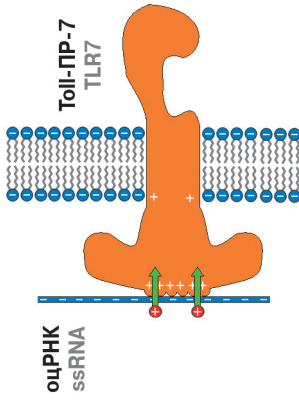
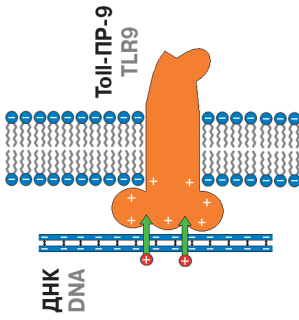
Продолжение таблицы. Механизмы действия антимикробных пептидов (АМП)
 Table. Mechanisms of action for antimicrobial peptides (AMPs) (continued)

Взаимодействие АМП с клеткой-мишенью AMP interaction with target cell		Механизм взаимодействия с клеткой-мишенью Mechanism of interaction with target cell		Ссылка Reference
Тип Type	Название модели Title of the model	Описание Description	Иллюстрация Illustration	
Нарушение целостности цитоплазматической мембраны Altered cytoplasmic membrane integrity	«Рвущий ковер» "Torn carpet"	АМП покрывают поверхность участка мембраны сплошным ковром и «разрывают» его на отдельные мицеллы AMPs cover the surface of the membrane region with a solid carpet and "disrupt" it into separate micelles		[56]
	«Внутренняя мицелла» "Internal micelle"	АМП формируют внутренний дефект в виде двуслойной мицеллы, нарушающей бислойную структуру мембраны AMPs form an internal defect in the form of a two-layer micelle that alters the membrane bilayer structure		[82]
Влияние на клеточную физиологию Influence on cell physiology	Связывание с ДНК DNA binding	АМП связываются с ядерной ДНК и нарушают процессы репликации и транскрипции AMPs bind to nuclear DNA and disrupt replication and transcription processes		[40]
	Связывание с РНК RNA binding	АМП связываются с цитоплазматической РНК и нарушают процесс трансляции AMPs bind to cytoplasmic RNA and disrupt the translation process		[40]
	Связывание с клеточными ферментами Binding to cell enzymes	АМП связываются с внутриклеточными ферментами и ингибируют их активность AMPs bind to intracellular enzymes to inhibit their activity		[3]
	«Внутренний деструктор» "Internal destructor"	АМП связываются с внутренними мембранами и нарушают их целостность по описанному выше механизму, препятствуя течению процессов нормальной клеточной физиологии AMPs bind to internal membranes and alter their integrity by the mechanisms described above and preventing ongoing normal cell physiology	см. выше механизмы дестабилизации внешней мембраны mechanisms of outer membrane destabilization see above	[82]

Взаимодействие АМП с клеткой-мишенью AMP interaction with target cell		Механизм взаимодействия с клеткой-мишенью Mechanism of interaction with target cell		Ссылка Reference
Тип Type	Название модели Title of the model	Описание Description	Иллюстрация Illustration	
Модуляция межклеточных взаимодействий Modulation of intercellular interactions	Разрушение биопленок Destruction of biofilms	АМП связываются с молекулами клеточной адгезии и либо препятствуют формированию новых, либо разрушают существующие биопленки AMPs bind to cell adhesion molecules and either prevent their <i>de novo</i> formation or destroy existing biofilms		[105]
	Хемоаттракция Chemoattracting	АМП выступают в качестве хемоаттрактантов, привлекающих определенные субпопуляции иммунных клеток AMPs act as chemoattractants to recruit certain immune cell subpopulations		[97]
Модуляция активации Toll-подобных рецепторов Modulation of Toll-like receptor activation	«Выключение Toll-ПР-2» “TLR2 off”	АМП взаимодействуют с липотейхоевыми кислотами (ЛТК) и предотвращают их связывание с Toll-подобными рецепторами 2-го типа (Toll-ПР-2), препятствуя развитию воспаления AMPs interact with lipoteichoic acids (LTA) and abrogate their binding to Toll-like receptors 2 (TLR2) by preventing inflammation development		[86]
	«Выключение Toll-ПР-4» “TLR4 off”	АМП взаимодействуют с липополисахаридами (ЛПС) и предотвращают их связывание с Toll-подобными рецепторами 4-го типа (Toll-ПР-4), препятствуя развитию воспаления AMPs interact with lipopolysaccharides (LPS) and abrogate their binding to Toll-like receptors 4 (TLR4) by preventing inflammation development		[86]

Окончание таблицы. Механизмы действия антимикробных пептидов (АМП)

Table. Mechanisms of action for antimicrobial peptides (AMPs) (continued)

<p>Взаимодействие АМП с клеткой-мишенью AMP interaction with target cell</p>	<p>Механизм взаимодействия с клеткой-мишенью Mechanism of interaction with target cell</p>	<p>Ссылка Reference</p>
<p>Тип Type</p>	<p>Описание Description</p>	<p>Иллюстрация Illustration</p>
<p>«Стабилизация комплекса Toll-PP-3-дцРНК» "Stabilization of TLR3 dsRNA complex"</p>	<p>АМП взаимодействуют с двуцепочечными РНК (дцРНК) и с Toll-подобными рецепторами 3-го типа (Toll-PP-3), стабилизируя комплекс дцРНК-Toll-PP-3 AMPs interact with double-stranded RNAs (dsRNAs) as well as Toll-like type 3 receptor (TLR3) by stabilizing the dsRNA-TLR3 complex</p>	
<p>«Стабилизация комплекса Toll-PP-7-оцРНК» "Stabilization of TLR7 ssRNA complex"</p>	<p>АМП взаимодействуют с одноцепочечными РНК (оцРНК) и с Toll-подобными рецепторами 7-го типа (Toll-PP-7), стабилизируя комплекс оцРНК-Toll-PP-7 AMPs interact with single-stranded RNAs (ssRNAs) as well as Toll-like receptors 7 (TLR7) by stabilizing the ssRNAs-TLR7 complex</p>	
<p>Модуляция активации Toll-подобных рецепторов Modulation of Toll-like receptor activation</p>	<p>АМП взаимодействуют с фрагментами ДНК, содержащими большое количество CpG (метилированных динуклеотидов цитозин-гуанин), и с Toll-подобными рецепторами 9-го типа (Toll-PP-9), стабилизируя комплекс ДНК-Toll-PP-9 AMPs interact with DNA fragments containing large amounts of CpG (methylated cytosine-guanine dinucleotide) as well as Toll-like receptors 9 (TLR9) by stabilizing the DNA-TLR9 complex</p>	

Побочным действием мелиттина является его цитолитическая активность, однако, во-первых, она проявляется при достаточно высокой концентрации этого АМП, а во-вторых — в условиях *in vivo* здоровые слизистые защищены отрицательно заряженными полисахаридами и анионными АМП в составе отделяемого слизистой и легочного сурфактанта [66].

Преимуществом (но одновременно — и сложностью) применения АМП является проявление их биологической активности на различных уровнях системной организации. Например, мелиттин, помимо прямого противовирусного действия, активирует системы воспроизведения простагландинов в артериальных стенках, что приводит к увеличению активности простаглицина, расширяющего кровеносные сосуды [54, 85]. Кроме того, мелиттин нарушает процесс тромбообразования, угнетая активность тромбопластина и вызывая денатурацию фибриногена [73, 75]. В случае тяжелых ПВП, этиологически связанных, например, с вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 [13, 27], SARS-CoV [23, 28], MERS-CoV [24, 25] или с SARS-CoV-2 [18, 26], спадение и тромбоз сосудов являются важными элементами патогенеза. В этих случаях сосудорасширительное и противотромботическое действие мелиттина может иметь положительный эффект. В научной литературе имеются описания технологий доставки АМП в смеси с элементами сурфактанта в дистальные отделы респираторного тракта, в том числе — и в области коллапса легкого [38].

Некоторые АМП способны нейтрализовать вирусы, взаимодействуя со структурными белками, принимающими участие в проникновении вируса в клетку-мишень. Например, 16-мерный флулпеп (WLWFFVIFYFFRRRKK) связывается с вирусным гемагглютинином, препятствуя его взаимодействию с клеточными рецепторами — сиалозидами (полисахаридами, терминированными остатком сиаловой кислоты) [37]. Такие АМП по механизму своего действия сближаются с нейтрализующими антителами, точнее — с минимально возможными в структурном отношении миниантителами, воспроизводящими эффекторные части легких или тяжелых цепей Fab-фрагментов нейтрализующих антител [2, 16]. Современные молекулярно-генетические технологии позволяют выявлять подобные олигопептиды на основе анализа мРНК тяжелых и легких цепей нейтрализующих моноклональных антител и получать их затем путем химического синтеза.

Другим подходом к конструированию АМП, препятствующих проникновению вируса в клетку, может являться воспроизведение фрагментов вирусных белков, которые, обладая более высоким коэффициентом диффузии, могли бы эффективно конкурировать с вирионами за связывание с клеточными рецепторами или за иницирование фузии вирусной и клеточной мембран. Исследования в этом направлении активизированы в отношении SARS-CoV-2: к середине 2020 г. в базе данных DBAASP (<https://dbaasp.org>) или представлены уже 13 пептидов, способных ингибировать ранние этапы вирусной репродукции. Выраженный ингибирующий эффект в отношении коронавирусов имеют искусственно синтезированные липопептиды на основе 2-го гептадного повтора (HR2 — heptad repeat 2) S-белка, конъюгированного с холестерином или другими липосодержащими молекулами [61, 95, 107]. Ранее этот же подход был использован для создания АМП на основе HR1-пептида из S-белка коронавируса человека OC43⁷, который оказался эффективен по отношению к нескольким коронавирусам человека [96].

АМП могут имитировать элементы полимерного комплекса и нарушать его функционирование, встраиваясь в соответствующие молекулярные структуры. Примером АМП с таким механизмом противовирусного действия являются, например, N-концевые пептиды из субъединицы PB1 вируса гриппа А⁸ [65].

Цитокин-модулирующий потенциал АМП позволяет рассматривать их как перспективное средство контроля «цитокинового шторма» — системной воспалительной реакции в результате неконтролируемой продукции эндогенных иммуномодуляторов [26, 100]. В частности, тета-дефензины, представляющие собой макроциклические пептиды, способны модулировать выработку TNF α (Tumor Necrosis Factor type α — фактор некроза опухоли α) и других провоспалительных цитокинов [77]. Преимущество циклических дефензинов по сравнению с прочими АМП заключается в более высоком уровне стабильности и пролонгированном времени жизни этих молекул в физиологических условиях [45]. В организме человека имеются 6 генов тета-дефензинов, которые не экспрессируются вследствие наличия преждевременного стоп-кодона [60, 69]. Синтез искусственных тета-дефензинов человека (которые могли бы экспрессироваться естественным путем при отсутствии преждевременного стоп-кодона), названных ретроциклинами, позволил эксперименталь-

⁷ Коронавирус человека OC43 (HCoV43 — Human coronavirus OC43) в настоящее время рассматривается как вариант бетакоронавируса 1-го типа (BetaCoV-1 — Betacoronavirus 1) (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*, подрод *Embecovirus*) [31].

⁸ Полимеразный комплекс вируса гриппа А формируется тремя белковыми субъединицами, кодируемыми отдельными генетическими сегментами: PB2 (сегмент 1), PB1 (2), PA (3) [28, 30, 32].

но продемонстрировать их активность в отношении вируса иммунодефицита человека 1-го типа (HIV-1 — Human immunodeficiency virus 1) (*Ortervirales: Retroviridae, Lentivirus*) [72, 87], альфагерпесвирус человека 2-го типа (HNV-2 — Human alphaherpesvirus 2) (*Herpesvirales: Herpesviridae, Simplexvirus*) [44] и вируса гриппа А [49]. Показано, что RTD-1 (Rhesus Theta-Defensin 1 — резус тета-дефензин 1-го типа) защищает лабораторных мышей от летального исхода и обширных поражений легочной ткани при экспериментальной инфекции штаммом MA15 коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*), адаптированного к респираторному тракту мышей [93].

Широкое внедрение АМП в клиническую практику сталкивается с вполне преодолимыми сложностями. Во-первых, получение АМП методами пептидного синтеза остается достаточно дорогостоящим, однако их себестоимость может быть снижена путем масштабирования производства и в результате целенаправленного поиска более эффективных в экономическом плане схем синтеза.

Во-вторых, остаются недостаточно изученными механизмы действия АМП и возможные побочные эффекты их применения (особенно — при сочетанном использовании). Например, многие АМП в достаточно высоких дозах проявляют гемолитический эффект. Однако интенсификация фундаментальных и прикладных исследований АМП имеют хорошие шансы лишить эту проблему актуальности уже в ближайшее время.

В-третьих, массовое применение АМП приводит к положительной селекции резистентных вариантов микроорганизмов. И хотя даже в научной литературе можно встретить излишне оп-

тимистичные утверждения о том, что АМП позволяют не только ингибировать репродукцию антибиотикорезистентных микроорганизмов, но и вообще избавиться от «проклятия» эффекта резистентности, последнее, разумеется, неверно: способность представителей микромира с их обширными популяциями, стремительной сменой поколений и богатейшим опытом эволюционирования преодолевать любые попытки ограничить их экологические ниши не должна вызывать сомнений, по крайней мере, в среднесрочной перспективе. В частности, механизмы формирования резистентности к АМП могут включать: 1) протеолитическую деградацию пептидов; 2) продукцию молекул, нейтрализующих действие АМП путем специфического взаимодействия с ними; 3) изменение физико-химических свойств мишени; 4) дополнительное экранирование мишени; 5) подавление продукции АМП в организме [39]. Однако перечисленные механизмы резистентности потребуют появления множественных генетических мутаций, а следовательно дадут серьезный выигрыш по времени, что является еще одним преимуществом использования АМП.

Вакцина — это наиболее эффективное профилактическое средство в отношении любой вирусной инфекции. При этом обязательным условием эффективности вакцины является эпидемическая актуальность вакцинного штамма: именно поэтому вакцину невозможно заготовить заранее, и более того — приходится периодически пересматривать штаммовый состав вакцин, как это происходит ежегодно в случае с вирусом гриппа А [2, 26]. Создавая вакцину, научное сообщество — перефразируя У. Черчилля⁹ — «всегда готовится к уже начавшейся войне». Развитие платформы АМП позволяет адекватно готовиться к будущим угрозам.

Список литературы/References

1. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология. М.: МИА, 2009. 520 с. [Agadzhanian N.A., Smirnov V.M. Normal physiology. Moscow: MIA, 2009. 520 p. (In Russ.)]
2. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Руководство по вирусологии. Под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 1200 с. [Viruses and viral infections of humans and animals. Handbook of Virology. Ed. by D.K. Lvov. Moscow: Med. Inf. Agency, 2013. 1200 p. (In Russ.)]
3. Жаркова М.С., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения // Вестник СПбГУ. 2014. Т. 3, № 1. С. 98–114. [Zharkova M.S., Orlov D.S., Kokryakov V.N., Shamova O.V. Mammalian antimicrobial peptides: classification, biological role, perspectives of practical use. Vestnik SPbGU = Bulletin of Saint-Petersburg State University, 2014, vol. 3, no. 1, pp. 98–114. (In Russ.)]
4. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 22. С. 1502–1506. [Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu. Investigation of efficiency and safety of new antiviral compound Ingavirin® for the treatment of patients with influenza. Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal, 2008, vol. 16, no. 22, pp. 1502–1506. (In Russ.)]
5. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Осельтамивир (Тамифлу™): возможность высокоэффективного лечения гриппа // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 2. С. 69–73. [Kolobukhina L.V.,

⁹ «It is a joke in Britain to say that the War Office is always preparing for the last war.» («В Британии есть шутка, что Министерство обороны всегда готовится к прошедшей войне.») [Churchill W.S. The Second World War. London, 1953.]

- Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu. Oseltamivir (Tamiflu™): a possibility for highly effective treatment of influenza. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2008, vol. 16, no. 2, pp. 69–73. (In Russ.)
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А., Кружкова И.С., Шелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Лаврищева В.В., Базарова М.В., Арсеньева Т.В., Амброси О.Е., Суточникова О.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений // Пульмонология. Приложение. 2010. № 1. С. 9–14. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A., Kruzhkova I.S., Shchelkanov M.Yu., Burtseva E.I., Isaeva E.I., Lavrishcheva V.V., Bazarova M.V., Arsenieva T.V., Ambrosi O.E., Sutochnikova O.A., Chuchalin A.G., Lvov D.K. A strategy of early antiviral therapy of influenza could prevent severe complications. *Pul'monologiya = Pulmonology (Suppl.)*, 2010, no. 1, pp. 9–14. (In Russ.)]
 7. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Лаврищева В.В., Базарова М.В., Сафонова О.А., Малышев Н.А., Львов Д.К., Суточникова О.А., Чучалин А.Г. Первый опыт применения Ингавирина при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl // Consilium medicum. 2009. Т. 11, № 11. С. 3–6. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Yu., Burtseva E.I., Shevchenko E.S., Lavrishcheva V.V., Bazarova M.V., Safonova J.A., Malyshev N.A., Lvov D.K., Sutochnikova O.A., Chuchalin A.G. The first experience of the use of Ingavirin for the treatment of patients with influenza caused by new pandemic virus A/H1N1 swl. *Consilium Medicum*, 2009, vol. 11, no. 11, pp. 3–6. (In Russ.)]
 8. Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Меркулова Л.Н., Базарова М.В., Бурцева Е.И., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Федякина И.Т., Львов Д.Н., Прошина Е.С., Аристова В.А., Морозова Т.Н., Суточникова О.А., Пономаренко Р.А., Малышев Н.А., Маслов А.И., Чучалин А.Г. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии // Вестник РАМН. 2011. № 5. С. 35–40. [Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Merkulova L.N., Bazarova M.V., Burtseva E.I., Samokhvalov E.I., Alkhovsky S.V., Prilipov A.G., Fedyakina I.T., Proshina E.S., Aristova V.A., Morozova T.N., Sutochnikova O.A., Ponomarenko R.A., Malyshev N.A., Maslov A.M., Chuchalin A.G. Etiotropic therapy of influenza: lessons from the last pandemic. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011, no. 5, pp. 35–40. (In Russ.)]
 9. Лаврищева В.В., Бурцева Е.И., Хомяков Ю.Н., Шевченко Е.С., Оскерко Т.А., Иванова С.М., Данилевская М.М., Шелканов М.Ю., Федякина И.Т., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Журавлева М.В., Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Львов Д.К. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09 в России // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 3. С. 17–21. [Lavrisheva V.V., Burtseva E.I., Khomyakov Yu.N., Shevchenko E.S., Oskerko T.A., Ivanova S.M., Danilevskaya M.M., Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T., Alkhovsky S.V., Prilipov A.G., Zhuravleva M.V., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Lvov D.K. Etiology of fatal pneumonia cause by influenza A(H1N1)pdm09 virus during the pandemic in Russia. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2013, vol. 58, no. 3, pp. 17–21. (In Russ.)]
 10. Львов Д.К., Богданова В.С., Кириллов И.М., Шелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Бовин Н.В., Федякина И.Т., Прилипов А.Г., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Прошина Е.С., Кириллова Е.С., Сыроешкин А.В. Эволюция пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в 2009–2016 гг.: динамика рецепторной специфичности первой субъединицы гемагглютинаина (HA1) // Вопросы вирусологии. 2019. Т. 64, № 2. С. 63–72. [Lvov D.K., Bogdanova V.S., Kirillov I.M., Shchelkanov M.Yu., Burtseva E.I., Bovin N.V., Fedyakina I.T., Prilipov A.G., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Proshina E.S., Kirillova E.S., Syroeshkin A.V. Evolution of pandemic influenza virus A(H1N1)pdm09 in 2009–2016: dynamics of receptor specificity of the first hemagglutinin subunit (HA1). *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 63–72. (In Russ.)] doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-2-63-72
 11. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г., Базарова М.В., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А., Дерябин П.Г., Федякина И.Т., Садыкова Г.К., Усачев Е.В., Шелканов М.Ю., Шевченко Е.С., Трушакова С.В., Иванова В.Т., Беякова Н.В., Оскерко Т.А., Алипер Т.И. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N 2452 от 24.05.2009) первого штамма А/Moscow/01/2009(Н1N1) swl, подобного свиному вирусу А(Н1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // Вопросы вирусологии. 2009. Т. 54, № 5. С. 10–14. [Lvov D.K., Burtseva E.I., Prilipov A.G., Bazarova M.V., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A., Deryabin P.G., Fedyakina I.T., Sadykova G.K., Usachev E.V., Shchelkanov M.Yu., Shevchenko E.S., Trushakova S.V., Ivanova V.T., Belyakova N.V., Oskerko T.A., Aliper T.I. The 24 May, 2009 isolation of the first A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1) swl strain similar to swine A(H1N1) influenza virus from the first Moscow case detected on May 21, 2009, and its deposit in the state collection of viruses (SCV No. 2452 dated May 24, 2009). *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2009, vol. 54, no. 5, pp. 10–14. (In Russ.)]
 12. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г., Богданова В.С., Шелканов М.Ю., Бовин Н.В., Самохвалов Е.И., Федякина И.Т., Дерябин П.Г., Колобухина Л.В., Штыря Ю.А., Шевченко Е.С., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н., Базарова М.В., Маслов А.И., Ищенко Н.М., Исакова Е.А., Альховский С.В., Гребенникова Т.В., Садыкова Г.К., Львов Д.Н., Журавлева М.М., Ямникова С.С., Шляпникова О.В., Поглазов А.Б., Трушакова С.В., Лаврищева В.В., Аристова В.А., Прошина Е.С., Верещагин Н.Н., Кузьмичев А.Г., Яшкулов К.Б., Джембинов С.Д., Бушкиева Б.Ц., Елисеева С.М., Быстраков С.И., Соколова И.А., Джапаридзе Н.И., Леденев Ю.А., Росоловский А.П., Гареев Р.В., Болдырева В.В., Ананьев В.Ю., Баранов Н.И., Гореликов В.Н., Гарбуз Ю.А., Резник В.И., Иванов Л.И., Здановская Н.И., Сергеева Н.М., Подольнюк И.А., Еловский О.В., Громова М.А., Калаева Е.Е., Григорьев С.Н., Еремеева Ю.В., Довгаль М.В., Феделеш И.Ю., Сахарова Е.А., Буртник В.И., Авдошина Л.Н., Шапиро Н.П., Маслов Д.В., Янович В.А., Отт В.А., Лебедев Г.Б. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/Н1N1 swl в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинаина // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 4. С. 4–9. [Lvov D.K., Burtseva E.I., Prilipov A.G., Bogdanova V.S., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., Samokhvalov E.I., Fedyakina I.T., Deryabin P.G., Kolobukhina L.V., Shtyrya Yu.A., Shevchenko E.S., Malyshev N.A., Merkulova L.N., Bazarova M.V., Maslov A.I., Ishchenko N.M., Iskhakova E.A., Alkhovsky S.V., Grebennikova T.V., Sadykova G.K., Lvov D.N., Zhuravleva M.M., Yamnikova S.S., Shlyapnikova O.V., Poglazov A.B., Trushakova S.V., Lavrishcheva V.V., Aristova V.A., Proshina E.S., Vereshchagin N.N., Kuzmichev A.G., Yashkulov K.B., Dzhambinov S.D.,

- Bushkueva V.Ts., Eliseyeva S.M., Bystrakova S.I., Sokolova I.A., Dzhaparidze N.I., Ledenev Yu.A., Rosolovsky A.P., Gareev R.P., Boldyreva V.V., Ananyev V.Yu., Baranov N.I., Gorelikov V.N., Garbuz Yu.A., Reznik V.I., Ivanov L.I., Zdanovskaya N.I., Sergeeva N.M., Podolyanko I.A., Elovsky O.V., Gromova M.A., Kalaeva E.E., Grigoriev S.N., Ereemeeva Yu.V., Dovgal M.V., Fedelech I.Yu., Sakharova E.A., Burtnik V.I., Avdoshina L.N., Shapiro N.P., Maslov D.V., Yanovich V.A., Ott V.A., Lebedev G.B. A possible association of fatal pneumonia with mutations of pandemic influenza A/H1N1 swl virus in the receptor-binding site of HA1 subunit. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2010, vol. 55, no. 4, pp. 4–9. (In Russ.)
13. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Базарова М.В. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. 18 с. [Lvov D.K., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Bazarova M.V. Influenza provoked by new pandemic virus A/H1N1 swl: clinics, diagnostics, treatment. *Methodological recommendations. Moscow: Department of Healthcare of Moscow*, 2009. 18 p. (In Russ.)]
 14. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Колобухина Л.В., Прилипов А.Г., Богданова В.С., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Федякина И.Т., Бурцева Е.И., Дерябин П.Г., Журавлева М.М., Шевченко Е.С., Лаврищева В.В., Львов Д.Н., Прошина Е.С., Стариков Н.С., Морозова Т.Н., Базарова М.В., Григорьева Т.А., Кириллов И.М., Шидловская Е.В., Келли Е.И., Маликов В.Е., Яшкуллов К.Б., Ананьев В.Ю., Баранов Н.И., Гореликов В.Н., Цой О.В., Гарбуз Ю.А., Резник В.И., Иванов Л.И., Феделеш И.Ю., Пономаренко Р.А., Сахарова Е.А., Лебедев Г.Б., Маслов А.И. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 1. С. 14–20. [Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V., Prilipov A.G., Bogdanova V.S., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Fedyakina I.T., Burtseva E.I., Deryabin P.G., Zhuravleva M.M., Shevchenko E.S., Lavrishcheva V.V., Lvov D.N., Proshina E.S., Starikov N.S., Morozova T.N., Bazarova M.V., Grigorieva T.A., Kirillov I.M., Shidlovskaya E.V., Kelly E.I., Malikov V.E., Yashkulov K.B., Ananiev V.Yu., Baranov N.I., Gorelikov V.N., Tsoi O.V., Garbuz Yu.A., Reznik V.I., Ivanov L.I., Fedelech I.Yu., Ponomarenko R.A., Sakharova E.A., Lebedev G.B., Maslov A.I. Correlation between the receptor specificities of pandemic influenza A(H1N1)pdm09 virus strains isolated in 2009–2011 and the structure of the receptor-binding site and the probabilities of fatal primary virus pneumonia. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2012, vol. 57, no. 1, pp. 14–20. (In Russ.)]
 15. Львов Д.К., Яшкуллов К.Б., Прилипов А.Г., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Шляпникова О.В., Поглазов А.Б., Джембинов С.Д., Федякина И.Т., Бушкьева Б.Ц., Львов Д.Н., Садыкова Г.К., Журавлева М.М., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Трушакова С.В., Лаврищева В.В., Верещагин Н.Н., Михалева Л.Б., Дарбакова Т.А., Лиманская О.С., Джaparидзе Н.И., Имкенова Л.Н., Леденев Ю.А., Болдырева В.В., Иванов Л.И., Здановская Н.И. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецептор-связывающем сайте гемоглобулина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со средне-тяжелой формой заболевания // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 3. С. 15–18. [Lvov D.K., Yashkulov K.B., Prilipov A.G., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Shlyapnikova O.V., Poglazov A.B., Sadykova G.K., Dzhambinov S.D., Fedyakina I.T., Bushkueva V.Ts., Lvov D.N., Zhuravleva M.M., Alkhovsky S.V., Samokhvalov E.I., Trushakova S.V., Lavrishcheva V.V., Vereshchagin N.N., Mikhaliyaeva L.B., Darbakova T.A., Limanskaya O.S., Dzhaparidze N.I., Imkenova L.N., Ledenev Yu.A., Boldyreva V.V., Ivanov L.I., Zdanovskaya N.I. Detection of amino acid substitutions of asparaginic acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza A/H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2010, vol. 55, no. 3, pp. 15–18. (In Russ.)]
 16. Медицинская вирусология. Под ред. Д.К. Львов. М.: МИА, 2008. 656 с. [Medical Virology. Ed. by D.K. Lvov. *Moscow: Medical Information Agency*, 2008. 656 p. (In Russ.)]
 17. Мусин Х.Г. Антимикробные пептиды — потенциальная замена традиционным антибиотикам // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 295–308. [Musin Kh.G. Antimicrobial peptides — a potential replacement for traditional antibiotics. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 295–308. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-295-308
 18. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавунев Н.Ф., Щелканов М.Ю., Суранова Т.Г., Шахмарданов М.З., Бургасова О.А., Кардонова Е.В., Базарова М.В., Антипят Н.А., Серова М.А., Орлова Н.В., Забозлаев Ф.Г., Кружкова И.С., Кадышев В.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. 71 с. [Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V., Mazankova L.N., Plavunov N.F., Shchelkanov M.Yu., Suranova T.G., Shakhmardanov M.Z., Burgasova O.A., Kardonova E.V., Bazarova M.V., Antipyat N.A., Serova M.A., Orlova N.V., Zabozaev F.G., Kruzhkova I.S., Kadyshv V.A. Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, and prophylaxis. Educational and methodological guide. *Moscow: Department of Public Health of Moscow City*, 2020. 71 p. (In Russ.)]
 19. Одинцова Т.И., Слезина М.П., Истомина Е.А. Тионины растений: строение, биологические функции и перспективы использования в биотехнологии // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018. Т. 22, № 6. С. 667–675. [Odintsova T.I., Slezina M.P., Istomina E.A. Plant thionins: structure, biological functions and potential use in biotechnology. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Selection*, 2018, vol. 22, no. 6, pp. 667–675. (In Russ.)] doi: 10.18699/VJ18.409
 20. Пашковская А.А., Борисенко В., Вули Г.А., Мелик-Нубаров Н.С., Антоненко Ю.Н. Взаимодействие синтетических амфифильных полианионов с положительно заряженным пептидом грамицидином на плоской бислоидной липидной мембране // Биологические мембраны. 2004. Т. 21, № 1. С. 65–71. [Pashkovskaya A.A., Borisenko V., Woolley G.A., Melik-Nubarov N.S., Antonenko Y.N. Interaction of synthetic amphiphilic polyanions with positively-charged peptide gramicidin in planar bilayer lipid membrane. *Biologicheskie membrany = Biological Membranes*, 2004, vol. 21, no. 1, pp. 65–71. (In Russ.)]
 21. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Омариев З.М. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 2. С. 43–48. [Popova A.Yu., Yezhlova E.B.,

- Demina Yu.V., Omariev Z.M. Epidemiology and prevention of community-acquired pneumonia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Discussions, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 43–48. (In Russ.)*
22. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с. [Pulmonology. National guidance. Ed. by A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 800 p. (In Russ.)]
 23. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром // Терапевтический архив. 2004. № 3. С. 5–11. [Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive, 2004, no. 3, pp. 5–11. (In Russ.)*]
 24. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 94–98. [Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Middle East respiratory syndrome: when will smouldering focus outbreak? *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal, 2015, no. 2, pp. 94–98. (In Russ.)*]
 25. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май–июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 25–29. [Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Epidemic outbreak of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea (May–July, 2015): reasons, dynamics, conclusions. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal, 2015, no. 3, pp. 25–29. (In Russ.)*]
 26. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkov I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinic, treatment. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445. (In Russ.)*] doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473
 27. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // Лечащий врач. 2011. № 10. С. 33–38. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Influenza: history, clinics, pathogenesis. *Lechaschi Vrach = The Attending Physician, 2011, no. 10, pp. 33–38. (In Russ.)*]
 28. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 49–54. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic threat. *Lechaschi Vrach = The Attending Physician, 2013, no. 10, pp. 49–54. (In Russ.)*]
 29. Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Дмитриенко К.А., Шевчук Д.В. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 2. С. 31–46. [Shchelkanov M.Yu., Popov A.F., Simakova A.I., Zenin I.V., Proshina E.S., Kirillov I.M., Dmitrienko K.A., Shevchuk D.V. Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by agent proteins. *Zhurnal Infektologii = Journal Infectology, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 31–46. (In Russ.)*] doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-2-31-46
 30. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 221–246. [Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 221–246. (In Russ.)*] doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412
 31. Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С., Пономаренко Р.А., Львов Д.Н., Чумаков В.М., Галкина И.В., Бурцева Е.И., Львов Д.К. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы // Вестник РАМН. 2011. № 5. С. 12–19. [Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T., Proshina E.S., Lvov D.N., Ponomarenko R.A., Chumakov V.M., Burtseva E.I., Galkina I.V., Lvov D.K. Taxonomic structure of Orthomyxoviridae: current views and immediate prospects. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences, 2011, no. 5, pp. 12–19. (In Russ.)*]
 32. Щелканов М.Ю., Шибнев В.А., Финогенова М.П., Федякина И.Т., Гараев Т.М., Маркова Н.В., Кириллов И.М. Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа А(H1N1)pdm2009 на модели in vivo // Вопросы вирусологии. 2014. Т. 59, № 2. С. 37–40. [Shchelkanov M.Yu., Shibnev V.A., Finogenova M.P., Fedyakina I.T., Garaev T.M., Markova N.V., Kirillov I.M. The antiviral activity of adamantane derivatives against the influenza A(H1N1)pdm2009 model in vivo. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 37–40. (In Russ.)*]
 33. Щелканов М.Ю., Юдин А.Н., Бурунова В.В., Ярославцева Н.Г., Славский А.А., Ольшанский А.Я., Николаева И.А., Сидорович И.Г., Голиков В.А., Карамов Э.В. Применение метода главных компонент для анализа эффективности панелей эпитоп-имитирующих пептидов при серотипировании ВИЧ // Иммунология. 1999. Т. 20, № 3. С. 13–18. [Shchelkanov M.Yu., Yudin A.N., Burunova V.V., Yaroslavtseva N.G., Slavsky A.A., Olshansky A.Ya., Nikolaeva I.A., Sidorovich I.G., Golikov V.A., Karamov E.V. Application of the basic components method for analysis of effectiveness of epitope-imitating peptides panels in HIV serotyping. *Immunologiya, 1999, vol. 20, no. 3, pp. 13–18. (In Russ.)*]
 34. Юсупова Р.И., Курмаева А.И., Потапова М.В., Кулагина Е.М., Барабанов В.П. Суспензия клеток микроорганизмов как коллоидная система. Часть 2. Поверхностный заряд и электрокинетические свойства дрожжевых и бактериальных суспензий // Вестник Казанского технологического университета. 2013. Т. 16, № 4. С. 189–191. [Yusupova R.I., Kurmaeva A.I., Potapova M.V., Kulagina E.M., Barabanov V.P. Microorganism cell suspension as colloid system. Part 2. Surface charge and electrokinetic properties of the yeast and bacterial suspensions. *Vestnik Kazanskogo Technologicheskogo Universiteta = Bulletin of Kazan National Research Technological University, 2013, vol. 16, no. 4, pp. 189–191. (In Russ.)*]
 35. Abe K., Nozaki A., Tamura K., Ikeda M., Naka K., Dansako H., Hoshino H., Tanaka K., Kato N. Tandem repeats of lactoferrin-derived anti-hepatitis C virus peptide enhance antiviral activity in cultured human hepatocytes. *Microbiol Immunol., 2007, vol. 51, no. 1, pp. 117–125. doi: 10.1111/j.1348-0421.2007.tb03882.x*
 36. Albiol Matanic V.C., Castilla V. Antiviral activity of antimicrobial cationic peptides against Junin virus and herpes simplex virus. *Int. J. Antimicrob. Agents, 2004, vol. 23, no. 4, pp. 382–389. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.07.022*
 37. Alghair Z.K., Fernig D.G., Ebrahimi B. Enhanced inhibition of influenza virus infection by peptide-noble-metal nanoparticle conjugates. *Beilstein J. Nanotechnol., 2019, vol. 10, pp. 1038–1047. doi: 10.3762/bjnano.10.104*

38. Banaschewski B.J.H., Veldhuizen E.J.A., Keating E., Haagsman H.P., Zuo Y.Y., Yamashita C.M., Veldhuizen R.A.W. Antimicrobial and biophysical properties of surfactant supplemented with an antimicrobial peptide for treatment of bacterial pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 6, pp. 3075–3083. doi: 10.1128/aac.04937-14
39. Band V.I., Weiss D.S. Mechanisms of antimicrobial peptide resistance in gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*, 2015, vol. 4, pp. 18–41. doi: 10.3390/antibiotics4010018
40. Brogden K.A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, vol. 3, no. 3, pp. 238–250. doi: 10.1038/nrmicro1098
41. Chinchar V.G., Bryan L., Silphadaung U., Noga E., Wade D., Rollins-Smith L. Inactivation of viruses infecting ectothermic animals by amphibian and piscine antimicrobial peptides. *Virology*, 2004, vol. 323, no. 2, pp. 268–275. doi: 10.1016/j.virol.2004.02.029
42. Clancy C.J., Kalil A.C., Fowler V.G., Ghedin E., Kolls L.K., Nguyen M.H. Emerging and resistant infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, vol. 11, no. S4, pp. 193–200. doi: 10.1513/annalsats.201402-069pl
43. Coldrich A., Aliscouper R.F., Dieser A.A., Freimann A. Interaction of laser beam with virus particles. *Brit. J. Laser Spectroscopy*, 1986, vol. 12, pp. 35–43. doi: 10.1186/1743-422x-11-20
44. Cole A.M., Wang W., Waring A.J., Lehrer R.I. Retrocyclins: using past as prologue. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2004, vol. 5, no. 5, pp. 373–381. doi: 10.2174/1389203043379657
45. Conibear A.C., Craik D.J. The chemistry and biology of theta defensins. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 2014, vol. 53, no. 40, pp. 10612–10623. doi: 10.1002/anie.201402167
46. Dean R.E., O'Brien L.M., Thwaite J.E., Fox M.A., Atkins H., Ulaeto D.O. A carpet-based mechanism for direct antimicrobial peptide activity against vaccinia virus membranes. *Peptides*, 2010, vol. 31, no. 11, pp. 1966–1972. doi: 10.1016/j.peptides.2010.07.028
47. Desriac F., Jegou C., Balnois E., Brillet B., Le Chevalier P., Fleury Y. Antimicrobial peptides from marine proteobacteria. *Mar. Drugs*, 2013, vol. 11, no. 10, pp. 3632–3660. doi: 10.3390/md11103632
48. Diamond G., Beckloff N., Weinberg A., Kisich K.O. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr. Pharm. Des.*, 2009, vol. 15, no. 21, pp. 2377–2392. doi: 10.2174/138161209788682325
49. Doss M., White M.R., Teclé T., Gantz D., Crouch E.C., Jung G., Ruchala P., Waring A.J., Lehrer R.I., Hartshorn K.L. Interactions of alpha-, beta-, and theta-defensins with influenza A virus and surfactant protein D. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 7878–7887. doi: 10.4049/jimmunol.0804049
50. Droin N., Hendra J.B., Ducoroy P., Solary E. Human defensins as cancer biomarkers and antitumor molecules. *J. Proteomics*, 2009, vol. 72, no. 6, pp. 918–927. doi: 10.1016/j.jprot.2009.01.002
51. Ezadi F., Ardebili A., Mirnejad R. Antimicrobial susceptibility testing for polymyxins: challenges, issues, and recommendations. *J. Clin. Microbiol.*, 2019, vol. 57, no. 4: e01390-18. doi: 10.1128/jcm.01390-18
52. Falco A., Barrajon-Catalan E., Menendez-Gutierrez M.P., Coll J., Micol V., Estepa A. Melittin-loaded immunoliposomes against viral surface proteins, a new approach to antiviral therapy. *Antivir. Res.*, 2013, vol. 97, no. 2, pp. 218–221. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.12.004
53. Freimann R.K. Interactions between solvate envelopes of particles: III. Solvate envelope of influenza virions. *Brit. J. Phys. Chem.*, 1984, vol. 34, pp. 134–143.
54. Fujimoto M., Sakata T., Tsuruta Y., Iwagami S., Teraoka H. Glucocorticoid treatment reduces prostacyclin synthesis in response to limited stimuli. *Thromb. Res.*, 1991, vol. 61, no. 1, pp. 11–21. doi: 10.1016/0049-3848(91)90164-r
55. Gause G.F., Brazhnikova M.G. Gramicidin S origin and mode of action. *Lancet*, 1944, vol. 244, no. 6327, pp. 715–716.
56. Haney E.F., Straus S.K., Hancock R.E. Reassessing the host defense peptide landscape. *Front. Chem.*, 2019, vol. 7: 43. doi: 10.3389/fchem.2019.00043
57. Hood J.L., Jallouk A.P., Campbell N., Ratner L., Wickline S.A. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. *Antivir. Ther.*, 2013, vol. 18, no. 1, pp. 95–103. doi: 10.3851/imp2346
58. Hubbard B.K., Walsh C.T. Vancomycin assembly: nature's way. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, vol. 42, no. 7, pp. 730–765. doi: 10.1074/jbc.rev119.006349
59. Lecaille F., Lalmanach G., Andraut P.M. Antimicrobial proteins and peptides in human lung diseases: a friend and foe partnership with host proteases. *Biochimie*, 2016, vol. 122, no. 151–168. doi: 10.1016/j.biochi.2015.08.014
60. Lehrer R.I., Cole A.M., Selsted M.E. θ -Defensins: cyclic peptides with endless potential. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 32, pp. 27014–27019. doi: 10.1074/jbc.r112.346098
61. Ling R., Dai Y., Huang B., Huang W., Yu J., Lu X., Jiang Y. In silico design of antiviral peptides targeting the spike protein of SARS-CoV-2. *Peptides*, 2020, vol. 130: 170328. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170328
62. Mallik K. Use of isoelectric point for fast identification of anti-SARS-CoV-2 coronavirus proteins. *Preprints*, 2020: 2020050270. doi: 10.20944/preprints202005.0270.v1
63. Malmsten M. Antimicrobial peptides. *Ups. J. Med. Sci.*, 2014, vol. 119, no. 2, pp. 199–204. doi: 10.3109/03009734.2014.899278
64. Marcos J.F., Beachy R.N., Houghten R.A., Blondelle S.E., Perez-Paya E. Inhibition of a plant virus infection by analogs of melittin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, vol. 92, no. 26, pp. 12466–12469. doi: 10.1073/pnas.92.26.12466
65. Matusevich O.V., Egorov V.V., Gluzdikov I.A., Titov M.I., Zarubaev V.V., Shtrob A.A., Slita A.V., Dukov M.I., Shurygina P.S., Smirnova T.D., Kudryavtsev I.V., Vasin A.V., Kiselev O.I. Synthesis and antiviral activity of PBI component of the influenza A RNA polymerase peptide fragments. *Antiviral Res.*, 2015, vol. 113, pp. 4–10. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.10.015
66. Memariani H., Memariani M., Moravvej H., Shahidi-Dadras M. Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, vol. 39, no. 1, pp. 5–17. doi: 10.1007/s10096-019-03674-0
67. Michen B., Graule T. Isoelectric points of viruses. *J. Appl. Microbiol.*, 2010, vol. 109, no. 2, pp. 388–397. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04663.x
68. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A., Two A.M., Yun T., Shafiq F., Kotol P.F., Bouslimani A., Melnik A.V., Latif H., Kim J.N., Lockhart A., Artis K., David G., Taylor P., Streib J., Dorrestein P.C., Grier A., Gill S.R., Zengler K., Hata T.R., Leung D.Y., Gallo R.L. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9, no. 378: eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680

69. Nguyen T.X., Cole A.M., Lehrer R.I. Evolution of primate theta-defensins: a serpentine path to a sweet tooth. *Peptides*, 2003, vol. 24, no. 11, pp. 1647–1654. doi: 10.1016/j.peptides.2003.07.023
70. Nguyen L.T., Haney E.F., Vogel H.J. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends Biotechnol.*, 2011, vol. 29, no. 9, pp. 464–472. doi: 10.1016/j.tibtech.2011.05.001
71. Oh R., Lee M.J., Kim Y.O., Nam B.H., Kong H.J., Kim J.W., Park J.Y., Seo J.K., Kim D.G. Myticusin-beta, antimicrobial peptide from the marine bivalve, *Mytilus coruscus*. *Fish Shellfish Immunol.*, 2020, vol. 99, pp. 342–352. doi: 10.1016/j.fsi.2020.02.020
72. Penberthy W.T., Chari S., Cole A.L., Cole A.M. Retrocyclins and their activity against HIV-1. *Cell Mol. Life Sci.*, 2011, vol. 68, no. 13, pp. 2231–2242. doi: 10.1007/s00018-011-0715-5
73. Peng H.T., Blostein M.D., Shek P.N. Characterization of in vitro hemostatic peptide effects by thromboelastography. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 27–34. doi: 10.1177/1076029611412371
74. Picoli T., Peter C.M., Vargas G.D., Hubner S.O., de Lima M., Fischer G. Antiviral and virucidal potential of melittin and apamin against bovine herpesvirus type 1 and bovine viral diarrhea virus. *Pesq. Vet. Bras.*, 2018, vol. 38, no. 4, pp. 595–604. doi: 10.1590/1678-5150pvb-4758
75. Prado M., Solano-Trejos G., Lomonte B. Acute physiopathological effects of honeybee (*Apis mellifera*) envenoming by subcutaneous route in a mouse model. *Toxicon*, 2010, vol. 56, no. 6, pp. 1007–1017. doi: 10.1016/j.toxicon.2010.07.005
76. Saikia K., Chaudhary N. Antimicrobial peptides from C-terminal amphipathic region of *E. coli* FtsA. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, 2018, vol. 1860, no. 12, pp. 2506–2514. doi: 10.1016/j.bbmem.2018.09.011
77. Schaal J.B., Maretzky T., Tran D.Q., Tran P.A., Tongaonkar P., Blobel C.P., Ouellette A.J., Selsted M.E. Macrocyclic θ -defensins suppress tumor necrosis factor- α (TNF- α) shedding by inhibition of TNF- α -converting enzyme. *J. Biol. Chem.*, 2018, vol. 293, no. 8, pp. 2725–2734. doi: 10.1074/jbc.ra117.000793
78. Scheller C., Krebs F., Minkner R., Astner I., Gil-Moles M., Watzig H. Physicochemical properties of SARS-CoV-2 for drug targeting, virus inactivation and attenuation, vaccine formulation and quality control. *Electrophoresis*, 2020, vol. 41, no. 13–14, pp. 1137–1151. doi: 10.1002/elps.202000121
79. Sperstad S.V., Haug T., Blencke H.M., Styrvold O.B., Li C., Stensvåg K. Antimicrobial peptides from marine invertebrates: challenges and perspectives in marine antimicrobial peptide discovery. *Biotechnol Adv.*, 2011, vol. 29, no. 5, pp. 519–530. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.05.021
80. Subbalakshmi C., Sitaram N. Mechanism of antimicrobial action of indolicidin. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1998, vol. 160, pp. 91–96. doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb12896.x
81. Terwilliger T.C., Eisenberg D. The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *J. Biol. Chem.*, 1982, vol. 257, no. 11, pp. 6016–6022.
82. Toke O. Antimicrobial peptides: new candidates in the fight against bacterial infections. *Curr. Trends Pept. Sci.*, 2005, vol. 80, no. 6, pp. 717–735. doi: 10.1002/bip.20286
83. Tonk M., Vilcinskas A., Rahnamaeian M. Insect antimicrobial peptides: potential tools for the prevention of skin cancer. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, vol. 100, pp. 7397–7405. doi: 10.1007/s00253-016-7718-y
84. Uddin M.B., Lee B.H., Nikapitiya C., Kim J.H., Kim T.H., Lee H.C., Kim C.G., Lee J.S., Kim C.J. Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *J. Microbiol.*, 2016, vol. 54, no. 12, pp. 853–866. doi: 10.1007/s12275-016-6376-1
85. Veldhuis J.D., Demers L.M. Mechanism(s) by which activation of protein kinase C is coupled to prostacyclin synthesis in granulosa cells. *Mol. Cell Endocrinol.*, 1989, vol. 63, no. 1–2, pp. 219–226. doi: 10.1016/0303-7207(89)90098-1
86. Veloso Jun. P.H.H., Simon K.S., de Castro R.J.A., Coelho L.C., Erazo F.A.H., de Souza A.C.B., das Neves R.C., Lozano V.F., Schwartz E.F., Tavares A.H., Mortari M.R., Junqueira-Kipnis A.P., Silva-Pereira I., Bocca A.L. Peptides ToAP3 and ToAP4 decrease release of inflammatory cytokines through TLR-4 blocking. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, vol. 118: 109152. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109152
87. Venkataraman N., Cole A.L., Ruchala P., Waring A.J., Lehrer R.I., Stuchlik O., Pohl J., Cole A.M. Reawakening retrocyclins: ancestral human defensins active against HIV-1. *PLoS Biol.*, 2009, vol. 7, no. 4: e95. doi: 10.1371/journal.pbio.1000095
88. Vergis J., Malik S.S., Pathak R., Kumar M., Ramanjaneya S., Kurkure N.V., Barbudde S.B., Rawool D.B. Antimicrobial efficacy of indolicidin against multi-drug resistant enteroaggregative *Escherichia coli* in a *Galleria mellonella* model. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10: 2723. doi: 10.3389/fmicb.2019.02723
89. Wachinger M., Kleinschmidt A., Winder D., von Pechmann N., Ludvigsen A., Neumann M., Holle R., Salmons B., Erfle V., Brack Werner R. Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression. *J. Gen. Virol.*, 1998, vol. 79, no. 4, pp. 731–740. doi: 10.1099/0022-1317-79-4-731
90. Wallace B.A. Structure of gramicidin A. *Biophys. J.*, 1986, vol. 49, no. 1, pp. 295–306. doi: 10.1016/s0006-3495(86)83642-6
91. Wang G., Li X., Wang Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nuc. Acids Res.*, 2016, vol. 44, no. D1, pp. D1087–D1093. doi: 10.1093/nar/gkv1278
92. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: The ancient arm of the human immune system. *Virulence*, 2010, vol. 1, no. 5, pp. 440–464. doi: 10.4161/viru.1.5.12983
93. Wohlford-Lenane C.L., Meyerholz D.K., Perlman S., Zhou H., Tran D., Selsted M.E., McCray P.B. Jr. Rhesus theta-defensin prevents death in a mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus pulmonary disease. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, no. 21, pp. 11385–11390. doi: 10.1128/jvi.01363-09
94. Wu Q., Patocka J., Kuca K. Insect antimicrobial peptides, a mini review. *Toxins (Basel)*, 2018, vol. 10, no. 11: 461. doi: 10.3390/toxins10110461
95. Xia S., Liu M., Wang C., Xu W., Lan Q., Feng S., Qi F., Bao L., Du L., Liu S., Qin C., Sun F., Shi Z., Zhu Y., Jiang S., Lu L. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.*, 2020, vol. 30, no. 4, pp. 343–355. doi: 10.1038/s41422-020-0305-x

96. Xia S., Yan L., Xu W., Agrawal A.S., Algaissi A., Tseng C.K., Wang Q., Du L., Tan W., Wilson I.A., Jiang S., Yang B., Lu L. A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. *Sci. Adv.*, 2019, vol. 5, no. 4: eaav4580. doi: 10.1126/sciadv.aav4580
97. Yang D., Chertov O., Oppenheim J.J. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37). *J. Leukoc. Biol.*, 2001, vol. 69, no. 5, pp. 691–697. doi: 10.1189/jlb.69.5.691
98. Yasin B., Pang M., Turner J.S., Cho Y., Dinh N.N., Waring A.J., Lehrer R.I., Wagar E.A. Evaluation of the inactivation of infectious Herpes simplex virus by host-defense peptides. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, vol. 19, no. 3, pp. 187–194. doi: 10.1007/s100960050457
99. Yazici A., Ortucu S., Taskin M., Marinelli L. Natural-based antibiofilm and antimicrobial peptides from microorganisms. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2018, vol. 18, no. 24, pp. 2102–2107. doi: 10.2174/1568026618666181112143351
100. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *J. Infect.*, 2020, vol. 80, no. 6, pp. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
101. Yi H.Y., Chowdhury M., Huang Y.D., Yu X.Q. Insect antimicrobial peptides and their applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2014, vol. 98, no. 13, pp. 5807–5822. doi: 10.1007/s00253-014-5792-6
102. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002, vol. 415: 389. doi: 10.1038/415389a
103. Zavascki A.P., Goldani L.Z., Li J., Nation R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, vol. 60, pp. 1206–1215. doi: 10.1093/jac/dkm357
104. Zeth K., Sancho-Vaello E. The human antimicrobial peptides dermcidin and LL-37 show novel distinct pathways in membrane interactions. *Front. Chem.*, 2017, vol. 5: 86. doi: 10.3389/fchem.2017.00086
105. Zhang L.J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides. *Curr. Biol.*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. R14–R19. doi: 10.1016/j.cub.2015.11.017
106. Zhao H., Mattila J.P., Holopainen J.M., Kinnunen P.K. Comparison of the membrane association of two antimicrobial peptides, magainin 2 and indolicidin. *Biophys. J.*, 2001, vol. 81, no. 5, pp. 2979–2991. doi: 10.1016/s0006-3495(01)75938-3
107. Zhu Y., Yu D., Yan H., Chong H., He Y. Design of potent membrane fusion inhibitors against SARS-CoV-2, an emerging coronavirus with high fusogenic activity. *J. Virol.*, 2020, vol. 94, no. 14: e00635-20. doi: 10.1128/jvi.00635-20

Авторы:

Щелканов М.Ю., д.б.н., доцент, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия; зав. лабораторией экологии микроорганизмов и международным научно-организационным центром Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, Россия; зав. лабораторией вирусологии Федерального научного центра биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия; ведущий научный сотрудник Национального научного Центра морской биологии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия;

Цыбульский А.В., к.м.н., доцент кафедры биохимии, микробиологии и биотехнологии, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия;

Дедков В.Г., к.м.н., зам. директора по научной работе, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Галкина И.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник Международного научно-образовательного Центра биологической безопасности Роспотребнадзора, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия;

Малеев В.В., д.м.н., профессор, академик РАН, советник директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Shchelkanov M.Yu., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Director of G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Vladivostok, Russian Federation; Head of the Laboratory of Microorganism Ecology and International Scientific and Educational Center of Biological Security, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation; Head of the Laboratory of Virology, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation; Leader Researcher, National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation;

Cybulsky A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation;

Dedkov V.G., PhD (Medicine), Deputy Director for Academic Affairs, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Galkina I.V., PhD (Medicine), Leading Researcher, International Scientific and Educational Center for Biological Security of Rosпотребнадзор, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation;

Maleev V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Full Member, Advisor to the Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.