

АНТИВИРУСНЫЕ ПЕПТИДЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРИРОДНООЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСНОЙ ПРИРОДЫ, АКТУАЛЬНЫХ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кацалуха В.В., Щелгачев В.В., Икаева М.Н., Степанов А.В., Попов С.В.

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный
институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации,
195043, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Проанализированы информационные материалы, касающиеся антивирусных пептидных препаратов и перспектив их применения при природно-очаговых опасных инфекциях вирусной природы, актуальных для Российской Федерации. К настоящему времени изучена активность антивирусных пептидов природного происхождения (пептиды защиты хозяина), их синтетических и рекомбинантных аналогов. Из группы пептидов защиты хозяина оценке подверглись лактоферрины (человеческий, бычий), дефензины (DEFA1B, HBD-3, RC-1), кателицидины (LL -37, протегрин -1, GF-17, ВМАР-18, mCRAMP, ModoCath5). Из ядов насекомых выделены и изучены мелиттин, цекропин, мастопаран, латарцин-1, Av-LCTX-An1a и др. Яды некоторых видов змей послужили источником таких эффективных ингибиторов вирусов, как кателицидины ZY13 и Hc-CATH, а также димерного пептида (p-BthTX-I)₂K. В кожных секретах амфибий выявлены активные антивирусные пептиды дермасептины, бревенины, магайнины. Изучены пептиды рыб, моллюсков, грибов, бактерий, растений (Tilaria hercsidin, Rom-1, плектазин, лантипептиды, Kalata B1). Выявлены пептиды, показавшие в экспериментальных условиях ингибирующую активность в отношении вирусов клещевого и японского энцефалитов, лихорадки Западного Нила, Крым-Конго геморрагической лихорадки, лихорадки денге, хантавирусов. К наиболее активным антивирусным пептидным препаратам относятся пептиды вирулицидного действия (мастопаран, Йодха, MP7-NH₂); блокаторы входа возбудителей в чувствительные

клетки хозяина (лактоферрины, пептиды DN59, WN53, WN83); ингибиторы неструктурных белков вирусов (An1a, DS-01, RC-1, плектазин, латарцин-1); стимуляторы факторов естественной резистентности организма (гепсидины, пептиды Smp76, rSmp76).

Ключевые слова: противовирусные пептиды; Крым-Конго геморрагическая лихорадка; желтая лихорадка; клещевой энцефалит; лихорадка денге; лихорадка Западного Нила; пептиды защиты хозяина; хантавирусная инфекция; японский энцефалит

Для корреспонденции: Щелгачев Владимир Викторович, Romalecs@mail.ru

ANTIVIRUS PEPTIDES AS PROMISING THERAPY AND PROPHYLAXIS OF FERAL HERD VIRAL INFECTIONS RELEVANT TO THE RUSSIAN FEDERATION

V.V. Kaczalukha, V.V. Shchelgachev, M.N. Ikaeva, A.V. Stepanov, S.V. Popov

FSBI «State scientific-research test Institute of military medicine»

of Defense Ministry of the Russian Federation,

195043, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Information materials on the search and development of antiviral peptides against pathogens of dangerous feral herd viral infections relevant to the Russian Federation, have been analysed. By now, the antiviral activity of naturally occurring peptides (host defence peptides, HDPs) and their synthetic or recombinant analogues has been studied. From group of HDPs, lactoferrins (human, bovine), defensins (DEFA1B, HBD-3, RC-1), and cathelicidins (LL-37, protegrin-1, GF-17, BMAP-18, mCRAMP, ModoCath5) were assessed. From insect venoms (bees, wasps, spiders, scorpions), the peptides mellitin, cecropin, mastoparan, Latacin (Ltc 1), Av-LCTX-An1a, and others were isolated and studied. Some snakes venoms were sources of such effective virus inhibitors as cathelicidins ZY13 and Hc-CATH, as well as dimeric peptide (p-BthTX-I)₂K. Active antiviral peptides dermaseptins, brevinins, magainins I,

II were detected in skin secretions. Fish, shellfish, fungi, bacteria, plant peptides (Tilapia hepcidin, Pom-1, plectazine, lantipeptides, Kalata B1) have been studied. There have been revealed the peptides which showed inhibitory activity towards tick-borne and Japanese encephalitis, West Nile fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever, Dengue fever viruses, and Hantaviruses, under experimental conditions. The most active antiviral peptides include virucidal ones (mastoparan, Yodha, MP7-NH₂); host cell entry blockers (lactoferrins, peptides DN59, WN53, WN83); non-structural viral proteins' inhibitors (An1a, DS-01, RC-1, plectazine, Ltc 1); organism natural resistance stimulators (hepcidins, peptides Smp76, rSmp76).

Key words: *antiviral peptides; Crimean-Congo hemorrhagic fever; Yellow fever; tick-borne encephalitis; dengue fever; West Nile fever; host defence peptides; hantavirus infection; Japanese encephalitis*

Введение. К актуальным природно-очаговым инфекциям вирусной природы применительно к Российской Федерации (РФ) относят лихорадку Западного Нила (ЛЗН), Крым-Конго геморрагическую лихорадку (ККГЛ), клещевой (КЭ) и японский (ЯЭ) энцефалиты, омскую геморрагическую лихорадку (ОГЛ), хантавирусную инфекцию и ряд других инфекций. Заболеваемость ЛЗН регистрируется преимущественно на территории Центрального, Южного и Северо-Кавказского федеральных округов РФ. Так, в 2022 г. зарегистрировано 33 случая заболевания населения ЛЗН в этих регионах, а в 2023 г. – 210. Заболеваемость ККГЛ отмечается в Ставропольском крае, Ростовской, Волгоградской областях, республиках Дагестан и Калмыкия. В 2021 г. выявлено 49 заболевших ККГЛ, в 2022 г. – 59, в 2023 г. – 26. По КЭ эпидемиологическая ситуация в стране является неблагоприятной. Эндемичными являются 48 субъектов РФ, на территории которых проживают 66 млн. человек. Среднегодовой показатель заболеваемости КЭ в РФ за период 2014–2023 гг. составил 1,19 на 100 тыс. населения. Хантавирусная инфекция (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; хантавирусный

пульмональный синдром) в РФ является наиболее распространенной природно-очаговой инфекцией вирусной природы. Так, за последние 10 лет зарегистрировано 72176 случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), в том числе в 2023 г. – 5093. Природные очаги ЯЭ и ОГЛ ограничены небольшими ареалами: в первом случае территориями на Приханкайской низменности в Хасанском районе южного Приморья, ОГЛ – в нескольких областях Сибири и Казахстана. В настоящее время эпидемическая активность этих очагов низкая. Лихорадка денге не является эндемичной для России, но в последние годы в связи с увеличением интенсивности туризма участились случаи ее завоза в Россию (до несколько десятков в год) [1-6].

Профилактика и лечение вышеупомянутых инфекций представляют проблему для здравоохранения как ввиду отсутствия вакцин (против денге, ГЛПС, ЛЗН, ККГЛ), так и препаратов для этиотропной терапии. Рекомендуемый лицензированный противовирусный препарат рибавирин действует лишь в начальном периоде заболеваний и обладает существенными побочными эффектами, кроме того, к нему формируется лекарственная устойчивость. Разработка новых эффективных лечебно-профилактических стратегий в последнее время проводится в самых различных направлениях. Так, можно отметить исследования по оценке эффективности уже известных коммерческих лекарственных препаратов по новым показаниям [7], поиск путей повышения биодоступности лекарственных препаратов [8], применение липосомальных форм препаратов [9], использование токсинов ядовитых животных в качестве сырья для получения лекарств [10] и др. Одним из этих перспективных подходов в последние годы, особенно с начала XXI века, является поиск противовирусных препаратов среди низкомолекулярных пептидов [11-14].

Основным источником антивирусных пептидов (АВП) до настоящего времени служат пептиды защиты хозяина (host defense peptides – HDP), которые являются важнейшими факторами врожденного иммунитета живых организмов (человека, животных, растений, микроорганизмов). Многие HDP используют в качестве матриц для создания их синтетических или рекомбинантных аналогов,

более эффективных, чем прототипы и/или менее реактогенных. К положительным свойствам АВП относится высокая активность, быстрота действия на патоген; широкий спектр антимикробной активности; они практически не индуцируют формирование резистентности и могут напрямую убивать микроорганизмы либо замедлять их накопление; некоторые пептиды стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [12, 13, 15, 16].

По структуре АВП – это небольшие (до 100 остатков аминокислот), положительно заряженные амфипатические молекулы. В настоящее время в базах данных зарегистрировано несколько сотен АВП [14-16].

Целью работы явилось теоретическое обоснование возможности применения существующих к настоящему времени АВП в качестве средств медикаментозной профилактики и лечения природно-очаговых вирусных инфекций, актуальных для РФ: ЛЗН, ККГЛ, КЭ, ЯЭ, ОГЛ, ГЛПС, лихорадки денге.

Материалы и методы исследования.

Теоретическое обоснование возможности применения существующих к настоящему времени АВП в отношении возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций, актуальных для РФ, проведено с учетом анализа доступных информационных источников, поиск которых осуществлен по электронным базам данных Google Scholar, PubMed, eLibrary, PubMedCentral с использованием вышеуказанных ключевых слов за период с 2005-2024 гг. В целях объективизации результатов анализа информационных материалов использованы методы экспертных оценок и обобщения данных.

Результаты и обсуждение

Источники и экспериментальные образцы АВП. В результате анализа данных доступных информационных источников и их экспертизы установлено, что ингибирующей активностью в отношении рассматриваемых в данной работе возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций (ЛЗН, ККГЛ, КЭ, ЯЭ, ОГЛ, ГЛПС, лихорадки денге) обладают АВП из семейства катионных пептидов, полученные от млекопитающих – дефензины и кателицидины.

Дефензины продуцируются в основном нейтрофилами, клетками Панета тонкого кишечника, кератиноцитами кожи. Дефензин альфа 1В (DEFA1B), катионный пептид, состоящий из 29-35 аминокислот, ингибирует репликацию вируса Зика [17]. Изучается эффективность дефензина лактоферрина, представляющего собой железосвязывающий гликопротеин в человеческом грудном молоке. Кроме человека, лактоферрин присутствует в организме других видов млекопитающих, например, у коров. В опытах *in vivo* и *in vitro* бычий лактоферрин подавлял репродукцию вирусов денге, Чикунгунья, ЯЭ, Зика, блокируя их прикрепление к клеточным мембранам и снижая, таким образом, возможность их проникновения в клетки-мишени [11, 18, 19].

Кателицидины содержатся в нейтрофилах, лимфоцитах, НК-клетках, кератиноцитах, грудном молоке, активируются при воспалительной реакции. Высокую противовирусную активность проявляет кателицидин человека LL-37 и полученный из лейкоцитов свиней кателицидин протегрин-1. Из бычьих нейтрофилов выделен индолицидин – пептид из 13 аминокислот с высоким содержанием триптофана. Кроме естественных дефензинов и кателицидинов млекопитающих, получено несколько их синтетических и рекомбинантных аналогов [20-22].

Источником многих биологически активных веществ являются актинобактерии. Высокой биологической активностью отличаются лантипептиды, боттомицины, линейные азол-содержащие пептиды, тиопептиды, лассо-пептиды, линаридины. Например, лантипептид дурамицин подавляет инфекцию, вызванную вирусами денге, ЛЗН, Эбола [23].

Активные АВП получены из рыб и моллюсков. К ним отнесены клаванины (А, В, АК) из морского беспозвоночного *Styela clava*, циклические депсипептиды (мирабакиды Е, F, G, H) из морской губки *Stelletta clavosa*, пептид Ра-МАР 1 из рыбы *Pleunorectus americanus* [24, 25, 26]. Большое число АВП получено от амфибий: магаинины 1 и 2 из лягушки *Xenopus laevis*, темпорин В – из лягушек *Rana temporaria*. Лягушки рода *Phyllomedusa* явились источником целого семейства АВП – дермасептинов (пептиды S3, S4, S4M4K). Высоко активный

АВП – пептид HS-1 – получен из кожи бесхвостой лягушки *Hypsiboas semilineatus*. Вирулицидную активность проявил пептид урумин, полученный из индийской лягушки *Hydrophylax bahuvistara* [27-29].

Ингибируют вирусные инфекции некоторые пептиды, выделенные из членистоногих. К ним относится цекропин А из бабочки *Hyalophora cecropia*. Антивирусными свойствами обладает мелиттин из пчелиного яда. Из ядов осы и шершня выделен α -спиральный пептид мастопаран. Пептиды мастопаран 7, MP7-NH₂ в бесклеточной системе *in vitro* инактивировали оболочечные вирусы ЛЗН, ЖЛ, денге и др. Пептид из яда паука латарцин-1 продемонстрировал ингибирующую активность в отношении вируса денге-2. Установлено, что яд азиатского лесного скорпиона содержит пептиды Hp1090, Hp1239 и Hp1036, подавляющие репликацию вируса гепатита С. На основе пептида яда плавающего скорпиона был синтезирован его аналог, мукропорин-M1, блокировавший репликацию вирусов кори, гриппа H₅N₁ и SARS-CoV. Пептид Bmkn1 из яда скорпиона послужил матрицей для синтеза пептида Kn2-7, активного против ВИЧ-1. Пептид Eva1418 из скорпиона и его дериват Eva1418-FH5 подавляли вирус герпеса простого ВПГ-1. Пептиды аллоферон 1 и 2 из гемолимфы мясной мухи (*Calliphora vicina*) ингибировали вирус гриппа H₅N₁ [13, 30, 31].

Еще одной группой АВП являются циклотиды, которые имеют циклический каркас и три дисульфидных связи, образующих жесткую структуру; они обладают повышенной устойчивостью к протеазам сыворотки крови. Циклотиды характеризуются антимикробной (в том числе антивирусной), противогельминтной, нематоцидной и инсектицидной активностью. Представителем АВП этой группы является пептид калата В1 из листьев африканского растения *Oldenlandia affinis*. Недавно выделены активные АВП из растения *Acacia catechu* и моллюсков семейства *Conidae*, подавляющие вирусы денге [25, 32].

Активные АВП получены из ядов змей *Bungarus fasciatus* (пептид ZY13, аналог Cathelicidin-BF-30), морской змеи *Hydrophis cyanocinctus* (кателицидин

Нс-САН), змеи *Bothrops jararacussu* (димерный пептид (p-BthTX-I)₂K.). В опытах *in vitro* и *in vivo* эти АВП обладали профилактическим и терапевтическим действием, имели низкую цитотоксичность. Препараты нарушают этапы прикрепления и интернализации, ингибируют репликативный цикл вирусов [31, 33].

Многие АВП получены путем синтеза, они могут блокировать активные центры вирусных белков, либо, будучи имитаторами определенных доменов вирусных белков, выступать в качестве ингибиторов проникновения и слияния оболочек вируса и клетки-хозяина. Так, были получены синтетические пептиды-имитаторы отдельных фрагментов белка Е флавивирусов: пептид WN83 – имитатор домена IIb Е вируса ЛЗН; пептид DN59 – имитатор стволового домена белка Е вируса денге-2 [34-36].

Изучена большая группа АВП, угнетающих ферментативный комплекс NS2B-NS3pro и другие неструктурные белки оболочечных вирусов (NS1, NS5), образующихся после внедрения вирусов внутрь клетки-хозяина. Ингибирование их вызывает торможение процессинга полипротеинов, что, в конечном счете, приводит к гибели вируса [37-40].

В целом, представленный перечень изученных АВП свидетельствует о достаточно интенсивных научных исследованиях по поиску эффективных противовирусных препаратов пептидной природы. К АВП предъявляются такие же требования, как и к другим противовирусным препаратам – они должны нарушать хотя бы один из этапов жизненного цикла вируса, а их основными мишенями являются рецепторы клеток-хозяев, вирусные структурные и неструктурные белки [19, 28, 39].

В процессе изучения противовирусных свойств АВП естественного происхождения выявились не только их положительные, но и отрицательные свойства. В частности, у многих из них низкая термостабильность, они быстро распадаются при пероральном приеме, неустойчивы к пептидазам сыворотки крови, NaCl, могут вызывать гемолиз, могут обладать цитотоксичностью, низкой биодоступностью, обладают иммуногенными свойствами. Предполагается, что

эти недостатки могут быть устранены в синтетических (рекомбинантных) аналогах естественных АВП [11, 14, 19].

Ниже представлена краткая характеристика наиболее эффективных АВП против возбудителей природноочаговых инфекций, актуальных для РФ. Оценка препаратов проведена методами биоинформатики, а также в опытах *in vitro* на культурах клеток и *in vivo* на лабораторных животных.

Доклиническая оценка эффективности АВП при лихорадке денге.

Выявлено большое число работ по оценке активности АВП в отношении вируса денге, что, вероятно, объясняется исключительно высокой заболеваемостью этой инфекцией в странах Юго-Восточной Азии, Южной Америки, Африки: за период с 2000-2019 г.г. Всемирная организация здравоохранения зафиксировала десятикратный рост численности регистрируемых случаев в мире – с 500 000 до 5,2 миллиона. В 2023 году во всем мире было зарегистрировано примерно 6,5 миллионов случаев заболевания лихорадкой денге, в том числе 7300 - с летальным исходом. По оценкам, в этот год риску заражения подвергались около четырех миллиардов человек. Это заболевание является эндемичным более чем в 100 странах мира. В то же время, эффективные коммерческие иммунобиологические препараты (ИБП) до настоящего времени отсутствуют [41, 42].

Значительная часть исследований по поиску и разработке АВП против лихорадки денге посвящена изучению соединений, подавляющих начальные этапы жизненного цикла одноименного вируса. Положительный эффект установлен для синтетических пептидов, нарушающих функцию гликопротеина Е вируса денге, ответственного за его проникновение в клетки хозяина: пептиды DN59, DV2⁴¹⁹⁻⁴⁴⁷, DS03/DS04, DS27/DS28, DS36, P4, P7, DET4, DN57 opt, 1OAN1, gg-ww и др. Эти пептиды соответствуют различным доменам белка Е вируса денге. На модели клеточной линии LLC-MK2 пептид DN59 блокировал вход вирусов денге-2 и ЛЗН в клетки при ингибирующей концентрации (IC_{50}) 10 μ M. При более высоких концентрациях этот пептид подавлял репродукцию других флавивирусов – КЭ, ЯЭ, ЖЛ. DN59 был малотоксичен, цитотоксичность не

проявлял в концентрациях ≤ 100 мг/мл. АВП Р4, Р7, DET4, полученные на основе других доменов белка Е, ингибировали интернализацию вируса денге-2 путем взаимодействия с рецептором интегрин $\beta 3$ клеток сосудистого эндотелия. На культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC, инфицированной вирусом денге-2 (штамм Tr1751) и денге-1 (штамм Hawaii), установлено, что Р4 и Р7 блокировали этап проникновения вируса денге-2. Пептид DET4 угнетал репликацию вируса DENV-2 на 85 % при концентрации 500 μ М. Пептид DV2⁴¹⁹⁻⁴⁴⁷ обладал высоким ингибирующим эффектом на все серотипы вируса денге [35, 36, 43, 44].

Подавление этапа слияния мембраны вируса денге и эндосомальной мембраны клетки хозяина при низких значениях рН выявлено при изучении противовирусной активности АВП яда скорпиона. Полученный рекомбинантный пептид rEv37, аналог пептида Ev37 из яда скорпиона *Euscorpiops validus*, был активен в отношении не только вирусов группы денге, но и вирусов Зика и гепатита С при концентрациях 1; 2,5; 10 μ М, соответственно [28, 33].

Противовирусное действие на вирусы денге оказывал катионный пептид MP7-NH₂, синтетический аналог пептида мастопарана 7 из яда осы, вызывая повреждение структуры вириона. Установлено, что MP7-NH₂ более чем на 99 % инактивировал вирус денге-4 (химерный штамм WNV/DENV Type 4 Delta 30), а также вирус ЖЛ, штамм 17D – на 99,5 % [45].

В опытах *in vitro* на клетках Vero E6 изучено действие пептида кателицидина LL-37 на вирус денге-2 (индийский штамм 803347). Предварительная обработка вируса пептидом в концентрации 10-15 μ М достоверно снижала его инфекционность на 2-3 логарифма. Применение этого кателицидина после инфицирования клеток к положительному результату не привело. Защитный эффект выявлен в опытах с кателицидином протегрин-1 (PG-1) и рекомбинантным пептидом ретроциклин-1 (RC-1). Их противовирусный эффект многогранен – он связан с прямым вирулицидным действием, подавлением активности протеазы NS2B/NS3 вируса денге и активацией иммунной системы хозяина [20, 21, 46].

В опытах *in vitro* бычий лактоферрин (БЛФ) ингибировал инфицирование клеток Vero всеми четырьмя серотипами вируса денге. Авторы исследования полагают, что механизм вирусингибирующего действия БЛФ заключался в подавлении взаимодействия вируса с рецепторами дендритных клеток HS, DC-SIGN, LDLR. Ингибирующий эффект БЛФ подтвердился в опытах *in vivo* на однодневных мышах линии BALB/с, инфицированных вирусом денге-2, штамм 16681, в дозе 25 LD₅₀ [41].

На модели вируса денге выявлена ингибирующая активность синтетического пептида HS-1, аналога пептида из кожи бесхвостой древесной лягушки *H. semilineatus*. Этот пептид полностью подавлял репродукцию вирусов денге-2 (штамм Новая Гвинея) и денге-3 (штамм Н-87) в клетках Vero. Противовирусное действие HS-1 подтверждено в опытах на мышах-сосунках BALB/с: у животных опытных групп, получавших пептид, выживаемость достигала 80 % при 100 % гибели в контроле [47].

Вирулицидный эффект на вирус денге оказывали АВП из растений *Thunbergia laurifolia* Lindl и *Acacia catechu*, а также их синтетические аналоги (пептиды Pep-RTYM и Pep-WAYF) в опытах на гепатоцитах линии Huh7, зараженных вирусом денге-2. Такой же механизм противовирусного действия установлен при изучении пептидов Йодха (Yodha) и лабиринтопептина A1 (Labyrinthopeptin A1, Laby A1). Пептид Йодха в концентрации 50 мМ ингибировал штаммы вирусов денге-1, -2, -4, в концентрации 160 мМ – вируса денге-3. Лабиринтопептин A1 оценивали в опытах на первичных культурах клеток (MDDC, PBMC) и перевиваемых клеточных линиях (Vero, A549, Jeg-3, C6/36, ВНК-21, U87, Huh-7), обладающих рецепторами к вирусам денге и Зика. Препарат угнетал репродукцию испытанных штаммов вирусов в микромолярных концентрациях [27, 32, 48].

Большое число работ посвящено АВП, нарушающим процесс репродукции вируса денге внутри клеток-хозяев. Ряд таких препаратов было синтезировано на основе структурных белков prM/M и C (пептиды MLN40, pep14-23). Они ингибировали все четыре серотипа вируса при концентрации IC₅₀ 24-31 мМ [19,

36]. Получены АВП, угнетающие активность неструктурных вирусных белков (фуриновая протеаза NS2B-NS3pro, NS1, NS5), нарушая, таким образом, процессы репродукции и созревания вирусов внутри клеток хозяина. Очень высокой ингибирующей активностью обладали синтетические трипептид-1 (benzoyl-n-Lys-Arg-Arg-H) и трипептид-2 (phenylacetyl-Lys-Arg-Arg-H) с IC_{50} 9,5 μ M и 6,7 μ M. Протеазу вируса денге ингибировал АВП аprotинин и его циклические производные. Они обладали сильным аффинитетом к протеазе, улучшенной фармакокинетикой (быстрее всасывались в кишечнике, преодолевали гематоэнцефалический барьер и оставались активными в центральной нервной системе), были более стойкими к разрушению ферментами. На основе протеазы NS2B-NS3pro синтезированы гексапептиды, которые *in silico* также показали сильное ингибирующее действие на протеазу. Антивирусным действием на вирус денге обладали циклические пептиды СТWYC и CYEFC, которые подавляли активность неструктурного белка NS5. Особое значение для поиска противовирусных средств, как установлено в последнее время, имеют ферменты РНК-полимераза и метилтрансфераза, которые занимают С- и N-сайты белка NS5. Методом молекулярного докинга выявлены пептиды tyr123-Prepro Endothelin и urotensin II, которые угнетали метилтрансферазу вируса денге [28, 38-40].

Активность протеазы NS2B-NS3pro вируса денге заметно снижали также АВП природного происхождения, в частности, рекомбинантный аналог пептида плектазина из яда гриба *Pseudoplectania nigrella*, который угнетал репродукцию вируса денге-2 на 40-60 %. Такой же эффект выявлен у пептидов из бобов мунг (mung beans), латарцина (Ltc 1) из яда паука *Lachesana tarabaeve*, денфезин-подобного пептида An1a из яда паука *Alopecosa nagpag*. Вероятным ингибитором протеазы вируса денге считаются выделенные из секретов кожных желез лягушек пептиды из группы дермасептинов (DS) и циклические пептиды из группы конотоксинов, продуцируемые брюхоногими моллюсками семейства *Conidae*, циклопептиды растительного происхождения (калата В1 и др.) [25, 44]. Наиболее перспективными ингибиторами протеазы естественного

происхождения, которые могут стать лекарственными препаратами в будущем, считают катионные пептиды *protegrin-1* и *retrocyclin-1*. Они обладают очень широким спектром действия, высоким аффинитетом к протеазе, подавляют репликацию вируса денге в культуре клеток при низких концентрациях (IC_{50} 11,7 μ M) [13].

Установлено, что АВП могут подавлять лихорадку денге, воздействуя не на возбудитель, а на макроорганизм. Такими оказались пептид *Smp76*, выделенный из яда скорпиона *Scorpio maurus palmatus*, и его рекомбинантный аналог – *rSmp76*. Последний эффективно ингибировал инфекцию вирусами денге и Зика в культурах клеток A549, Huh7, Vero, THP-1. Авторы исследования предполагали, что пептид *rSmp76* действовал на вирус на постинфекционной стадии его жизненного цикла, стимулируя биосинтез интерферона (IFN-b) [30].

Представленные данные свидетельствуют о проведении интенсивных исследований по поиску эффективных АВП – ингибиторов вируса денге. Изучаются пептиды природного происхождения (пептиды защиты хозяина), их синтетические и рекомбинантные аналоги, совершенно новые соединения, созданные с помощью алгоритма биоинформатики. В основном проводятся скрининговые исследования, чаще всего применяя методы *in silico* (молекулярный докинг, молекулярная динамика); реже – методы *in vitro* на различных культурах клеток и *in vivo* на лабораторных животных (мышях). Проводится поиск пептидов, предотвращающих вход вирусов денге (мишени – сайты белка E) и этапы репродукции и сборки частиц внутри клетки (мишени – репликационные белки NS2B-NS3pro, NS1, NS3, NS5). Наиболее активными ингибиторами инфекции денге из этих групп и сравнительно малотоксичными являются трипептиды, гексапептиды, пептид DN59, кателицидины протегрин-1, ретроциклин-1. Более детальное изучение эффективности, токсичности, фармакокинетических свойств позволит сузить круг кандидатов этих пептидов на применение в практике. Появление сообщений о высокой эффективности соединений, подавляющих ферментативную активность NS2B-NS3pro и NS5, т.е. протеазы и метилтрансферазы, в отношении вирусов SARS-CoV-2 и SARS-CoV

вызывает уверенность в возможности разработки подобных препаратов и в отношении вирусов группы денге [12, 39, 40].

Доклиническая оценка эффективности АВП при лихорадке Западного Нила. Установлено ингибирующее действие на вирус Западного Нила (ВЗН) пептида MP7-NH₂, синтетического аналога мастопарана. Штамм NY99 выращивали на клетках Vero, пептид применяли в концентрации 50 μ M. Методом бляшек показано, что в этих условиях накопление ВЗН снижалось более чем на 99 %. Механизм действия пептида MP7-NH₂ заключался в повреждении структуры вириона при концентрациях 10-50 μ M [45].

В группе пептидных ингибиторов протеаз на модели ВЗН исследованы пептидил-альдегидные, агматин-пептидные, металлопептидные соединения. Из 28 тетрапептидных альдегидов с различными аминокислотными последовательностями при молекулярном докинге наиболее высокую ингибирующую активность в отношении протеазы ВЗН NS2B-NS3pro проявил пептид Bz-Ala-Lys-Arg-Arg-CHO (IC₅₀ 0,7 μ M.). Производные трипептидов (Lys-Lys-Arg), содержащие альдегидную группу в С-концевой области, при концентрации 10 μ M ингибировали протеазу на 89 %. Наиболее активным оказался пептид фенацетил-Lys-Lys-Arg-CHO. В концентрациях 0,1-200 μ M на клетках Vero, инфицированных ВЗН, штамм Kunjin, отмечено существенное подавление репродукции ВЗН, IC₅₀ пептида составил 1,6 μ M. Активные ингибиторы протеазы ВЗН NS2B-NS3pro выявлены среди агматин-пептидных и металлопептидных соединений. Эти пептидомиметики взаимодействовали с активным центром протеазы, конкурируя с ее природным субстратом. Авторы полагают, что наиболее перспективным ингибитором NS2B-NS3pro ВЗН является пептид фенацетил-Lys-Lys-Arg-CHO с IC₅₀ 0,051 μ M [38].

Изучено действие на ВЗН рекомбинантных пептидов, аналогов человеческого кателицидина LL-37 и β -дефензина человека (hBD-3). Опыты *in vitro* проведены на модели инфекции ВЗН кератиноцитов человека. Культуры первичных кератиноцитов человека инкубировали в течение 1 ч с пептидами в конечных концентрациях 1 и 10 мкг/мл. Установлено, что кателицидин LL-37

оказывал прямое инактивирующее действие на ВЗН, вызывая снижение урожая вируса. Кроме того, LL-37 может активировать иммунный ответ, усиливая хемотаксис иммунных клеток. Человеческий hBD-3 прямым действием на вирус не обладал, но, как и LL-37, обладал иммуномодулирующим действием. Изучено также влияние на ВЗН опоссума синтетического аналога кателицидина. В предварительных экспериментах была установлена высокая антимикробная активность кателицидинов серого короткохвостого опоссума (ModoCath-1–19) против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Достоинством этих пептидов явилась их невысокая цитотоксичность, устойчивость к пептидазам крови, NaCl и pH. В опытах на первичных кератиноцитах человека, инфицированных клиническим штаммом ВЗН, кателицин ModoCath-5 уменьшал репродукцию вируса примерно в 500 раз. Механизм антивирусного действия пептидов опоссума установить не удалось, но доказано, что эти препараты не обладали прямым вирулицидным действием. Авторы полагают, что препараты группы кателицидинов (LL-37, protegrin-1, SMAP-29, BMAP-27, temporin лягушек), имеют хорошие перспективы для создания на их основе АВП широкого спектра действия [21].

Выраженное ингибирующее действие на ВЗН проявили синтетические пептиды DN59, WN53, WN83, воздействующие на слитые белки класса II гликопротеина оболочки Е ВЗН и блокирующие его (вируса) проникновение в клетки хозяина. Оценку пептидов проводили на клетках LLC-MK2. Критерием активности препаратов служил уровень ингибиции бляшкообразования. Пептид DN59 подавлял бляшкообразование ВЗН, штамм Египет 101, на 99 % даже при концентрациях ниже 25 мМ. Сильная ингибирующая активность выявлена у пептидов WN53 и WN83, аналогов перекрывающихся областей доменов I/II белка Е: они подавляли бляшкообразование на $56,0 \pm 3,0$ % при концентрации 99 мМ и на $70,0 \pm 3,0$ % – при 128 мМ. Токсичность изученных пептидов была низкой, они не проявили признаков клеточной токсичности в дозах до 100 мкг/мл. Пептиды, соответствующие домену DIII оболочки Е, угнетали адсорбцию ВЗН на рецепторах и их проникновение в клетки Vero на 60 % [19].

На модели вирусоподобных частиц ЛЗН (VLP WNV) оценена противовирусная активность пептида дурамицина из класса лантипептидов. Опыты проведены на клетках линий 293Т и hTIM1-293Т, экспрессирующих рецептор hTIM1. Учитывая, что дурамицин в высоких концентрациях был токсичен, в опытах применяли его нетоксичное производное – биотин-дурамицин. Вирусоподобные частицы (VLP WNV) предварительно инкубировали с различными концентрациями пептида, после чего использовали для инфицирования клеток. Установлено, что дурамицин ингибировал инфекцию ВЗН в концентрации, равной 1 μM , полностью блокируя проникновение возбудителя в клетки обеих линий [49].

Как можно заметить из приведенных источников, практически все прошедшие оценку в этих работах пептиды прошли проверку в экспериментах на культурах клеток, инфицированных ВЗН, что приближает выбор кандидата на дальнейшее доклиническое исследование. Такими кандидатами можно считать ингибитор протеазы ВЗН пептид фенацетил-Lys-Lys-Arg-СНО и представитель кателицидинов, например, LL-37, обладающий прямым вирулицидным эффектом и стимулирующим факторы иммунитета хозяина.

Доклиническая оценка эффективности АВП при японском энцефалите. Известно, что внедрение вируса ЯЭ (ВЯЭ) в клетку-хозяина осуществляется через такие рецепторы, как гепарансульфат (HS) и липопротеины низкой плотности (LDLR). Соединения, препятствующие связыванию вируса с этими рецепторами, должны подавлять инфекцию ВЯЭ. Поэтому при поиске пептидных ингибиторов ВЯЭ внимание исследователей было обращено на препараты человеческого и бычьего лактоферрина, обладающих этими свойствами. Эти предположения оправдались при оценке этих препаратов в опытах на клетках линии ВНК-21: лактоферрины были эффективны в концентрации 200 мкг/мл при использовании в профилактической схеме [11].

Оценена активность в отношении ВЯЭ АВП из рыбы тилапии – гепсидинов TH1-5, TH2-2 и TH2-3. Эти пептиды по аминокислотному составу близки с

гепсидином человека. Установлено, что гепсидины TH1-5 и TH2-3 снижали репродукцию вируса в клетках ВНК-21 и повышали выживаемость инфицированных мышей линии СЗН/HeN, которым одновременно вводили пептиды и ВЯЭ (штамм Beijing-1). Гепсидин TH1-5 повышал также резистентность организма, стимулируя синтез специфических нейтрализующих антител [50].

D-K Yang et al. (2022) провели поиск АВП, которые можно было бы применить для лечения сельскохозяйственных животных (лошадей, свиней), больных ЯЭ. Используя стандартный метод твердофазного синтеза, авторы получили шесть пептидов из 18 аминокислотных остатков. Один из них, пептид 1b-4/21-C12, обладал наиболее сильной ингибирующей активностью. В опытах *in vitro* на клетках линии Vero, инфицированных ВЯЭ, штамм JEV KV1899, установлено, что IC₅₀ этого соединения составила 0,78 μ M. Активность пептида была оценена в опытах на трехнедельных мышах, зараженных внутрибрюшинно вирулентным штаммом JEV Nakayama, в дозе 10 LD₅₀. Для лечения мышам пептид вводили внутрибрюшинно в дозах 5 и 2 мг/кг через 24 и 48 ч после инфицирования. Выживаемость животных была равной 32 и 16 % соответственно по сравнению с 0 % в контроле. При внутримозговом заражении защитный эффект пептида в тех же дозах не выявлен. Авторы полагают, что данный пептид может послужить основой для создания лекарственного препарата для лечения животных от ЯЭ [51].

Методом фагового дисплея идентифицировано пять АВП (P1, P2, P3, P4 и P5), аналогов ряда доменов белка E ВЯЭ, подавлявших репродукцию этого вируса *in vitro* и *in vivo*. Пептид P1 снижал урожай вируса (штаммы AT31 и SA14) в клетках ВНК-21 на 50 % в концентрации 35,9 μ M, а пептид P5 – в концентрации 3,9 nM. В опытах на мышах линии C57BL/6 оба пептида повышали выживаемость инфицированных животных, снижали вирусную нагрузку в крови и мозге; у животных уменьшались гистопатологические изменения в клетках головного мозга. Относительно механизма противовирусного действия этих пептидов P1 авторы полагают, что они либо ингибировали слияние мембран ВЯЭ

и клетки-хозяина или вызывали повреждение вирусной оболочки, что приводило к высвобождению вирусной РНК и гибели вируса. Также получены рекомбинантные пептиды, аналоги домена E DIII ВЯЭ, которые блокировали проникновение возбудителя в клетки ВНК-21 и обеспечивали защиту инфицированных мышей. Изучаются также пептидные ингибиторы неструктурных белков NS3 и NS5 вируса ЯЭ [52-54].

Подводя итог приведенным результатам, следует отметить, что ЯЭ представляет проблему для медицины и сельского хозяйства, им болеют люди и домашние животные. ВЯЭ вызывает острый энцефалит у людей и лошадей, а также репродуктивные нарушения у свиноматок. Ежегодно в Азии регистрируется более 60 000 случаев заражения человека ВЯЭ, около 30 % тяжелых больных умирают. Специфического лечения ЯЭ у людей и животных не существует [51]. В качестве противовирусных препаратов при ЯЭ были исследованы производные β -тиосемикарбазона, рибавирин, специфические антитела и аптамеры РНК и ряд других соединений [55], однако эффективного и безопасного препарата до сих пор обнаружить не удалось. Проведенные исследования по поиску пептидных ингибиторов ВЯЭ показали перспективность этого направления. Обнаружены пептиды-ингибиторы ВЯЭ природного происхождения (лактоферрины, гепсидины) и синтетические пептиды с высоким коэффициентами ингибирования, подавлявших репродукцию ВЯЭ в культурах клеток и в опытах на мышах. Перспективными средствами лечения ЯЭ у людей могут стать ингибиторы функций белка E, протеазы и метилтрансферазы [51, 53].

Доклиническая оценка эффективности АВП при хантавирусной инфекции. Хантавирусы вызывают тяжелые заболевания человека (ГЛПС, хантавирусный пульмональный синдром), к которым нет лицензированных терапевтических средств. В тяжелых случаях применение рибавирина и других патогенетических средств не всегда помогает, летальность может достигать 50 %. Широкий поиск пептидных ингибиторов хантавирусов пока не проводился. Выявлены две работы, в которых оценивалась эффективность лактоферрина [11]. Показано, что лактоферрин (ЛФ) в опытах *in vitro* на клетках

Vero при дозе 39 мкг/мл снижал уровень цитопатогенного действия хантавируса при назначении до инфицирования клеток. Еще более эффективным оказалось комбинированное применение ЛФ и рибавирина: предварительная обработка клеток ЛФ в дозе 400 мкг/мл и рибавирином в дозе 100 мкг/мл – после инфицирования клеток – сопровождалась полным отсутствием цитопатогенного действия. Положительный противовирусный эффект ЛФ против хантавируса получен и в опытах *in vivo*: профилактическое назначение ЛФ в дозе 160 мг/кг новорожденным мышам, инфицированным хантавирусом, способствовало повышению уровня выживаемости до 70 % по сравнению с контролем. Учитывая высокий уровень заболеваемости ГЛПС в РФ и крайнюю необходимость в этиотропном лечении этой инфекции, безусловно, целесообразно проводить поиск пептидных ингибиторов и в отношении хантавирусов.

Доклиническая оценка эффективности АВП при Крым-Конго геморрагической лихорадке. Вирус ККГЛ обладает двумя структурными белками гликопротеинами GN и GC, необходимых для входа вируса в клетку-хозяина. С помощью методов биоинформатики M.C. Mears et al. (2022) на основе гликопротеина GC синтезировали несколько пептидов (Seq1, Seq2, Seq3, Seq4), часть из которых конъюгировали с полиэтиленгликолем, холестерином или токоферолом. Предполагалось, что присоединение липидов к пептидам будет облегчать вход вируса в клетки-мишени. Опыты *in vitro* проведены на культурах клеток линий ВНК-21, SW-13, Нuh-7, которых заражали либо псевдотипированным рекомбинантным вирусом везикулярного стоматита (rVSV), экспрессирующим поверхностный гликопротеин вируса ККГЛ (GrVSV-SSHFV-GPC), либо патогенными вирусами ККГЛ. Культуры клеток, а также вирусы обрабатывали пептидами в концентрации 10 мМ. Клетки контактировали с пептидами в течение 1,5 ч перед их заражением, а взвесь вирусов в определенной концентрации инкубировали с каждым пептидом в течение 1 ч до их использования в качестве инокулята. Установлено, что целый ряд синтезированных липопептидов (Seq2-N-Chol24, Seq2-C-Toc24, Seq2-C-Toc4, Seq4-N-Chol4, Seq4-C-Chol4 и Seq4-C-Chol24) обладали ингибирующим

действием в отношении псевдотипированного вируса, подавляя его репликацию на 70 % и выше. В отношении вируса ККГЛ дикого типа, штамм IbAr10200, эффективными оказались три липопептида: пептид Seq2-N-Chol24 подавлял бляшкообразование на 89 %; пептид Seq2-C-Toc4 – на 95 %; пептид Seq4-C-Chol4 – на 98 %. Концентрации пептидов, вызывавшие 50 % ингибицию репликации вируса ККГЛ, находились в пределах 6,4 - 15,7 μM [56]. Эти данные свидетельствуют о принципиальной возможности разработки ингибиторов вируса ККГЛ пептидной природы, а отсутствие эффективных этиотропных препаратов для лечения ККГЛ, кроме рибавирина, подтверждает и необходимость в таких работах.

Доклиническая оценка эффективности АВП при клещевом энцефалите. При изучении противовирусного действия синтетического пептида DN59 в отношении вирусов денге и Западного Нила, Y.M. Hrobowski et al. (2005) предсказали возможную активность его также против вируса КЭ. При экспериментальной проверке *in vitro* эта гипотеза подтвердилась. Установлено, что пептид DN59 подавлял инфекцию, вызванную вирусами европейского и дальневосточного подтипов. Клетки линии LLC-MK2 инфицировали штаммами Нурп или Sofjin в дозе 200 БОЕ. До заражения клеточный монослой инкубировали с пептидом в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем инокулят наносили на клеточный монослой, инфицированные клетки продолжали инкубировать при 37 °C с 5 % CO₂ в течение 3 сут, после чего выявляли очаги поражения (фокусообразующие единицы, FFU). Установлено, что пептид подавлял репликацию обоих штаммов с IC₅₀ примерно 35-40 μM . Подавление инфекции КЭ пептидом DN59 происходило путем прямого контакта с вирионами и повреждения оболочки вируса [43].

D. Akaberi et al. (2021) оценили влияние ингибитора протеазы NS2B-NS3 трипептида 86 на репродукцию вируса КЭ. Ранее было установлено, что этот пептид снижал активность протеаз вирусов денге, Западного Нила и Зика. В настоящем исследовании авторы *in silico* методами молекулярного докинга и молекулярной динамики спрогнозировали возможную активность трипептида 86

и в отношении протеазы вируса КЭ европейского подтипа. Это предсказание подтверждено в опытах *in vitro*: трипептид ингибировал рекомбинантную протеазу вируса КЭ с IC_{50} , равной 0,92 μ M. Были также синтезированы еще два пептида, угнетающих протеазы вирусов КЭ и Зика. Вероятно, эти пептиды являются первыми изученными ингибиторами протеазы вируса КЭ и послужат основой для дальнейшего усовершенствования [37].

Обсуждение результатов исследования. В РФ к природно-очаговым инфекциям вирусной природы относят ЛЗН, ККГЛ, КЭ, ЯЭ, ОГЛ, хантавирусную инфекцию. Природные очаги ОГЛ и ЯЭ в течение длительного времени на территории РФ неактивны, но возбудители этих инфекций могут быть занесены из соседних стран (Казахстана, Японии, Кореи, Китая). Нет в РФ и природного очага лихорадки денге, но в связи с увеличением числа деловых и туристических поездок россиян в страны-эндемики по денге, в последние годы имеются случаи заноса лихорадки денге в Россию.

Для лечения этих инфекций в качестве этиотропных средств в настоящее время применяют серотерапию (гомологичные гамма-глобулины, полиглобулины и др.), противовирусные препараты рибавирин (рибамидил), виразол, при КЭ – йодантипирин. Эффективность всех этих средств недостаточна, кроме того, у них имеются побочные эффекты. При поиске новых этиотропных средств против вирусных инфекций пептиды привлекают внимание целым рядом положительных свойств: высокой специфичностью, эффективностью, широким спектром действия, ограниченными побочными эффектами. Важно и то, что многие природные пептиды являются факторами иммунной (защитной) системы, способными бороться с патогенами, в том числе вирусами.

Анализ доступных информационных источников за 2005-2024 гг. по проблеме разработки АВП в отношении природноочаговых инфекций вирусной природы, актуальных для РФ, позволяет считать это направление исследований перспективным. Доказательства этому:

- АВП с различным механизмом действия выявлены практически ко всем возбудителям этих инфекций (за исключением вируса ОГЛ);

- за последние 20 лет накоплен большой экспериментальный материал по оценке эффективности АВП в отношении очень большого числа вирусов различных таксономических групп: положительные результаты получены в опытах с ортопокс-, арена-, фило-, альфа, флавивирусами.

В экспериментальных условиях высокие лечебно-профилактические свойства показали АВП ингибиторы протеаз и метилтрансфераз вирусов, что, как недавно было показано, открывает новые возможности в разработке противовирусных лекарств [40].

В проведенных исследованиях установлено, что в отношении вируса денге ингибирующим действием обладали синтетические трипептиды, гексапептиды, пептид DN59; кателицидины протегрин-1, ретроциклин-1. Противовирусный эффект против ВЗН проявили пептидилальдегид и кателицидин LL-37, против ВЯЭ – лактоферрины, гепсидины. Положительные результаты получены в отношении хантавирусов, возбудителей КЭ и ККГЛ. Уверенность в возможности практического внедрения АВП придает наличие в арсенале антиретровирусных препаратов пептида Фузеона (Эфувиртида), применяемого при лечении ВИЧ-инфекции. Получили одобрение FDA синтетические пептиды Боцепревир и Телапревир против вируса гепатита С [24]. В медицинской практике используют также препараты бычьего лактоферрина в различных лекарственных формах, а лантипептид низин – в пищевой промышленности как консервант [15]. Достоинством пептидных ингибиторов является возможность их сочетанного применения с химиотерапевтическими препаратами, что установлено в отношении хантавирусной инфекции при применении рибавирина и лактоферрина [11].

Полученные на сегодняшний день данные позволяют предполагать, что пептидные ингибиторы вирусов – возбудителей природноочаговых инфекций – могут найти применение не только для лечения, но и в противоэпидемической практике как средства для экстренной профилактики. Опыты на культурах клеток

и на лабораторных животных показали принципиальную возможность и защитную эффективность профилактического назначения пептидов.

В настоящее время препятствием для практического применения многих АВП является их повышенная токсичность, нестойкость, дороговизна. Преодолеть эти недостатки позволят новые технологии создания рекомбинантных аналогов природных пептидов, улучшение их химической структуры, разработка более совершенных лекарственных форм [11, 14].

Заключение и выводы. Таким образом, анализ доступных источников информации позволил установить, что в результате исследований, проведенных в последние 20 лет, выявлено значительное число пептидов защиты хозяина – ингибиторов возбудителей природноочаговых инфекций вирусной природы. На матрицах наиболее эффективных природных пептидов разработаны синтетические или рекомбинантные аналоги, показавшие в условиях эксперимента антивирусную активность. Многие из этих пептидов подавляют репродукцию вирусов, вызывающих в РФ природноочаговые инфекции: КЭ, ЯЭ, ГЛПС, ЛЗН, ККГЛ. Перспективы применения АВП в практике зависят от преодоления недостатков этих средств: дороговизны производства, токсичности, нестойкости к протеазам при энтеральном и парентеральном путях введения и др. Специалисты полагают, что основными способами преодоления этих недостатков является создание синтетических и рекомбинантных аналогов природных пептидов, улучшение их селективности, совершенствование лекарственных форм с помощью новых технологических подходов [13, 15, 19, 24, 39].

Список литературы

1. Лукин Е.П. Японский энцефалит – XXI век. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(1): 15-30. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-1-15-30>
2. Малецкая О.В., Волынкина А.С., Шапошникова Л.И., и др. Крымская геморрагическая лихорадка в мире. Эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо*

опасных инфекций. 2024; 1: 30-36. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-1-30-36>

3. Никитин А.Я., Андаев Е.И., Толмачёва М.И., и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2014-2023 г. и краткосрочный прогноз заболеваемости на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1: 48-58. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-1-48-58>

4. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., и др. Лихорадка Западного Нила: анализ эпидемиологической ситуации в Российской Федерации в 2023 г., прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1: 89-101. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-1-89-101>

5. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Зубова А.А., и др. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1: 113-124. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-1-113-124>

6. Wagner E., Shin A., Tukhanova N., et al. First Indications of Omsk Haemorrhagic Fever Virus beyond Russia. *Viruses*. 2022; 14(4): 754. <https://doi.org/10.3390/v14040754>

7. Юдин М.А., Степанов А.В., Богачева А.С., и др. Перспективные подходы к преодолению антибиотикорезистентности // Медлайн.ру. 2024, Т. 25, №4. С. 49-70

8. Орлова А.Б., Никифоров А.С., Иванов И.М., Руйпо В.С. Способы химической модификации пептидов для повышения их пероральной биодоступности (Обзор литературы) // Медлайн.ру. 2023. Т. 24, №75. С. 1097-1110

9. Гусак Т.И., Устинова Т.М., Венгерович Н.Г. Липосомальная система как перспективная форма для ингаляционного введения лекарственных средств (Обзор литературы) // Медлайн.ру. 2023. Т.24, № 87. С. 1275-1295

10. Лукша В.В., Астафьева О.В., Юдина Н.С., и др. Роль низкомолекулярных токсинов животного происхождения в качестве платформы для разработки лекарственных средств (Обзор) // Медлайн.ру. 2023. Т. 24, №55. С. 739-759
11. Ahmed A., Siman-Tov G., Hall G., et al. Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections. *Viruses*. 2019; 11(8): 704. [https://doi: 10.3390/v11080704](https://doi.org/10.3390/v11080704)
12. Saini K., Kaur P., Malik N., et al. Antimicrobial peptides: A promising tool to combat multidrug resistance in SARS CoV2 er. *Microbiol Res*. 2022; 265: 127206. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127206>
13. Urmi U.L., Vijay A.K., Kuppusamy R., et al. A review of the antiviral activity of cationic antimicrobial peptides. *Peptides*. 2023; 166: 171024. [https://doi: 10.1016/j.peptides.2023.171024](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.171024)
14. Zupin L., Santos-Silva C.A.D., Al Mughrbi A.R.H., et al. Bioactive Antimicrobial Peptides: A New Weapon to Counteract Zoonosis. *Microorganisms*. 2022; 10(8): 1591. [https://doi: 10.3390/microorganisms10081591](https://doi.org/10.3390/microorganisms10081591)
15. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Шабанов П.Д. Противомикробное и противовирусное действие дефенсинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016; 14 (2): 3-37. [https://doi:10.17816/RCF1423-37](https://doi.org/10.17816/RCF1423-37)
16. Жаркова М.С., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., и др. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения. *Вестник Санкт-Петербургского государственного университета*. 2014; 3(1): 98-114. URL: <file:///C:/Users/user/Downloads/antimikrobnye-peptidy-mlekopitayuschih-klassifikatsiya-biologicheskaya-rol-perspektivy-prakticheskogo-primeneniya-obzornaya-statya.pdf> (дата обращения 05.04.2024).

17. Li S., Zhu A., Ren K., et al. DEFA1B inhibits ZIKV replication and retards cell cycle progression through interaction with ORC1. *Life Sci.* 2020; 263: 118564. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118564>
18. Carvalho C.A.M., Casseb S.M.M., Gonçalves R.B., et al. Bovine lactoferrin activity against Chikungunya and Zika viruses. *J Gen Virol.* 2017; 98(7): 1749-1754. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000849>
19. Vilas Boas L.C.P., Campos M.L., Berlanda R.L.A., et al. Antiviral peptides as promising therapeutic drugs. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; 76: 3525–3542. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03138-w>
20. . Pahar B., Madonna S., Das A., et al. Immunomodulatory Role of the Antimicrobial LL-37 Peptide in Autoimmune Diseases and Viral Infections. *Vaccines.* 2020; 8(3): 517. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030517>
21. Cho H.S., Yum J., Larivière A., et al. Opossum Cathelicidins Exhibit Antimicrobial Activity Against a Broad Spectrum of Pathogens Including West Nile Virus. *Front Immunol.* 2020; 11: 347. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00347>
22. Wang J., Jiang B., Wang K., et al. A cathelicidin antimicrobial peptide from *Hydrophis cyanocinctus* inhibits Zika virus infection by downregulating expression of a viral entry factor. *Biol Chem.* 2022; 298(10): 102471. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102471>
23. Ramírez-Rendón D., Guzmán-Chávez F., García-Ausencio C., et al. The untapped potential of actinobacterial lanthipeptides as therapeutic agents. *Molecular Biology Reports.* 2023; 50: 10605–10616. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08880-w>
24. Agarwal G., Gabrani R. Antiviral Peptides: Identification and Validation. *Int J Pept Res Ther.* 2021; 27: 149-168 <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10072-0>
25. González García M., Rodríguez A., Alba A., et al. New Antibacterial Peptides from the Freshwater Mollusk *Pomacea poeyana* (Pilsbry, 1927). *Biomolecules.* 2020; 10(11): 1473 <https://doi.org/10.3390/biom10111473>

26. Sumon T.A., Hussain M.A., Hasan M., et al. Antiviral peptides from aquatic organisms: Functionality and potential inhibitory effect on SARS-CoV-2. *Aquaculture*. 2021; 541: 736783. [https://doi: 10.1016/j.aquaculture.2021.736783](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736783)
27. Lee S.H., Kim E.H., O'Neal J.T., et al. The amphibian peptide Yodha is virucidal for Zika and dengue viruses. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 602. [https://doi:10.1038/s41598-020-80596-4](https://doi.org/10.1038/s41598-020-80596-4)
28. Loffredo M. R., Nencioni L., Mangoni M. L., et al. Antimicrobial peptides for novel antiviral strategies in the current post-COVID-19 pandemic. *Peptide Science*. 2023. <https://doi.org/10.1002/psc.3534>
29. Santana C.J.C, Magalhães A.C.M., Prias-Márquez C.A., et al. Biological Properties of a Novel Multifunctional Host Defense Peptide from the Skin Secretion of the Chaco Tree Frog, *Boana raniceps*. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 790. [https://doi:10.3390/biom10050790](https://doi.org/10.3390/biom10050790)
30. Ji Z., Li F, Xia Z., et al. The Scorpion Venom Peptide Smp76 Inhibits Viral Infection by Regulating Type-I Interferon Response. *Virologica Sinica*. 2018; 33: 545–556. [https://doi:10.1007/s12250-018-0068-4](https://doi.org/10.1007/s12250-018-0068-4)
31. Lima W.G., Maia C.Q., de Carvalho T.S., et al. Animal venoms as a source of antiviral peptides active against arboviruses: a systematic review. *Arch Virol*. 2022; 167(9): 1763-1772. [https://doi:10.1007/s00705-022-05494-8](https://doi.org/10.1007/s00705-022-05494-8)
32. Panya A., Sawasdee N., Songprakhon P., et al. A Synthetic Bioactive Peptide Derived from the Asian Medicinal Plant *Acacia catechu* Binds to Dengue Virus and Inhibits Cell Entry. *Viruses*. 2020; 12(11): 1267. [https://doi:10.3390/v12111267](https://doi.org/10.3390/v12111267)
33. Utkin Y, Siniavin A, Kasheverov I., et al. Antiviral Effects of Animal Toxins: Is There a Way to Drugs? *Int J Molec Sci*. 2022; 23(7): 3634. <https://doi.org/10.3390/ijms23073634>
34. Chen L., Liu Y., Wang S., et al. Antiviral activity of peptide inhibitors derived from the protein E stem against Japanese encephalitis and Zika viruses. *Antiviral Res*. 2017; 141: 140-149. [https://doi: 10.1016/j.antiviral.2017.02.009](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.02.009)

35. Costin J.M, Jenwitheesuk E, Lok S.M., et al. Structural optimization and de novo design of dengue virus entry inhibitory peptides. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(6): 721 <https://doi:10.1371/journal.pntd.0000721>.
36. Isa D.M., Chin S.P., Chong W.L., et al. Dynamics and binding interactions of peptide inhibitors of dengue virus entry. *Biol. Phys.* 2019; 45(1): 63-76. <https://doi:10.1007/s10867-018-9515-6>
37. Akaberi D., Båhlström A., Chinthakindi P.K., et al. Targeting the NS2B-NS3 protease of tickborne encephalitis virus with pan-flaviviral protease inhibitors. *Antiviral Research*. 2021; 190. <https://doi:10.1016/j.antiviral.2021.105074>
38. Braun N.J., Quek J.P., Huber S., et al. Structure-Based Macrocyclization of Substrate Analogue NS2B-NS3 Protease Inhibitors of Zika, West Nile and Dengue viruses. *ChemMedChem*. 2020; 15(15): 1439-1452. <https://doi:10.1002/cmdc.202000237>
39. Lee YJ, Shirkey JD, Park J., et al. An Overview of Antiviral Peptides and Rational Biodesign Considerations. *Biodes Res*. 2022; 17: 2022. <https://doi:10.34133/2022/9898241>
40. Li X., Song Y. Perspective for Drug Discovery Targeting SARS Coronavirus Methyltransferases: Function, Structure and Inhibition. *Med Chem*. 2024; 67(21): 18642-18655. <https://doi:10.1021/acs.jmedchem.4c01749>
41. Chen J.M., Fan Y.C., Lin J.W., et al. Bovine lactoferrin inhibits dengue virus infectivity by interacting with heparan sulfate, low-density lipoprotein receptor, and DC-SIGN. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9): 1957. <https://doi.org/10.3390/ijms18091957>
42. Chew M.F., Poh K.S., Poh C.L. Peptides as therapeutic agents for dengue virus. *Int J Med Sci*. 2017; 14(13): 1342–1359. <https://doi:10.7150/ijms.21875>
43. Hrobowski Y.M., Garry R.F., Michael S.F. Peptide inhibitors of dengue virus and West Nile virus infectivity. *Virol*. 2005; 2: 49. <https://doi:10.1186/1743-422X-2-49>
44. Huang Y.W., Lee C.T., Wang T.C., et al. The Development of Peptide-based Antimicrobial Agents against Dengue Virus. *Curr Protein Pept Sci*. 2018; 19(10): 998-1010. <https://doi:10.2174/1389203719666180531122724>

45. Sample C.J, Hudak K.E., Barefoot B.E., et al. A mastoparan-derived peptide has broad-spectrum antiviral activity against enveloped viruses. *Peptides*. 2013; 48: 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.07.014>
46. Lopez-Gonzalez M.; Meza-Sanchez D.; Garcia-Cordero J., et al. Human keratinocyte cultures (HaCaT) can be infected by DENV, triggering innate immune responses that include IFN λ and LL37. *Immunobiology*. 2018; 223(11): 608-617. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.07.00>
47. Monteiro J.M.C., Oliveira M.D., Dias R.S., et al. The antimicrobial peptide HS-1 inhibits dengue virus infection. *Virology*. 2018; 514: 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.11.009>
48. Oeyen M., Meyen E., Noppen S., et al. Labyrinthopeptin A1 inhibits dengue and Zika virus infection by interfering with the viral phospholipid membrane. *Virology*. 2021; 562: 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.07.003>
49. Richard A.S., Zhang A., Park S.J., et al. Virion-associated phosphatidylethanolamine promotes TIM1-mediated infection by Ebola, dengue, and West Nile viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112: 14682–14687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508095112>
50. Huang H.N.; Rajanbab, V.; Pan C.Y., et al. Modulation of the immune-related gene responses to protect mice against Japanese encephalitis virus using the antimicrobial peptide, tilapia hepcidin 1-5. *Biomaterials*. 2011; 32(28): 6804–6814. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.053>
51. Yang D-K, Park Y-R, Kwon Y. D., et al. Antiviral effect of 18-mer-peptide (1b-4/21-C12) on Japanese encephalitis virus and Akabane virus. *Korean J. Vet. Res*. 2022; 62(3): 19. <https://doi.org/10.14405/kjvr.20220013>
52. Wei J., Hameed M., Wang X., et al. Antiviral activity of phage display-selected peptides against Japanese encephalitis virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Antivir. Res*. 2020; 174: 104673. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104673>
53. Zu X.; Liu Y., Wang S., et al. Peptide inhibitor of Japanese encephalitis virus infection targeting envelope protein domain III. *Antivir. Res*. 2014; 104: 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.01.011>

54. Zhu Y., Chen S., Lurong Q., et al. Recent Advances in Antivirals for Japanese Encephalitis Virus. *Viruses*. 2023; 15(5): 1033. <https://doi:10.3390/v15051033>
55. Han S.R., Lee S.W. Inhibition of Japanese encephalitis virus (JEV) replication by specific RNA aptamer against JEV methyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 483: 687-693.
56. Mears M.C., Rodriguez S.E., Schmitz K.S., et al. Design and evaluation of neutralizing and fusion inhibitory peptides to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res*. 2022; 207: 105401. <https://doi:10.1016/j.antiviral.2022.105401>

References

1. Lukin E.P. Japanese encephalitis — XXI century. *Zhurnal infektologii*. 2017; 9 (1): 15-30. [https:// 10.22625/2072-6732-2017-9-1-15-30](https://10.22625/2072-6732-2017-9-1-15-30) (in Russian).
2. Maletskaya O.V., Volynkina A.S., Shaposhnikova L.I., et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the world. Epidemiological and epizootiological situation in the Russian Federation in 2023 and forecast for 2024. *Problemy osobo opasnyh infekcij*. 2024; 1: 30-36. [https:// 10.21055/0370-1069-2024-1-30-36](https://10.21055/0370-1069-2024-1-30-36) (in Russian).
3. Nikitin A.Ya., Andaev E.I., Tolmacheva M.I., et al. Epidemiological situation on tick-borne encephalitis in the Russian Federation in 2014-2023 and short-term forecast of the incidence for 2024. *Problemy osobo opasnyh infekcij*. 2024; 1: 48-58. [https:// 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58](https://10.21055/0370-1069-2024-1-48-58) (in Russian).
4. Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., et al. West Nile Fever: analysis of the epidemiological situation in the Russian Federation in 2023, forecast for 2024. *Problemy osobo opasnyh infekcij*. 2024; 1: 89-101. [https:// 10.21055/0370-1069-2024-1-89-101](https://10.21055/0370-1069-2024-1-89-101) (in Russian).
5. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Zubova A.A., et al. Hantavirus infections: review of the epidemiological situation around the world. Analysis of the epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome in the Russian Federation in 2023 and forecast of its development for 2024. *Problemy osobo opasnyh infekcij*. 2024; 1: 113-124. [https:// 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124](https://10.21055/0370-1069-2024-1-113-124) (in Russian).

6. Wagner E., Shin A., Tukhanova N., et al. First Indications of Omsk Haemorrhagic Fever Virus beyond Russia. *Viruses*. 2022; 14(4): 754. <https://doi.org/10.3390/v14040754>
7. Judin M.A., Stepanov A.V., Bogacheva A.S., et al. Promising solutions of antibiotic resistance. *MedLine.ru*. 2024; 25 (4): 49-70 (in Russian).
8. Orlova A.B., Nikiforov A.S., Ivanov I.M., Rujpo V.S. Peptide chemical modification methods to increase their peroral bioavailability (literature review). *MedLine.ru*. 2023; 24 (75): 1097-1110 (in Russian).
9. Gusak T.I., Ustinova T.M., Vengerovich N.G. Liposomal system as a promising inhaled dosage form (literature review). *MedLine.ru*. 2023; 24 (87): 1275-95 (in Russian).
10. Luksha V.V., Astafeva O.V., Judina N.S., et al. Low molecular animal toxins as a drug development platform (review). *MedLine.ru*. 2023; 24 (55): 739-59 (in Russian).
11. Ahmed A., Siman-Tov G., Hall G., et al. Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections. *Viruses*. 2019; 11(8): 704. [https://doi: 10.3390/v11080704](https://doi.org/10.3390/v11080704)
12. Saini K., Kaur P., Malik N., et al. Antimicrobial peptides: A promising tool to combat multidrug resistance in SARS CoV2 er. *Microbiol Res*. 2022; 265: 127206. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127206>
13. Urmi U.L., Vijay A.K., Kuppusamy R., et al. A review of the antiviral activity of cationic antimicrobial peptides. *Peptides*. 2023; 166: 171024. [https://doi: 10.1016/j.peptides.2023.171024](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.171024)
14. Zupin L., Santos-Silva C.A.D., Al Mughrbi A.R.H., et al. Bioactive Antimicrobial Peptides: A New Weapon to Counteract Zoonosis. *Microorganisms*. 2022; 10(8): 1591. [https://doi: 10.3390/microorganisms10081591](https://doi.org/10.3390/microorganisms10081591)
15. Vaschenko V.I., Vil'yaninov V.N., Shabanov P.D. Antimicrobial and antiviral effects of human defensins: pathogenetic value and prospective application to medicinal therapy. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2016; 14 (2): 3-37. [https:// 10.17816/RCF1423-37](https://doi.org/10.17816/RCF1423-37) (in Russian).

16. Zharkova M.S., Orlov D.S., Kokryakov V.N., Shamova O.V. Mammalian antimicrobial peptides: classification, biological role, perspectives of practical use. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2014; 3 (1): 98-114 URL: <file:///C:/Users/user/Downloads/antimikrobnnye-peptidy-mlekoopitayuschih-klassifikatsiya-biologicheskaya-rol-perspektivy-prakticheskogo-primeneniya-obzornaya-statya.pdf> (date of application 05.04.2024) (in Russian).
17. Li S., Zhu A., Ren K., et al. DEFA1B inhibits ZIKV replication and retards cell cycle progression through interaction with ORC1. *Life Sci*. 2020; 263: 118564. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118564>
18. Carvalho C.A.M., Casseb S.M.M., Gonçalves R.B., et al. Bovine lactoferrin activity against Chikungunya and Zika viruses. *J Gen Virol*. 2017; 98(7): 1749-1754. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000849>
19. Vilas Boas L.C.P., Campos M.L., Berlanda R.L.A., et al. Antiviral peptides as promising therapeutic drugs. *Cell. Mol. Life Sci*. 2019; 76: 3525–3542. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03138-w>
20. . Pahar B., Madonna S., Das A., et al. Immunomodulatory Role of the Antimicrobial LL-37 Peptide in Autoimmune Diseases and Viral Infections. *Vaccines*. 2020; 8(3): 517. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030517>
21. Cho H.S., Yum J., Larivière A., et al. Opossum Cathelicidins Exhibit Antimicrobial Activity Against a Broad Spectrum of Pathogens Including West Nile Virus. *Front Immunol*. 2020; 11: 347. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00347>
22. Wang J., Jiang B., Wang K., et al. A cathelicidin antimicrobial peptide from *Hydrophis cyanocinctus* inhibits Zika virus infection by downregulating expression of a viral entry factor. *Biol Chem*. 2022; 298(10): 102471. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102471>
23. Ramírez-Rendón D., Guzmán-Chávez F., García-Ausencio C., et al. The untapped potential of actinobacterial lanthipeptides as therapeutic agents. *Molecular Biology Reports*. 2023; 50: 10605–10616. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08880-w>

24. Agarwal G., Gabrani R. Antiviral Peptides: Identification and Validation. *Int J Pept Res Ther*. 2021; 27: 149-168 <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10072-0>
25. González García M., Rodríguez A., Alba A. et al. New Antibacterial Peptides from the Freshwater Mollusk *Pomacea poeyana* (Pilsbry, 1927). *Biomolecules*. 2020; 10(11): 1473 <https://doi.org/10.3390/biom10111473>
26. Sumon T.A., Hussain M.A., Hasan M., et al. Antiviral peptides from aquatic organisms: Functionality and potential inhibitory effect on SARS-CoV-2. *Aquaculture*. 2021; 541: 736783. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736783>
27. Lee S.H., Kim E.H., O'Neal J.T., et al. The amphibian peptide Yodha is virucidal for Zika and dengue viruses. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 602. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80596-4>
28. Loffredo M. R., Nencioni L., Mangoni M. L., et al. Antimicrobial peptides for novel antiviral strategies in the current post-COVID-19 pandemic. *Peptide Science*. 2023. <https://doi.org/10.1002/psc.3534>
29. Santana C.J.C, Magalhães A.C.M., Prias-Márquez C.A., et al. Biological Properties of a Novel Multifunctional Host Defense Peptide from the Skin Secretion of the Chaco Tree Frog, *Boana raniceps*. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 790. <https://doi.org/10.3390/biom10050790>
30. Ji Z., Li F, Xia Z., et al. The Scorpion Venom Peptide Smp76 Inhibits Viral Infection by Regulating Type-I Interferon Response. *Virologica Sinica*. 2018; 33: 545–556. <https://doi.org/10.1007/s12250-018-0068-4>
31. Lima W.G., Maia C.Q., de Carvalho T.S., et al. Animal venoms as a source of antiviral peptides active against arboviruses: a systematic review. *Arch Virol*. 2022; 167(9): 1763-1772. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05494-8>
32. Panya A., Sawasdee N., Songprakhon P., et al. A Synthetic Bioactive Peptide Derived from the Asian Medicinal Plant *Acacia catechu* Binds to Dengue Virus and Inhibits Cell Entry. *Viruses*. 2020; 12(11): 1267. <https://doi.org/10.3390/v12111267>
33. Utkin Y, Siniavin A, Kasheverov I., et al. Antiviral Effects of Animal Toxins: Is There a Way to Drugs? *Int J Molec Sci*. 2022; 23(7): 3634. <https://doi.org/10.3390/ijms23073634>

34. Chen L., Liu Y., Wang S., et al. Antiviral activity of peptide inhibitors derived from the protein E stem against Japanese encephalitis and Zika viruses. *Antiviral Res.* 2017; 141: 140-149. [https://doi: 10.1016/j.antiviral.2017.02.009](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.02.009)
35. Costin J.M, Jenwitheesuk E, Lok S.M., et al. Structural optimization and de novo design of dengue virus entry inhibitory peptides. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4(6): 721 [https://doi:10.1371/journal.pntd.0000721](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000721).
36. Isa D.M., Chin S.P., Chong W.L., et al. Dynamics and binding interactions of peptide inhibitors of dengue virus entry. *Biol. Phys.* 2019; 45(1): 63-76. [https://doi:10.1007/s10867-018-9515-6](https://doi.org/10.1007/s10867-018-9515-6)
37. Akaberi D., Båhlström A., Chinthakindi P.K., et al. Targeting the NS2B-NS3 protease of tickborne encephalitis virus with pan-flaviviral protease inhibitors. *Antiviral Research.* 2021; 190. [https://doi:10.1016/j.antiviral.2021.105074](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105074)
38. Braun N.J., Quek J.P., Huber S., et al. Structure-Based Macrocyclization of Substrate Analogue NS2B-NS3 Protease Inhibitors of Zika, West Nile and Dengue viruses. *ChemMedChem.* 2020; 15(15): 1439-1452. [https://doi:10.1002/cmdc.202000237](https://doi.org/10.1002/cmdc.202000237)
39. Lee YJ, Shirkey JD, Park J., et al. An Overview of Antiviral Peptides and Rational Biodesign Considerations. *Biodes Res.* 2022; 17: 2022. [https://doi:10.34133/2022/9898241](https://doi.org/10.34133/2022/9898241)
40. Li X., Song Y. Perspective for Drug Discovery Targeting SARS Coronavirus Methyltransferases: Function, Structure and Inhibition. *Med Chem.* 2024; 67(21): 18642-18655. [https://doi:10.1021/acs.jmedchem.4c01749](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01749)
41. Chen J.M., Fan Y.C., Lin J.W., et al. Bovine lactoferrin inhibits dengue virus infectivity by interacting with heparan sulfate, low-density lipoprotein receptor, and DC-SIGN. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1957. <https://doi.org/10.3390/ijms18091957>
42. Chew M.F., Poh K.S., Poh C.L. Peptides as therapeutic agents for dengue virus. *Int J Med Sci.* 2017; 14(13): 1342–1359. [https://doi:10.7150/ijms.21875](https://doi.org/10.7150/ijms.21875)
43. Hrobowski Y.M., Garry R.F., Michael S.F. Peptide inhibitors of dengue virus and West Nile virus infectivity. *Virol.* 2005; 2: 49. [https://doi:10.1186/1743-422X-2-49](https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-49)

44. Huang Y.W., Lee C.T., Wang T.C., et al. The Development of Peptide-based Antimicrobial Agents against Dengue Virus. *Curr Protein Pept Sci.* 2018; 19(10): 998-1010. <https://doi:10.2174/1389203719666180531122724>
45. Sample C.J, Hudak K.E., Barefoot B.E., et al. A mastoparan-derived peptide has broad-spectrum antiviral activity against enveloped viruses. *Peptides.* 2013; 48: 96-105. <https://doi:10.1016/j.peptides.2013.07.014>
46. Lopez-Gonzalez M.; Meza-Sanchez D.; Garcia-Cordero J., et al. Human keratinocyte cultures (HaCaT) can be infected by DENV, triggering innate immune responses that include IFN λ and LL37. *Immunobiology.* 2018; 223(11): 608-617. <https://doi:10.1016/j.imbio.2018.07.00>
47. Monteiro J.M.C., Oliveira M.D., Dias R.S., et al. The antimicrobial peptide HS-1 inhibits dengue virus infection. *Virology.* 2018; 514: 79-87. <https://doi:10.1016/j.virol.2017.11.009>
48. Oeyen M., Meyen E., Noppen S., et al. Labyrinthopeptin A1 inhibits dengue and Zika virus infection by interfering with the viral phospholipid membrane. *Virology.* 2021; 562: 74-86. <https://doi:10.1016/j.virol.2021.07.003>
49. Richard A.S., Zhang A., Park S.J., et al. Virion-associated phosphatidylethanolamine promotes TIM1-mediated infection by Ebola, dengue, and West Nile viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112: 14682–14687. <https://doi:10.1073/pnas.1508095112>
50. Huang H.N.; Rajanbab, V.; Pan C.Y., et al. Modulation of the immune-related gene responses to protect mice against Japanese encephalitis virus using the antimicrobial peptide, tilapia hepcidin 1-5. *Biomaterials.* 2011; 32(28): 6804–6814. <https://doi:10.1016/j.biomaterials.2011.05.053>
51. Yang D-K, Park Y-R, Kwon Y. D., et al. Antiviral effect of 18-mer-peptide (1b-4/21-C12) on Japanese encephalitis virus and Akabane virus. *Korean J. Vet. Res.* 2022; 62(3): 19. <https://doi.org/10.14405/kjvr.20220013>
52. Wei J., Hameed M., Wang X., et al. Antiviral activity of phage display-selected peptides against Japanese encephalitis virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Antivir. Res.* 2020; 174: 104673. <https://doi:10.1016/j.antiviral.2019.104673>

53. Zu X.; Liu Y., Wang S., et al. Peptide inhibitor of Japanese encephalitis virus infection targeting envelope protein domain III. *Antivir. Res.* 2014; 104: 7-14. <https://doi:10.1016/j.antiviral.2014.01.011>

54. Zhu Y., Chen S., Lurong Q., et al. Recent Advances in Antivirals for Japanese Encephalitis Virus. *Viruses*. 2023; 15(5): 1033. <https://doi:10.3390/v15051033>

55. Han S.R., Lee S.W. Inhibition of Japanese encephalitis virus (JEV) replication by specific RNA aptamer against JEV methyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 483: 687-693.

56. Mears M.C., Rodriguez S.E., Schmitz K.S., et al. Design and evaluation of neutralizing and fusion inhibitory peptides to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res.* 2022; 207: 105401. <https://doi:10.1016/j.antiviral.2022.105401>