

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 579.66:578.7+616.9:615.03

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-3-357-369>

Поступила в редакцию 01.04.2021

Received 01.04.2021

**А. И. Зинченко, Л. Л. Биричевская, И. С. Казловский, А. Б. Булатовский**

*Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

## **ВОЗМОЖНЫЙ ОТВЕТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ НА ВЫЗОВ SARS-COV-2**

**Аннотация.** Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, затронула практически все стороны жизнедеятельности большинства стран и народов. В течение 2020 г. заболели COVID-19 порядка 100 млн жителей Земли, из которых 2 млн человек умерли. Поэтому фармацевтические компании многих стран включились в гонку по скорейшему созданию профилактических противовирусных вакцин. Однако не исключена вероятность, что парентеральные вакцины против быстро мутирующего пандемического коронавируса могут оказаться недостаточно эффективными, поскольку создаются без должной проверки на отдаленные побочные эффекты.

В качестве возможной альтернативы традиционному парентеральному вакцинированию в настоящей мини-обзорной статье рассматривается подход, предусматривающий кроме интраназальной адъювантной вакцинации фармакологическую инактивацию коронавируса с помощью рибо-фавипиравира, рекомбинантных аргининдеиминазы, РНКазы L и лактоферрина, а также биогенных наночастиц серебра или меди – препаратов, полученных с использованием современных молекулярно-биотехнологических методов.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19, вакцинация, химиотерапия, модифицированный нуклеозид, лактоферрин, рибонуклеаза, аргининдеиминаза, наночастицы серебра и меди

**Для цитирования:** Возможный ответ молекулярной биотехнологии на вызов SARS-CoV-2 / А. И. Зинченко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 357–369. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-3-357-369>

**Anatoli I. Zinchenko, Larisa L. Birichevskaya, Illia S. Kazlouski, Aleksei B. Bulatovski**

*Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

## **POSSIBLE RESPONSE OF MOLECULAR BIOTECHNOLOGY TO CALL SARS-COV-2**

**Abstract.** COVID-19 pandemic caused by coronavirus SARS-CoV-2 affected virtually all life aspects in most countries and nations. During 2020 around 100 mln of Earth inhabitants contracted this morbid infection and 2 mln people died thereafter. It is natural therefore that many pharmaceutical companies around the globe have joined into the race aimed at elaboration of prophylactic antiviral vaccines. However, the option can not be ruled out that parenteral vaccines to counter rapidly mutating pandemic coronavirus may be designed hastily, neglecting due tests of remote side effects, so that in the long run they risk to be expelled from the market due to doubtful safety and efficiency.

As a real alternative to traditional vaccination techniques the present mini-review has proposed application of intranasal adjuvant nano-vaccine. If necessary, this approach may be complemented with pharmacological inactivation of coronavirus under the impact of ribo-favipiravir, recombinant arginine deiminase, RNase L or lactoferrin, as well as biogenic silver or copper nanoparticles – the preparations derived from up-to-date molecular biotechnological processes.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, vaccination, chemotherapy, modified nucleoside, lactoferrin, ribonuclease, arginine deiminase, silver and copper nanoparticles

**For citation:** Zinchenko A. I., Birichevskaya L. L., Kazlouski I. S., Bulatovski A. B. Possible response of molecular biotechnology to call SARS-CoV-2. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2021, vol. 66, no. 3, pp. 357–369 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-3-357-369>

**Введение.** В конце 2019 г. человечество постигло потрясение, которое с полной уверенностью можно отнести к категории бедствий, сравнимых с мировыми войнами. Пандемия инфекционного заболевания COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, затронула практически все стороны жизнедеятельности большинства стран и народов.

Согласно статистическим данным, в течение 2020 г. во всем мире COVID-19 заболели более 100 млн жителей Земли, из которых умерли порядка 2 млн человек [1].

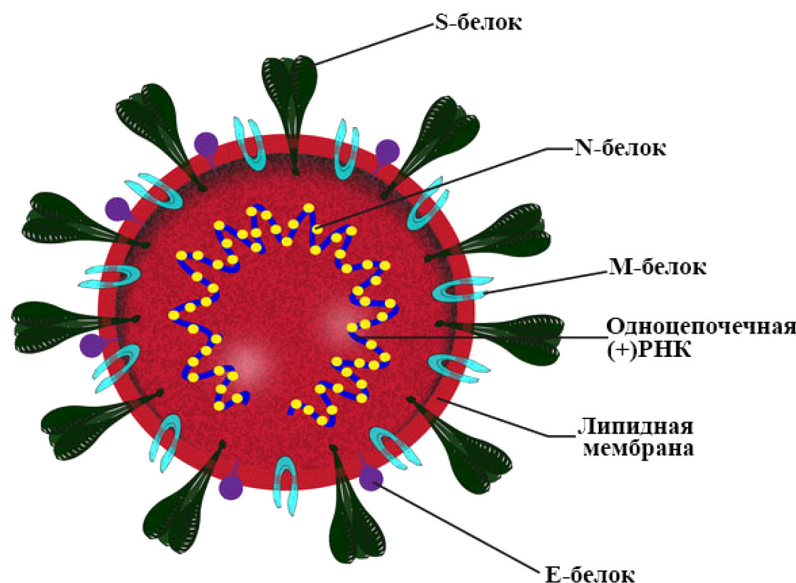


Рис. 1. Схема строения коронавируса SARS-CoV-2 [7]

Fig. 1. Structure of the coronavirus SARS-CoV-2 [7]

Следует отметить, что, «к счастью», вирус SARS-CoV-2 оказался намного менее губительным, чем, например, вызвавший в 2012 г. вспышку коронавируса MERS-CoV, летальность которого составила 34 % [2], или вирус Nipah – еще один недавно активизировавшийся вирус, поражающий дыхательные пути и мозг с летальностью от 40 до 75 % [3]. Невозможно даже представить, что бы сейчас творилось в мире, если бы SARS-CoV-2 оказался таким же летальным.

Коронавирусы известны с 1966 г., когда D. Tyrrell и M. Вуное первыми выделили и описали такой вирус у пациентов, страдающих простудой [4].

Коронавирусы представляют собой большое семейство сложных сферических (размером от 60 до 140 нм) вирусов с несегментированной одноцепочечной (+)РНК и с шипами из белка на поверхности (S), которые под электронным микроскопом имеют вид короны [5] (рис. 1).

Природным резервуаром коронавирусов служат дикие животные, преимущественно летучие мыши. Но иногда эти вирусы преодолевают межвидовой барьер между животными и людьми, вызывая целый спектр заболеваний – от инфекций, напоминающих простуду, до поражений нижних дыхательных путей, таких как бронхит, пневмония и тяжелый острый респираторный синдром (SARS). Подобно другим коронавирусам, SARS-CoV-2 несет четыре основных структурных гена, кодирующих основные структурные белки, известные как белок-шип (S), белок оболочки (E), белок мембраны (M) и белок нуклеокапсид (N). Белок N защищает геномную РНК (30 000 нуклеотидов), а белки S, E и M составляют оболочку вируса. Белок S позволяет вирусу связываться и сливаться с мембраной клетки-хозяина. Это ключевой иммуногенный антиген, который играет решающую роль в определении вирулентности вируса и круга его хозяев [6].

При атаке человека коронавирусом предполагается следующая последовательность развития событий [8] (рис. 2):

1) вирус находит клетки, несущие на своей поверхности белки-рецепторы, которые по структуре (как ключ к замку) подходят к белку-антирецептору, находящемуся на поверхности вируса. В случае SARS-CoV-2 антирецептором является гликопротеин шипа (S), а рецептором служит трансмембранный фермент ACE2;

2) происходит слияние мембраны клетки с оболочкой вируса, а нуклеокапсид, содержащий геномную РНК, оказывается в цитоплазме клетки;

3) согласно дизъюнктивному способу размножения, свойственному всем вирусам без исключения, коронавирус после проникновения в клетку диссоциирует на составные части, чтобы высвободить свой геном в цитоплазму для осуществления процессов репликация РНК, ее трансляции и синтеза белков;

4) на завершающих стадиях процесса происходит сборка вирионов потомства и выход их из клетки-хозяина.

Из анализа рис. 2 следует, что наиболее уязвимыми местами в системе внутриклеточного размножения вируса является целостность самой главной молекулы вируса – РНК и механизм ее репликации.

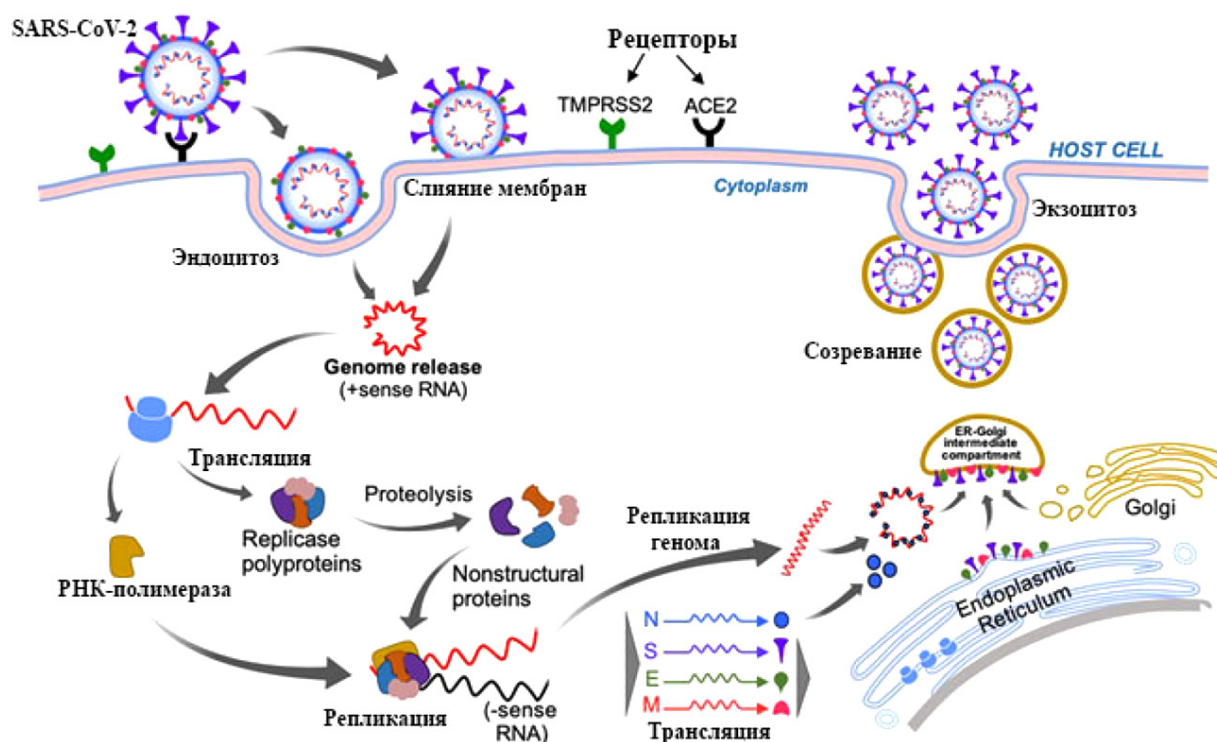


Рис. 2. Цикл репликации SARS-CoV-2 [7]

Fig. 2. Replication cycle of SARS-CoV-2 [7]

**Профилактика COVID-19.** История медицины свидетельствует о том, что самым эффективным способом борьбы с инфекционными заболеваниями является вакцинация, поэтому с самого начала пандемии фармацевтические компании многих стран включились в гонку по скорейшему созданию профилактических вакцин против SARS-CoV-2. При этом разрабатываемые в настоящее время вакцины против этого вируса используют технологические платформы на основе нуклеиновых кислот, пептидов, рекомбинантных белков, вирусных векторов, инактивированных и живых аттенуированных вирусов [9].

К настоящему времени несколько кандидатных вакцин против SARS-CoV-2 прошли проверку на безопасность по сокращенной программе и поступили на фармацевтический рынок. Они включают иРНК, кодирующие S-белок; нереплицирующиеся аденовирусные векторы, содержащие ген S-белка; наночастицы, несущие фрагменты S-белка; ДНК-вакцины, содержащие ген S-белка, и вирусоподобные частицы на основе S-белка [10]. Впрочем, для многих вакцин подробности, касающиеся конкретных антигенов, и адьюванты-усилители иммунитета не разглашаются.

По нашему мнению, в качестве вакцины наиболее целесообразно использовать фрагмент вирусной РНК, кодирующий не весь S-белок, а его наиболее иммуногенный участок, ответственный за синтез так называемого минимального рецептор-связывающего домена, состоящего из аминокислот в положениях 318–510 [6].

Известно, что большинство вакцин, одобренных для использования человеком, вводятся в организм парентерально и только в незначительной степени обеспечивают защиту слизистых оболочек. В то же время следует согласиться с некоторыми авторами, которые считают, что для индукции мощных иммунных ответов против респираторных инфекций необходима как раз интраназальная иммунизация [11]. Это важно, поскольку слизистые оболочки дыхательных путей, глаз и рта являются основными «входными воротами» для вируса SARS-CoV-2.

По нашему мнению, эффективность интраназальной вакцины может быть значительно повышена с помощью одного из мукозальных адьювантов нового поколения – циклического диаденозин-5'-монофосфата (цикло-диАМФ) [12, 13] (рис. 3).

Важно отметить, что ферментативная технология получения этого циклического динуклеотида недавно разработана нами в лаборатории молекулярной биотехнологии Института микробиологии НАН Беларуси [14].

Еще одно возможное нововведение может заключаться в использовании в качестве носителя для интраназальной иРНК-вакцины наночастиц, состоящих из Mg,Al-слоистых двойных гидроксидов (рис. 4)

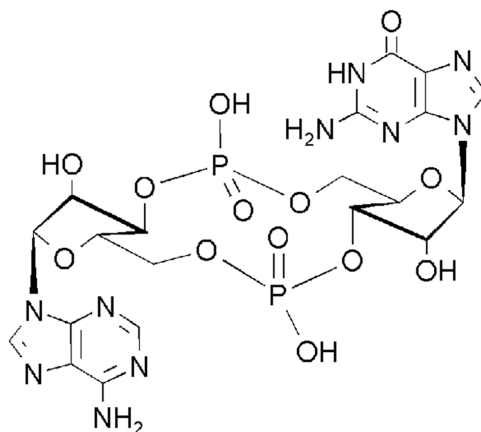


Рис. 3. Структура молекулы мукозального адъюванта цикло-диАМФ

Fig. 3. Structure of mucosal adjuvant cyclic diAMP molecule

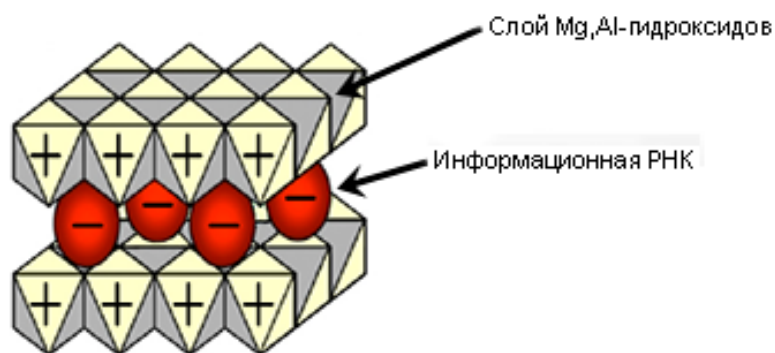


Рис. 4. Схематическое изображение РНК-вакцины, включенной в наночастицы, состоящие из Mg,Al-слоистых двойных гидроксидов

Fig. 4. Schematic image of an RNA vaccine included in nanoparticles consisting of Mg, Al-layered double hydroxides

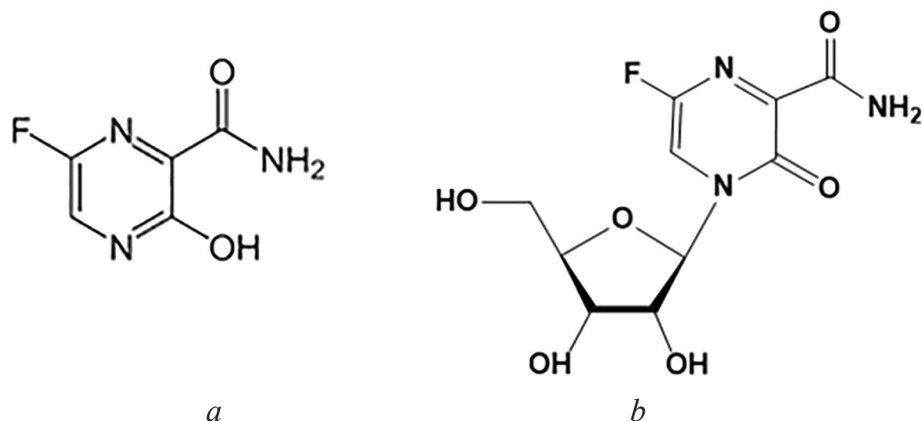
[15]. Получение таких наноразмерных (100–200 нм) частиц, интеркаляция и высвобождение из них различных нуклеиновых соединений продемонстрировано нами в 2016 г. [16].

Следует отметить, что, несмотря на то что благодаря простоте проведения, отказу от специально обученного персонала и отсутствию болезненных ощущений во время вакцинирования, интраназальная вакцинация является весьма привлекательной манипуляцией. На сегодняшний день единственная лицензированная вакцина, которая производится в форме спрея, – это вакцина против вируса гриппа для людей в возрасте от 2 до 50 лет [17].

Весьма вероятно, что в гонке за разработкой наиболее эффективной вакцины против SARS-CoV-2 именно стимулирование иммунитета слизистых оболочек приведет к созданию такого препарата, который поможет человечеству справиться с этим патогеном.

**Терапия COVID-19.** Несмотря на неоспоримые успехи вакцинологии в прошлом, так и не удалось создать эффективных вакцин против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита С, вируса ящура, вируса африканской чумы свиней и даже вируса гриппа. Поэтому не исключена вероятность, что и вакцины против быстро мутирующего пандемического коронавируса, которые создаются в недопустимо ускоренном режиме [18], могут оказаться неэффективными [9]. Это обстоятельство оправдывает усилия, направленные на создание лекарств прямого противовирусного действия.

Следует особо подчеркнуть значительные методические успехи в обнаружении SARS-CoV-2, однако в настоящее время не существует официально одобренного средства для терапии COVID-19 с клинически доказанной эффективностью и безопасностью [19]. Пока лечение в основном направлено на облегчение симптомов заболевания. Кроме того, принимаются строгие меры для ограничения передачи инфекции от

Рис. 5. Структура молекул фавипиравира (*a*) и рибо-фавипиравира (*b*)Fig. 5. Structure of the molecules favipiravir (*a*) and ribo-favipiravir (*b*)

человека к человеку. Таким образом, существует насущная потребность в создании терапевтических агентов, непосредственно нацеленных на SARS-CoV-2.

Материалы, представленные в текущей научной периодике, свидетельствуют о том, что в арсенале исследователей имеется ряд препаратов, которые потенциально могут угнетать размножение вируса SARS-CoV-2 в организме человека. Это предположение основано на опыте применения таких препаратов при отмечавшихся ранее вспышках коронавирусных инфекций – тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [20, 21].

**Фавипиравир.** Одним из препаратов, имеющих перспективу применения в терапии COVID-19, является модифицированный аналог гуанина – фавипиравир (favipiravir; T-705) (рис. 5, *a*) [22, 23], который разработан и одобрен в 2014 г. в Японии для лечения гриппа.

Фавипиравир может эффективно ингибировать РНК-транскриптазу таких РНК-содержащих вирусов, как вирус гриппа, вирус лихорадки Эбола, вирус желтой лихорадки, энтеровирусы, вирус чикунгунья [24].

В Японии, России, Индии и Китае фавипиравир применяется и в качестве лекарства для лечения COVID-19. Сообщается также, что прием этого средства вызывает более быстрое выздоровление у инфицированных пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания [23]. При этом выявлен ряд побочных эффектов, в том числе повышение уровня мочевины и трансаминаз в крови [25]. Повышение уровня мочевины особенно опасно для пациентов с больными почками. Кроме того, препарат противопоказан беременным и кормящим матерям.

Фавипиравир является пролекарством, т. е. предшественником действующего вещества – рибо-фавипиравир-5'-трифосфата. После введения в организм препарат попадает в клетку, где подвергается ферментативной трансформации в указанное выше действующее вещество. Кроме того, в кровяном русле нерибозилированный фавипиравир подвергается деградации ферментами катаболизма (альдегидоксидазой и ксантиноксидазой), превращаясь в неактивные соединения, обуславливающие, по-видимому, побочные эффекты [22, 23].

Нам представляется, что указанных побочных эффектов можно избежать, а заодно и повысить эффективность этого средства, если использовать в качестве вводимой в организм лекарственной субстанции не фавипиравир (азотистое основание), а его нуклеозид (рибо-фавипиравир) (рис. 5, *b*), что сократит путь его метаболической трансформации в действующее вещество.

В качестве предварительного эксперимента нами предпринята попытка трансформации фавипиравира в его рибонуклеозид (с выходом реакции синтеза порядка 40 мол%) с помощью рекомбинантного фермента (пурииннуклеозидфосфорилазы), аналогично ранее проведенной нами трансформации кинетина в рибо-кинетин [26].

**Рибонуклеазы.** В середине прошлого века Р. И. Салгаником было высказано предположение, что РНКазы принимают непосредственное участие в биологических механизмах противовирусной защиты [27]. К настоящему времени накоплен значительный массив данных, позволяющих рассматривать РНКазы не только как компоненты иммунной защиты, но и как основу для разработки новых противовирусных препаратов [28].

Первый препарат РНКазы (из крупного рогатого скота) был зарегистрирован в СССР еще в 1968 г. Теперь такой препарат выпускается в виде таблеток и лиофилизата для приготовления растворов для

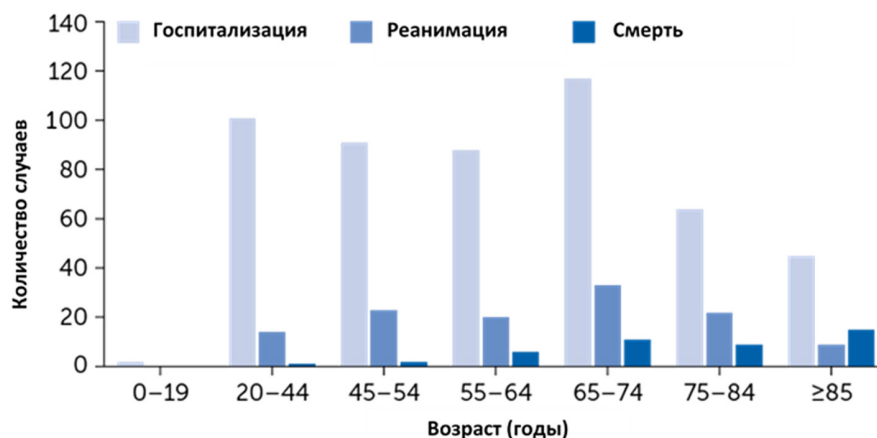


Рис. 6. Смертность от COVID-19 в США с 12 февраля по 16 марта 2020 г.

Fig. 6. Mortality from COVID-19 in USA from February 12 to March 16, 2020

инъекций и местного применения. Препарат рекомендован при воспалительных заболеваниях дыхательных путей (трахеит, бронхит, пневмония, синусит), при пародонтозе, остеомиелите, тромбозе, вирусном менингите и клещевом энцефалите [28].

Здесь следует отметить, что клиническое применение РНКаз млекопитающих (в отличие от РНКаз бактериального происхождения) не всегда эффективно, поскольку их активность может блокироваться специфическим ингибитором, представленным практически во всех тканях и необходимым для защиты клетки от собственных РНКаз [29].

Побудительным мотивом, заставившим нас обратить внимание на РНКазы как средство против конкретного вируса SARS-CoV-2, явилась информация в сообщении [30] об очень слабой уязвимости детей и подростков в отношении этого патогена (рис. 6).

Известно, что в клетках человека и всех позвоночных животных под действием вирусов в считанные часы и даже минуты начинает синтезироваться особый гормоноподобный белок – интерферон. В свою очередь интерферон через цепь биохимических событий активирует латентную РНКазу-L, которая эффективно разрушает вирусные РНК [31], прерывая цикл размножения вирусов.

Нам представляется логичным допустить, что причиной сравнительной безвредности SARS-CoV-2 для детей и подростков является то, что у этой возрастной группы описанная выше система универсальной экстренной противовирусной защиты срабатывает на полную «проектную мощность», а у пожилых людей эта система, по-видимому, уже в той или иной степени истощена. Отсюда закономерно возникает предложение использовать в качестве лекарственного средства против SARS-CoV-2 человеческую РНКазу-L, источником которой может стать рекомбинантный бактериальный штамм *E. coli*.

Предпосылкой успеха такого начинания может служить успешная гетерологичная экспрессия человеческих генов в клетках *E. coli*, продемонстрированная некоторыми научными группами, в том числе нашей лабораторией [32].

**Аргининдегидрогеназа.** При создании фармакологического препарата прямого противовирусного действия в качестве мишени предлагается использовать аминокислоту аргинин, дефицит которой приводит к инактивации всех до сих пор изученных в этом отношении вирусов [33].

Как и другие вирусы, SARS-CoV-2 зависит от исправности молекулярных механизмов жизнедеятельности клетки-хозяина и доступности питательных веществ, необходимых для синтеза вирусных макромолекул. Таким образом, лишение основных питательных веществ – подход, используемый в области онкологии для лечения опухолей – может препятствовать репликации вируса. Хотя этот подход к метаболическому голоданию еще не применялся в клинической практике для борьбы с вирусами, доклинические исследования подтверждают эту концепцию [33].

Аминокислота аргинин является ключевым питательным веществом, которое, как было показано, играет важную роль в жизненном цикле многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов [34]. Некоторые ферменты, разрушающие аргинин, уже находятся в стадии клинической разработки. Так, согласно результатам недавнего клинического исследования, посвященного раку, пегилированная бактериальная аргининдегидрогеназа (ADI-PEG 20), которая расщепляет аргинин на цитруллин и аммиак, проявила противовирусную активность у онкологических пациентов с инфекцией вируса гепатита С [33].

Следует отметить, что на сегодняшний день исследований по истощению аргинина в клетках, зараженных коронавирусами, не проводилось, однако в литературе высказано уверенное мнение, что «расщепляющие аргинин терапевтические ферменты могут быть легко доступными средствами лечения COVID-19» [33].

**Лактоферрин.** У человека и млекопитающих животных помимо универсальной противовирусной защиты в виде системы интерферона имеется еще одна универсальная система защиты против вирусов (правда, действующая только в первые месяцы жизни) – система лактоферрина [35]. Забегая вперед, отметим, что, возможно, именно этим можно объяснить тот факт, что случаи COVID-19 у новорожденных и младенцев встречаются чрезвычайно редко и никогда не прогрессируют до инфекции нижних дыхательных путей [36].

По заверениям ряда исследователей, основным фактором патогенеза SARS-CoV-2 является перегрузка организма пациентов свободным (несвязанным) железом [37]. Как установлено, вирус атакует и разрушает гемоглобин, что приводит к выбросу железа в кровоток. Действительно, хотя железо необходимо для всех живых клеток, несвязанное железо, возникающее, как правило, в результате нарушения регуляции его обмена, является очень реактивным и токсичным, поскольку способствует гиперкоагуляции тромбоцитов (обнаруживаемой у пациентов с тяжелой формой COVID-19) и генерирует активные формы кислорода (АФК). В свою очередь АФК реагируют с клеточными липидами, нуклеиновыми кислотами и белками и повреждают их с последующей индукцией острых или хронических воспалительных процессов.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что увеличение концентрации железа в легких связано с повышенным риском повреждения этого особо уязвимого при коронавирусных инфекциях органа [38].

Более того, катализируемое железом повреждение липидов вызывает, как недавно обнаружено, неапоптотическую гибель клеток, названную ферроптозом [39]. Принципиально важно, что, в отличие от апоптоза, ферроптоз является иммуногенным и не только приводит к гибели клеток, но и способствует ряду воспалительных процессов, вызывающих полиорганную недостаточность, повреждение и значительное снижение емкости легких.

Поскольку перегрузка железом способствует развитию COVID-19, были предприняты поиски хелаторов, которые привели исследователей к обнаружению эффективного природного железосвязывающего гликопротеина – лактоферрина [40].

Лактоферрин – это белок, который обычно содержится в грудном молоке и различных секреторных жидкостях, таких как слезы, слюна и носовые выделения различных видов млекопитающих, включая людей [41]. Этот гликопротеин представляет собой важнейшую врожденную линию защиты от патогенов, особенно на начальных стадиях инфекции. Он проявляет широкий спектр профилактической, терапевтической и биологической активности, включая противогрибковую, антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность.

Отдельного внимания заслуживают противовирусные свойства лактоферрина. Так, было обнаружено, что он препятствует активности как простых, так и покрытых оболочкой ДНК- и РНК-содержащих вирусов, таких как цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ВИЧ, ротавирус, полиовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гепатита В и С, аденовирус, энтеровирус, вирус гриппа А и вирус японского энцефалита [37].

Кроме того, природный лактоферрин оказывает иммуномодулирующее, а также противовоспалительное действие и может связываться с рецепторами, используемыми коронавирусами, тем самым блокируя их проникновение в клетки-хозяева. Следовательно, благодаря уже только этому свойству лактоферрин может иметь высокую терапевтическую ценность во время нынешней пандемии COVID-19 [42]. При этом в качестве субстанции лекарственного препарата против SARS-CoV-2 может выступать человеческий лактоферрин, выделяемый из молока трансгенных коз [43], который биохимически эквивалентен белку человеческого молока [44].

**Наночастицы серебра.** Наночастицы (НЧ) из металлического серебра (AgНЧ) обладают широким спектром антимикробного действия против различных бактерий, микроскопических грибов и вирусов. Благодаря своей универсальности AgНЧ в настоящее время нашли применение в качестве микробиоцидов для перевязочных материалов, медицинских инструментов, дезодорантов и разнообразных тканей [45]. Ряд исследователей выявили мощное противовирусное действие AgНЧ против различных патогенных вирусов человека и животных, таких как респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа, вирус гепатита В, ВИЧ, вирус оспы обезьян [46, 47].

Поскольку в дополнение к указанным выше вирусам было продемонстрировано, что Ag убивает SARS-CoV [48], S. Jeremiah с соавт. [49] выдвинули предположение о том, что AgНЧ способны ингибировать и пандемический SARS-CoV-2.

Точный механизм, посредством которого AgНЧ убивают вирусы, все еще неясен. Однако S. Nati и S. Bhattacharyya продемонстрировали важность дисульфидных связей в связывании спайкового S-белка SARS-CoV-2 с рецептором ACE2, нарушение которого приводит к предотвращению связывания вируса с клеткой [50]. Принимая во внимание механизм действия AgНЧ, показанный другими авторами, можно предположить, что AgНЧ оказывают свое противовирусное действие на SARS-CoV-2, разрушая дисульфидные связи на белке (S) и рецепторе ACE2.

Противовирусный эффект AgНЧ зависит от их размера, поскольку S. Jeremiah с соавт. [49] наблюдали, что AgНЧ активны против SARS-CoV-2 только при диаметре меньше 15 нм. Для борьбы с продолжающейся пандемией COVID-19 AgНЧ можно помещать на различные поверхности. Так, было обнаружено, что маски с покрытием из AgНЧ эффективно инактивируют SARS-CoV-2 и потенциально могут быть также эффективны при нанесении на воздушные фильтры кондиционеров и медицинские инструменты [51].

Что касается способа получения AgНЧ, то наметилась тенденция к переходу от химического способа их синтеза к их получению с использованием микробиологических и биохимических процессов [52].

Кроме того, в последнее время исследователей привлекает возможность получения НЧ на основе менее изученных, но более доступных элементов, таких как медь, цинк, железо и др. В связи с этим в качестве альтернативы НЧ из более дорогостоящего серебра нами осуществлен «зеленый синтез» медных НЧ [53], также обладающих антимикробной активностью [54].

Анализ приведенных выше и других литературных данных по результатам «зеленого синтеза» металлических НЧ позволяет сделать вывод об актуальности использования таких нанообъектов для создания лекарственных препаратов, которые бы уничтожали пандемический SARS-CoV-2 и другие коронавирусы с минимальными побочными эффектами.

**Закключение.** Пандемия COVID-19 высветила удручающую научно-техническую беспомощность мировой медико-биологической науки в отношении атаки далеко не самого вредоносного из известных возбудителей инфекционных заболеваний. Трудно себе представить последствия пандемии, вызванной не SARS-CoV-2 с уровнем летальности 2–4 %, а известным по вспышке 2012 г. вирусом MERS-CoV с летальностью 34,3 % [7] или недавно начавшим активизироваться вирусом Nipah с летальностью 40–75 % [3]. А ведь не исключена вероятность появления в любой момент еще гораздо более губительной инфекции. При этом нельзя недооценивать и опасность биотерроризма. Ведь пандемия показала, что, в принципе, можно без гигантских затрат на разработку ядерного оружия и средств его доставки, «выпустив на волю» инфекционный патоген, поставить на колени все развитые страны.

Принимая во внимание ускоренный мутагенез вирусов вообще и особенно вирусов, содержащих РНК, вариант обуздания SARS-CoV-2 с помощью вакцин, даже интраназальных, может оказаться тупиковым. В этой связи представляются оправданными (хотя бы в плане расширения арсенала противовирусных средств) попытки создания противовирусных препаратов прямого действия на основе модифицированного нуклеозида, рекомбинантных лактоферрина и ферментов (особенно РНКазы, разрушающей главную молекулу вируса) и биогенных металлических наночастиц из серебра или более дешевой меди.

### Список использованных источников

1. COVID-19 data repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [Electronic resource]. – 2021. – Mode of access: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>. – Date of access: 07.03.2021.
2. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2016. – Vol. 14, N 8. – P. 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
3. Nano-based approach to combat emerging viral (NIPAH virus) infection / R. G. Kerry [et al.] // *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 18. – P. 196–220. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.004>
4. Tyrrell, D. A. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds / D. A. Tyrrell, M. L. Bynoe // *Lancet.* – 1966. – Vol. 289, N 7428. – P. 76–77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92364-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92364-6)
5. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2 / S. Prasad [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2020. – Vol. 151, N 2–3. – P. 241–243. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_577\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_577_20)
6. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K. G. Andersen [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, N 4. – P. 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
7. Repurposed drugs, molecular vaccines, immune-modulators, and nanotherapeutics to treat and prevent COVID-19 associated with SARS-CoV-2, a deadly nanovector / T. Dube [et al.] // *Adv. Ther.* – 2020. – Vol. 4, N 2. – Art. 2000172. <https://doi.org/10.1002/adtp.202000172>
8. SARS-CoV-2 life cycle: stages and inhibition targets [Electronic resource]. – 2020. – Mode of access: <https://www.antibodies-online.com/resources/18/5410/sars-cov-2-life-cycle-stages-and-inhibition-targets>. – Date of access: 07.03.2021
9. The COVID-19 vaccine development landscape / T. T. Le [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2020. – Vol. 19, N 5. – P. 305–306. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>

10. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline : an overview / W. H. Chen [et al.] // Curr. Trop. Med. Rep. – 2020. – Vol. 7, N 2. – P. 61–64. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6>
11. The establishment of resident memory B cells in the lung requires local antigen encounter / S. R. Allie [et al.] // Nat. Immunol. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 97–108. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0260-6>
12. Superior immunogenicity of HCV envelope glycoproteins when adjuvanted with cyclic-di-AMP, a STING activator or archaeosomes / A. Landi [et al.] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, N 50. – P. 6949–6956. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.072>
13. Viromimetic STING agonist-loaded hollow polymeric nanoparticles for safe and effective vaccination against Middle East respiratory syndrome coronavirus / L. C. Lin [et al.] // Adv. Func. Mat. – 2019. – Vol. 29, N 28. – Art. 1807616. <https://doi.org/10.1002/adfm.201807616>
14. Создание рекомбинантного штамма *Escherichia coli* – продуцента диаденилатциклазы и ее использование для синтеза цикло-ди-АМФ / И. С. Казловский [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2015. – № 4. – С. 51–55.
15. Optimization of formulations consisting of layered double hydroxide nanoparticles and small interfering RNA for efficient knockdown of the target gene / Y. Wu [et al.] // ACS Omega. – 2018. – Vol. 3, N 5. – P. 4871–4877. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00397>
16. Intercalation and release of dinucleotides from a nanodimensional layered double hydroxide / A. S. Shchokolova [et al.] // Chemical and Biochemical Physics: A Systematic Approach to Experiments, Evaluation, and Modeling. – Oakville (Canada), 2016. – P. 317–327.
17. Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5–49 years of age / S. L. Block [et al.] // Vaccine. – 2008. – Vol. 26, N 38. – P. 4940–4946. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.013>
18. Risk in vaccine research and development quantified / E. S. Pronker [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, N 3. – Art. e57755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057755>
19. Immune response and possible therapeutics in COVID-19 / A. Dutta [et al.] // RSC Adv. – 2021. – Vol. 11. – P. 960–977. <https://doi.org/10.1039/D0RA08901J>
20. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10263. – P. 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
21. Elifky, A. A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study / A. A. Elifky // Life Sci. – 2020. – Vol. 253. – Art. 117592. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
22. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor / Y. Furuta [et al.] // Antiviral Res. – 2013. – Vol. 100, N 2. – P. 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
23. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study / Q. Cai [et al.] // Engineering. – 2020. – Vol. 6, N 10. – P. 1192–1198. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
24. de Clercq, E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections / E. de Clercq // Chem. Asian J. – 2019. – Vol. 14. – P. 3962–3968. <https://doi.org/10.1002/asia.201900841>
25. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug / E. Mishima [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 2020. – Vol. 251, N 2. – P. 87–90. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.87>
26. Способ получения кинетинрибозидов : пат. 20102 Респ. Беларусь / А. И. Береснев, С. В. Квач, Л. А. Ерошевская, А. И. Зинченко; заявитель Институт микробиологии НАН Беларуси. – № а20130261; заявл. 04.03.2013; опубл. 30.06.2016.
27. Ингибирование синтеза РНК и репродукции вируса клещевого энцефалита под действием рибонуклеазы / Р. И. Салганик [и др.] // Докл. АН СССР. – 1968. – Т. 180, № 6. – С. 1473–1475.
28. Ильинская, О. Н. Рибонуклеазы как противовирусные агенты / О. Н. Ильинская, Р. Шах Махмуд // Молекуляр. биология. – 2014. – Т. 48, № 5. – С. 707–717.
29. Makarov, A. A. Cytotoxic ribonucleases: molecular weapons and their targets / A. A. Makarov, O. N. Ilinskaya // FEBS Lett. – 2003. – Vol. 540, N 1–3. – P. 15–20. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00225-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00225-4)
30. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) United States, February 12–March 16, 2020 / S. Bialek [et al.] // MMWR. – 2020. – Vol. 69, N 12. – P. 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
31. Molecular mechanisms for the adaptive switching between the OAS/RNase L and OASL/RIG-I pathways in birds and mammals / E. Rong [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – Art. 1398. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01398>
32. Engineering of bacterial strain-producer of chimeric protein containing human annexin A5 and *Escherichia coli* adenosine deaminase / A. I. Zinchenko [et al.] // East. Eur. Sci. J. (Dusseldorf). – 2017. – N 4. – P. 5–11.
33. Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19 / J. M. Grimes [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 102. – P. 566–570. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.100>
34. Izzo, F. Pegylated arginine deiminase lowers hepatitis C viral titers and inhibits nitric oxide synthesis / F. Izzo, M. Montella, A. P. Orlando // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22, N 1. – P. 86–91. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04463.x>
35. Lactoferrin: a glycoprotein involved in immunomodulation, anticancer, and antimicrobial processes / Q. Rascon-Cruz [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26, N 1. – Art. 205. <https://doi.org/10.3390/molecules26010205>
36. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China / M. Wei [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, N 13. – P. 1313–1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>

37. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators / H. M. Habib [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 136. – Art. 111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>
38. Kim, J. The role of Iron metabolism in lung inflammation and injury / J. Kim, M. Wessling-Resnick // *J. Allergy Ther.* – 2012. – Vol. 3, N 4. <https://doi.org/10.4172/2155-6121.S4-004> [Abstract].
39. Cavezzi, A. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review / A. Cavezzi, E. Troiani, S. Corrao // *Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 10, N 2. – Art. 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
40. The antiviral properties of human milk: a multitude of defence tools from mother nature / D. Morniroli [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, N 2. – Art. 694. <https://doi.org/10.3390/nu13020694>
41. Krupinka, A. M. Clinical aspects of the use of lactoferrin in dentistry / A. M. Krupinka, Z. Bogucki // *J. Oral Biosci.* – 2021. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.02.005>
42. Chang, R. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19 / R. Chang, T. B. Ng, W. Z. Sun // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 56, N 3. – Art. 106118. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106118>
43. Development of dairy herd of transgenic goats as biofactory for large-scale production of biologically active recombinant human lactoferrin / I. Semak [et al.] // *Transgen. Res.* – 2019. – Vol. 28. – P. 465–478. <https://doi.org/10.1007/s11248-019-00165-y>
44. Получение рекомбинантного лактоферрина человека из молока коз-продуцентов и его физиологические эффекты / В. С. Лукашевич [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси.* – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 72–81.
45. All that glitters is not silver-a new look at microbiological and medical applications of silver nanoparticles / P. Kowalczyk [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, N 2. <https://doi.org/10.3390/ijms22020854>
46. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds / H. H. Lara [et al.] // *J. Nanobiotechnol.* – 2011. – Vol. 9. – Art. 30. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-9-30>
47. Antiviral and immunomodulatory activity of silver nanoparticles in experimental RSV infection / D. Morris [et al.] // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11, N 8. – Art. 732. <https://doi.org/10.3390/v11080732>
48. Efficient and quick inactivation of SARS coronavirus and other microbes exposed to the surfaces of some metal catalysts / J. Han [et al.] // *Biomed. Environ. Sci.* – 2005. – Vol. 18, N 3. – P. 176–180.
49. Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2 / S. S. Jeremiah [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 533, N 1. – P. 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.018>
50. Hati, S. Impact of thiol-disulfide balance on the binding of Covid-19 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2 receptor / S. Hati, S. Bhattacharyya // *ACS Omega.* – 2020. – Vol. 5, N 26. – P. 16292–16298. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02125>
51. Virucidal effect against coronavirus SARS-CoV-2 of a silver nanocluster/silica composite sputtered coating / C. Balagna [et al.] // *Open Ceram.* – 2020. – Vol. 1. – Art. 100006. <https://doi.org/10.1016/j.oceram.2020.100006>
52. Green synthesis of metallic nanoparticles and their potential applications to treat cancer / D. Zhang [et al.] // *Front. Chem.* – 2020. – Vol. 8. – Art. 799. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00799>
53. Синенюк, Д. Н. Биохимическое получение наночастиц меди / Д. Н. Синенюк, Л. Л. Биричевская, А. И. Зинченко // *Сахаровские чтения 2017 г.: экол. проблемы XXI века : материалы 17-й Междунар. науч. конф., Минск, 18–19 мая 2017 г. / МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ. – С. 219–220.*
54. Synthesis and antimicrobial activity of monodisperse copper nanoparticles / T. Kruk [et al.] // *Colloids Surf. B: Biointerfaces.* – 2015. – Vol. 128. – P. 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.02.009>

## References

1. *COVID-19 data repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University, 2021.* Available at: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19> (accessed 07.03.2021).
2. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, vol. 14, no. 8, pp. 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
3. Kerry R. G., Malik S., Redda Y. T., Sahoo S., Patra J. K., Majhi S. Nano-based approach to combat emerging viral (NIPAH virus) infection. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2019, vol. 18, pp. 196–220. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.004>
4. Tyrrell D. A., Bynoe M. L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*, 1966, vol. 289, no. 7428, pp. 76–77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92364-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92364-6)
5. Prasad S., Potdar V., Cherian S., Abraham P., Basu A. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. *Indian Journal of Medical Research*, 2020, vol. 151, no. 2–3, pp. 241–243. [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_577\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_577_20)
6. Andersen K. G., Holmes E. C., Garry R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
7. Dube T., Ghosh A., Mishra J., Kompella U. B., Panda J. J. Repurposed drugs, molecular vaccines, immune-modulators, and nanotherapeutics to treat and prevent COVID-19 associated with SARS-CoV-2, a deadly nanovector. *Advanced Therapy*, 2020, vol. 4, no. 2, art. 2000172. <https://doi.org/10.1002/adtp.202000172>
8. *SARS-CoV-2 life cycle: stages and inhibition targets, 2020.* Available at: <https://www.antibodies-online.com/resources/18/5410/sars-cov-2-life-cycle-stages-and-inhibition-targets> (accessed 07.03.2021).
9. Le T. T., Andreadakis Z., Kumar A., Roman R. G., Tollefsen S., Saville M., Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, vol. 19, no. 5, pp. 305–306. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>

10. Chen W. H., Strych U., Hotez P. J., Bottazzi M. E. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Current Tropical Medicine Reports*, 2020, vol. 7, no. 2, pp. 61–64. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6>
11. Allie S. R., Bradley J. E., Mudunuru U., Schultz M. D., Graf B. A., Lund F. E., Randall T. D. The establishment of resident memory B cells in the lung requires local antigen encounter. *Nature Immunology*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 97–108. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0260-6>
12. Landi A., Law J., Hockman D., Logan M., Crawford K., Chen C. [et al.]. Superior immunogenicity of HCV envelope glycoproteins when adjuvanted with cyclic-di-AMP, a STING activator or archaosomes. *Vaccine*, 2017, vol. 35, no. 50, pp. 6949–6956. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.072>
13. Lin L. C., Huang C. Y., Yao B. Y., Lin J. C., Agrawal A., Algaissi A. [et al.]. Viromimetic STING agonist-loaded hollow polymeric nanoparticles for safe and effective vaccination against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Advanced Functional Materials*, 2019, vol. 29, no. 28, art. 1807616. <https://doi.org/10.1002/adfm.201807616>
14. Kazlovskii I. S., Zinchenko A. I., Solov'eva A. V., Novikova O. N., Lomako Yu. V. Construction of *Escherichia coli* strain, producing di-adenylate cyclase and its application for cyclic di-AMP synthesis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2015, no. 4, pp. 51–55 (in Russian).
15. Wu Y., Gu W., Chen C., Do S. T., Xu Z. P. Optimization of formulations consisting of layered double hydroxide nanoparticles and small interfering RNA for efficient knockdown of the target gene. *ACS Omega*, 2018, vol. 3, no. 5, pp. 4871–4877. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00397>
16. Shchokolova A. S., Rymko A. N., Burko D. V., Kvach S. V., Zinchenko A. I. Intercalation and release of dinucleotides from a nanodimensional layered double hydroxide. *Chemical and Biochemical Physics: A Systematic Approach to Experiments, Evaluation, and Modeling*. Oakville (Canada), 2016, pp. 317–327.
17. Block S. L., Yogev R., Hayden F. G., Ambrose C. S., Zeng W., Walker R. E. Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5–49 years of age. *Vaccine*, 2008, vol. 26, no. 38, pp. 4940–4946. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.013>
18. Pronker E. S., Weenen T. C., Commandeur H., Claassen E., Osterhaus A. Risk in vaccine research and development quantified. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 3, e57755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057755>
19. Dutta A., Roy A., Roy L., Chattopadhyay S., Chatterjee S. Immune response and possible therapeutics in COVID-19. *RSC Advances*, 2021, vol. 11, pp. 960–977. <https://doi.org/10.1039/D0RA08901J>
20. Wang Y., Zhang D., Du G. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10263, pp. 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
21. Elfiky A. A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sciences*, 2020, vol. 253, art. 117592. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
22. Furuta Y., Gowen B. B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D. F., Barnard D. L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research*, 2013, vol. 100, no. 2, pp. 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
23. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*, 2020, vol. 6, no. 10, pp. 1192–1198. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
24. de Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chemical Asian Journal*, 2019, vol. 14, pp. 3962–3968. <https://doi.org/10.1002/asia.201900841>
25. Mishima E., Anzai N., Miyazaki M., Abe T. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2020, vol. 251, no. 2, pp. 87–90. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.87>
26. Beresnev A. I., Kvach S. V., Eroshevskaya L. A., Zinchenko A. I. *Method of producing kinetinriboside: patent of the Republic of Belarus, no. 20102*, 2016 (in Russian).
27. Salganik R. I., Batalina T. A., Berdishevskaya L. S., Mosolov A. N. Inhibition of RNA synthesis and re production of tickencephalitis virus under the influence of ribonuclease. *Doklady Akademii nauk SSSR [Scientific reports of the Academy of Sciences of USSR]*, 1968, vol. 180, no. 6, pp. 1473–1475 (in Russian).
28. Il'inskaya O. N., Shakh Makhmud R. Ribonucleases as antiviral agents. *Molekularnaya biologiya [Molecular biology]*, 2014, vol. 48, no. 5, pp. 707–717 (in Russian).
29. Makarov A. A., Ilinskaya O. N. Cytotoxic ribonucleases: molecular weapons and their targets. *FEBS Letters*, 2003, vol. 540, no. 1–3, pp. 15–20. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00225-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00225-4)
30. Bialek S., Boundy E., Bowen V., Chow N., Cohn A., Dowling N., Ellington S., Gierke R., Hall A., MacNeil J. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020, vol. 69, no. 12, pp. 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
31. Rong E., Wang X., Chen H., Yang C., Hu J., Liu W., Wang Z., Chen X., Zheng H., Pu J. Molecular mechanisms for the adaptive switching between the OAS/RNase L and OASL/RIG-I pathways in birds and mammals. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, art. 1398. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01398>
32. Zinchenko A. I., Kvach S. V., Eroshevskaya L. A., Bulatovski A. B. Engineering of bacterial strain-producer of chimeric protein containing human annexin A5 and *Escherichia coli* adenosine deaminase. *Eastern European Scientific Journal (Dusseldorf)*, 2017, no. 4, pp. 5–11.

33. Grimes J. M., Khan S., Badeaux M., Rao R. M., Rowlinson S. W., Carvajal R. D. Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, vol. 102, pp. 566–570. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.100>
34. Izzo F., Montella M., Orlando A. P. Pegylated arginine deiminase lowers hepatitis C viral titers and inhibits nitric oxide synthesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 86–91. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04463.x>
35. Rascon-Cruz Q., Espinoza-Sanchez E. A., Siqueiros-Cendon T. S., Nakamura-Bencomo S. I., Arevalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B. F. Lactoferrin: a glycoprotein involved in immunomodulation, anticancer, and antimicrobial processes. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 1, art. 205. <https://doi.org/10.3390/molecules26010205>
36. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z. J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1313–1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
37. Habib H. M., Ibrahim S., Zaim A., Ibrahim W. H. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2021, vol. 136, art. 111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>
38. Kim J., Wessling-Resnick M. The role of Iron metabolism in lung inflammation and injury. *Journal of Allergy and Therapy*, 2012, vol. 3, no. 4. <https://doi.org/10.4172/2155-6121.S4-004>
39. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clinics and Practice*, 2020, vol. 10, no. 2, art. 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
40. Morniroli D., Consales A., Crippa B. L., Vizzari G., Ceroni F., Cerasani J., Colombo L., Mosca F., Gianni M. L. The antiviral properties of human milk: a multitude of defense tools from mother nature. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 2, art. 694. <https://doi.org/10.3390/nu13020694>
41. Krupinka A. M., Bogucki Z. Clinical aspects of the use of lactoferrin in dentistry. *Journal of Oral Biosciences*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.02.005>
42. Chang R., Ng T. B., Sun W. Z. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, vol. 56, no. 3, art. 106118. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106118>
43. Semak I., Budzevich A., Maliushkova E., Kuzniatsova V., Popkov N., Zalutsky I., Ivashkevich O. Development of dairy herd of transgenic goats as biofactory for large-scale production of biologically active recombinant human lactoferrin. *Transgenic Research*, 2019, vol. 28, pp. 465–478. <https://doi.org/10.1007/s11248-019-00165-y>
44. Lukashevich V. S., Budevich A. I., Semak I. V., Kuznetsova V. N., Malyushkova E. V., Pyzh A. E. [et al.]. Production of recombinant human lactoferrin from the milk of goat-producers and its physiological effects. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi* [Reports of the National Academy of Sciences of Belarus], 2016, vol. 60, no. 1, pp. 72–81 (in Russian).
45. Kowalczyk P., Szymczak M., Maciejewska M., Laskowski L., Laskowska M., Ostaszewski R., Skiba G., Franiak-Pietryga I. All that glitters is not silver – a new look at microbiological and medical applications of silver nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 2, art. 854. <https://doi.org/10.3390/ijms22020854>
46. Lara H. H., Garza-Trevino E. N., Ixtapan-Turrent L., Singh D. K. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. *Journal of Nanobiotechnology*, 2011, vol. 9, art. 30. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-9-30>
47. Morris D., Ansar M., Speshock J., Ivanciuc T., Qu Y., Casola A., Garofalo R. P. Antiviral and immunomodulatory activity of silver nanoparticles in experimental RSV infection. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 8, art. 732. <https://doi.org/10.3390/v11080732>
48. Han J., Chen L., Duan S. M., Yang Q. X., Yang M., Gao C., Zhang B. Y., He H., Dong X. P. Efficient and quick inactivation of SARS coronavirus and other microbes exposed to the surfaces of some metal catalysts. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2005, vol. 18, no. 3, pp. 176–180.
49. Jeremiah S. S., Miyakawa K., Morita T., Yamaoka Y., Ryo A. Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, vol. 533, no. 1, pp. 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.018>
50. Hati S., Bhattacharyya S. Impact of thiol-disulfide balance on the binding of Covid-19 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *ACS Omega*, 2020, vol. 5, no. 26, pp. 16292–16298. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02125>
51. Balagna C., Perero S., Percivalle E., Nepita E. V., Ferraris M. Virucidal effect against coronavirus SARS-CoV-2 of a silver nanocluster/silica composite sputtered coating. *Open Ceramics*, 2020, vol. 1, art. 100006. <https://doi.org/10.1016/j.oceram.2020.100006>
52. Zhang D., Ma X. I., Gu Y., Huang H., Zhang G. W. Green synthesis of metallic nanoparticles and their potential applications to treat cancer. *Frontiers in Chemistry*, 2020, vol. 8, art. 799. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00799>
53. Sinenok D. N., Birichevskaya L. L., Zinchenko A. I. Biochemical preparation of copper nanoparticles. *Sakharovskie chteniya 2017 goda: ekologicheskie problemy XXI veka: materialy 17-i mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Minsk, 18–19 maya 2017 goda)* [Sakharov Readings 2017: environmental problems of the 21st century: proceedings of the 17th International scientific conference (Minsk, May 18–19, 2017)]. Minsk, 2017, pp. 219–220 (in Russian).
54. Kruk T., Szczepanowicz K., Stefanska J., Socha R. P., Warszynski P. Synthesis and antimicrobial activity of monodisperse copper nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, vol. 128, pp. 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.02.009>

### Информация об авторах

*Зинченко Анатолий Иванович* – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zinch@mbio.bas-net.by

*Биричевская Лариса Леонидовна* – канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: l.birichevskaya@mbio.bas-net.by

*Казловский Илья Сергеевич* – магистр биол. наук, науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kazlouski.illia@gmail.com

*Булатовский Алексей Борисович* – магистр биол. наук, мл. науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.bulatovski@yandex.ru

### Information about the authors

*Anatoli I. Zinchenko* – Corresponding Member, D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zinch@mbio.bas-net.by

*Larisa L. Birichevskaya* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Senior Researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: l.birichevskaya@mbio.bas-net.by

*Illia S. Kazlouski* – Master of Biol. Sci., Researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kazlouski.illia@gmail.com

*Aleksei B. Bulatovski* – Master of Biol. Sci., Junior Researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.bulatovski@yandex.ru