АНТИВИРУСНЫЕ ПОЛИФЕНОЛЫ-Антиоксиданты: СТРУКТУРА, ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

УДК 615.27
БАК 03.00.04

Яшин А.Я., к.х.н., **Веденин А.Н.**, **Яшин Я.И.**, д.х.н., ООО "Интерлаб", yashin@interlab.ru, **Василевич Н.И.**, к.х.н., ООО "ЛабПро Медиа"

Активные формы кислорода и азота играют сложную роль в физиологической регуляции клеточного метаболизма, а также во многих болезненных процессах, включая вирусные инфекции. Многие внутриклеточные сигнальные пути, используемые вирусами для репликации, регулируются окислительно-восстановительным статусом клетки-хозяина. Поэтому факторы, которые изменяют баланс между активными формами кислорода/азота и антиоксидантными молекулами/ферментами, влияют на восприимчивость клеток к вирусной инфекции, эффективность вирусной репликации и, как следствие, прогрессирование и тяжесть вирусных заболеваний.

Природные антиоксиданты обладают широким спектром биологической активности, включая антиканцерогенное, противовоспалительное и противовирусное действия. В обзоре приведены структуры и пищевые источники полифенолов – антиоксидантов с противовирусными свойствами, которые могут быть полезны химикам и фармацевтам при создании новых противовирусных лекарств.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК РЕЗУЛЬТАТ ВИРУСНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

Активные формы кислорода и азота производятся клетками при их физиологическом функционировании и играют важную роль в клеточных сигнальных цепях, регулирующих выработку цитокинов, факторов роста, транскрипцию, иммуномодуляцию, апоптоз и другие процессы. В здоровой клетке уровень окислителей контролируется антиоксидантной системой, включающей ферменты и неферментные молекулы. Однако во время патологических событий, таких как вирусные инфекции, может наблюдаться увеличение выработки окислителей, с которым антиоксидантная система не справляется. Окислительный стресс – нарушение клеточного баланса в производстве окислителей, включающих в основном активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), и антиоксидантов. Избыточный уровень окислителей вызывает повреждение клеток в результате денатурации белков, изменения функции нуклеиновых кислот, перекисного окисления липидов и приводит к поражению самых разных органов и тканей [1] (рис.1).

В 1979 году были опубликованы первые доказательства того, что инфицирование вирусом Сендай приводит к повышению уровня АФК и АФА и вызывает реакцию окислительного стресса. Позднее было доказано, что окислительный стресс возникает при инфицировании и другими вирусами: гриппа, ВИЧ, гепатита В и С, папил-

ломы человека (ВПЧ), денге, респираторно-синцитиальным, чикунгунья и др. [2]. В первый период после проникновения вируса в клетку АФК и АФА обеспечивают борьбу с инфекцией и могут рассматриваться как механизм защиты. Однако с распространением инфекции активных частиц образуется слишком много, и антиоксидантная система уже не может поддерживать окислительно-восстановительный гомеостаз. Окислительный стресс приводит к истощению глутатиона, формированию нейтрофильных воспалительных инфильтратов, повышению секреции протеазы, накоплению промежуточных продуктов окисления, нарушению метаболизма глюкозы и в конечном итоге вызывает повреждение тканей, воспалительную реакцию и апоптоз.

Будучи паразитическим патогеном, вирус использует множественные клеточные сигнальные пути для собственных целей. Поврежденные активными частицами эпителиальные клетки становятся более проницаемыми для вируса, что способствует его распространению между клетками. Вызванный вирусом окислительный стресс оказывает прямое влияние на репликацию вируса через активацию р38 MAPK, которая участвует в транслокации комплексов вирусного рибонуклеопротеина из ядра в цитоплазму.

Наконец, известно, что накопление АФК в клетках вызывает аутофагию. Аутофагия – механизм выживания, который может использоваться клетками в условиях метаболического стресса и включает деградацию цитоплазматических компонентов с целью повторного использования питатель-

Рис.1. Заболевания, в возникновение которых вовлечен окислительный стресс [1]

ных веществ во время голодания или для элиминирования aberrantных белков или структур. Основной признак аутофагии – образование аутофагосом, двухмембранных цитоплазматических вакуолей, которые сливаются с эндосомами с образованием амфисом. Амфисомы сливаются с лизосомами, содержимое которых и разрушает аутофагический груз. Некоторые вирусы используют аутофагические процессы для более эффективной репликации. Например, РНК-вирусы (в т.ч. вирус гепатита С, полиовирус, вирус денге) используют структуры с двойной мембраной в качестве основы для собственной репликации. Недавние данные демонстрируют, что вирус гепатита С индуцирует аутофагический путь для стимуляции репликации своей РНК путем подавления активации бета-интерферона. ВИЧ блокирует созревание аутофагосом для предотвращения собственной деградации, а матричный белок М2 вируса гриппа не позволяет сливаться лизосомам и аутофагосомам [3].

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противовирусные препараты воздействуют на ключевые события в жизненном цикле вируса: слияние с клеткой-хозяином, раскрытие оболочки, синтез нуклеиновых кислот, интеграцию, ферментативную активность протеазы и высвобождение вируса [4].

Первая фаза жизненного цикла вируса – слияние/проникновение – включает взаимодействие между вирусом и мембраной клетки-хозяина или мембранным рецептором. Ингибиторы слияния используются для лечения вируса иммунодефицита человека и профилактики заражения респираторно-синцитиальным вирусом.

После проникновения вируса в клетку низкий уровень pH эндосомы активирует ионные каналы и способствует раскрытию вирусной оболочки. Затем происходит синтез нуклеиновой кислоты, который опосредуется вирусными ферментами: РНК-полимеразой, ДНК-полимеразой и обратной транскриптазой. Эти ферменты также могут рассматриваться в качестве мишеней при лечении многих вирусных инфекций, таких как вирус гепатита В, вирус простого герпеса и ВИЧ-1.

На стадии репликации, включающей интеграцию ДНК клетки-хозяина в вирусный геном, ключевую роль играет фермент интегразы. Эту мишень используют для разработки препаратов против ВИЧ. Еще одна мишень – вирусная протеаза, перспективная для противовирусных препаратов при лечении ВИЧ и вируса гепатита С.

Заключительный этап цикла вирусной инфекции – высвобождение новых вирусов из клетки-хозяина, и основные лекарства против гриппа ингибируют именно эту фазу, взаимодействуя с нейраминидазой.

В табл.1 представлены препараты, рекомендуемые для лечения гриппа, а также мишени, на которые они воздействуют [5].

Действие первых трех групп препаратов основано на блокировании белков вируса, находящихся на его поверхности, – гемагглютинина, нейраминидазы и белка М2. Инновационный японский препарат балоксавира марбоксил ингибирует вирусную полимеразу. Для того чтобы вирус мог синтезировать белки на основе вирусной мРНК, последняя должна содержать особый участок – кэп, выполняющий сигнальные функции, и этот участок вирус самостоятельно син-

Табл.1. Препараты, рекомендованные для лечения гриппа, и их мишени [5]

Мишень	Препарат
Ингибитор гемагглютинаина	Умифеновир*
Ингибитор нейраминидазы	Осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза), перамивир (Рапиваб)
Ионные каналы M2	Амантадин, ремантадин, орвирем
Кэп-зависимый ингибитор эндонуклеазы	Балоксавир марбоксил (Ксофлуза)

не одобрен ВОЗ.

тезировать не может. Вирусная полимераза откусывает кэп вместе с 5'-фрагментом мРНК клетки-хозяина и использует его для синтеза собственной мРНК. Это явление получило название cap-snatching, или "молекулярный каннибализм". Одновременно вирусная полимераза подавляет синтез клеточной мРНК и вызывает деградацию клеточной РНК-полимеразы, таким образом приводя к подавлению экспрессии генов клетки-хозяина. Этот процесс очень эффективен – уже через 6 ч после заражения около 50% всей мРНК в клетке становится вирусной.

К ключевым недостаткам существующих противовирусных препаратов можно отнести высокую стоимость, выраженную токсичность, а также достаточно быстрое уменьшение эффективности из-за выработки вирусом резистентности. В частности, применение препарата балоксавира марбоксил, одобренного к применению лишь в 2018 году, уже успело привести к возникновению устойчивых штаммов [6].

Принципиально иной подход к лечению вирусной инфекции заключается в направленной модификации физиологической среды клеток-хозяев, которая влияет на способность вирусов к репликации. Ведь клеточный цикл вируса происходит в живых клетках и полностью зависит от биосинтетического аппарата хозяина. Учитывая, что повышение окислительного статуса клетки способствует репликации вируса, кажется логичным использование антиоксидантов для уменьшения концентрации АФК и АФА.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

Антиоксиданты взаимодействуют со свободными радикалами, принимая или отдавая электроны и превращаясь в менее активные радикалы, которые могут быть нейтрализованы другими антиоксидантами или по каким-либо иным механизмам. Например, многие антиоксиданты имеют ароматические кольцевые структуры и способны делокализовать неспаренный электрон (рис.2). Витамин С (AsCH) и витамин Е (TOH) превращают гидроксильные, алкоксильные и липидные пероксильные (ROO•) радикалы в H₂O, спирт и гидропероксиды липидов соответственно. При этом витамин Е превращается в фенильный радикал, а

Рис.2. Механизм антиоксидантного действия витаминов Е (а) и С (б)

витамин С – в очень стабильный благодаря делокализации радикал ($\text{Asc}^{\cdot -}$). Витамин С легко регенерируется из $\text{Asc}^{\cdot -}$ НАДН- или НАДФН-зависимыми редуктазами. Другие природные антиоксиданты также реагируют с АФК и обрывают цепную реакцию [7].

В то же время процесс улавливания и нейтрализации активных радикалов – не единственный механизм действия, реализуемый природными антиоксидантами. Эти соединения ингибируют ферменты, участвующие в образовании свободных радикалов – НАДФН-оксидазу и ксантинооксидазу и повышают активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Действие некоторых классов антиоксидантов, например флавоноидов, включает хелатирование металлов.

Исследования показывают, что механизм действия антиоксидантов и их роль в возникновении или прогрессировании заболевания связаны с клеточными процессами передачи сигналов и контролем экспрессии генов. Хорошо известно, что некоторые типы АФК (например, H_2O_2) и АФА (например, $\text{NO}^{\cdot}$ и $\text{ONOO}^{\cdot}$) играют ключевую сигнальную роль. Это может происходить через обратимое окисление белков на SH-группах цистеина и/или метионина, образование дисульфидной связи, нитрование остатков тирозина и триптофана. Под окислительно-восстановительной регуляцией находятся MAPK-опосредованные пути, включая ERK1/2, p38 и JNK, передача сигналов PI3K/Akt и несколько факторов

транскрипции: Nrf2, AP-1, NF- κ B, HIF-1 α , p53, Wnt/ β -катенин, которые контролируют экспрессию большого количества генов. Неудивительно, что антиоксиданты влияют на упомянутые метаболические пути или факторы транскрипции, и такие взаимодействия играют важную роль в биологической активности этих соединений [8]. Кроме того, при попадании в организм антиоксиданты подвергаются метаболизму, в результате которого может генерироваться широкий спектр биологически активных метаболитов.

Столь многоплановый механизм действия природных антиоксидантов обуславливает широкий спектр заболеваний, при которых их применение оказывается полезным. Они обладают противовоспалительными [9, 10] и антиканцерогенными [11, 12] свойствами, участвуют в сигнальных путях организма [13–15]. Кроме того, антиоксиданты улучшают микробиоту кишечника [16, 17].

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТОВ

Механизм противовирусного действия антиоксидантов включает как прямое вмешательство в механизм репликации вируса, так и подавление клеточных сигнальных путей, необходимых для репликации.

В статье [4] приводятся возможные механизмы противовирусного действия ряда фармакологических препаратов, а также основных классов природных антиоксидантов (рис.3).

Рис.3. Мишени, на которые воздействуют противовирусные лекарственные препараты и природные антиоксиданты

В многочисленных исследованиях показано, что некоторые природные антиоксиданты обладают действием против вируса гриппа, Зика, денге, герпеса, гепатита В и С, лихорадки западного Нила, кори и т.д. [18–33]. В табл.2 приведен перечень полифенолов-антиоксидантов, для которых подтверждены их антивирусное действие, их структура и пищевые источники [34–47].

Значительный прогресс был достигнут в использовании натуральных продуктов растительного происхождения для лечения ВИЧ-инфекции. Было обнаружено, что флавоноиды ингибируют слияние [48]), интеграцию [49] и обратную транскрипцию [50]. Ингибирование протеазы [51, 52], обратной транскриптазы [53], репликации [54] и созревания [55] входят в число анти-ВИЧ-механизмов некоторых терпеноидов. Кумарины ингибируют транскриптазу и подавляют активацию ядерного фактора-каппа В (NF-κB) [56].

В качестве противогриппозных средств предлагается использовать флавоноиды, полифенолы, алкалоиды, антоцианы, халконы, ксантоны и гомоизофлавоноиды, которые ингибируют нейраминидазу [4].

Действием против вируса гепатита В обладают полифенол, изофлорогеновая кислота [57], дегидрохейлантофоллин и некоторые другие амидные алкалоиды [58–59]. Куркумин подавляет репликацию и экспрессию гена вируса гепатита В [60].

В исследованиях на клеточных моделях [34, 35] было установлено, что кверцетин ингибирует проникновение вируса гриппа на ранней стадии инфекции, благодаря выраженным противовоспалительным свойствам уменьшает воздействие провоспалительных цитокинов и риск развития воспаления легких. Кроме того, он усиливает действие других лекарств. В работе [27] тестировались полифенолы против вируса денге – одной из самых распространенных инфекций, ежегодно поражающей 380 миллионов человек. Наибольшую активность проявили кверцетин и физетин.

В литературе упоминаются и другие антиоксиданты с противовирусной активностью: полисахариды [61, 62], хлорогеновые кислоты [63], делфинидин [64], глутатион [65–67], N-ацетилцистеин [68], байкалеин [69], изокверцетин [70] и ксантогумол [71]. Противовирусным действием обладают витамины: витамин С [72, 73], витамин А [74], витамин D [75–78], витамин Е [79], а также микроэлемент цинк [80, 81].

Перечень пищевых продуктов и напитков с антивирусным действием включает зеленый чай [82–85], морские водоросли [86, 87], некоторые лекарственные растения [89–90], яблоки [91], черную смородину [92], чеснок [93], прополис [94], гранат [95], ежевикоподобную малину [96] и хмель [97].

Эпидемия, связанная с новым коронавирусом SARS-CoV-2, поразила практически все страны земного шара. Авторы [98] подробно описывают роль окислительного стресса в развитии тяжелых симптомов заболевания, вклю-

чающих цитокиновый шторм, нарушение свертывания крови, поражение легких, гипоксию, повреждение тканей, митохондриальную дисфункцию, нарушение равновесия между фактором транскрипции NF-κB, участвующим в экспрессии цитокинов, и активацией Nrf2, ответственного за экспрессию антиоксидантных ферментов.

Рассматривая ключевые особенности коронавируса SARS-CoV и MERS-CoV, вызывавших эпидемии 2003 и 2012 годов, и некоторых других коронавирусов, авторы [99] предлагают использование природных антиоксидантов и для нового коронавируса SARS-CoV-2. Показано, что некоторые соединения, в первую очередь флавоноиды, проявляют противовирусное действие, включающее ингибирование ферментов, участвующих в репликации коронавируса, включая 3С-подобную протеазу 3CL^{pro}, папаин-подобную протеазу (PL^{pro}) и геликазу. Кроме того, снижение уровня АФК замедляет передачу сигналов апоптоза, активируемых коронавирусом. Механизмы воздействия антиоксидантов на изученные коронавирусы представлены на рис.4.

Российские ученые из Института иммунологии также считают перспективным использование природных антиоксидантов для лечения SARS-CoV-2 [100]. При анализе соединений авторы изучали возможность их взаимодействия с клеточными мишенями вируса, а также способности связывания с белками самого вируса SARS-CoV-2.

В работе [101, 102] итальянские медики описали пищевую поддержку при COVID-19, а в работе [103] предложили протокол по применению пищевых БАДов для некритически больных коронавирусом. Они рекомендуют таким больным потреблять белковые бульоны, поливитамины, микроэлементы, особенно витамин 25-гидроксивитамин D.

ХОЛИСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ АНТИОКСИДАНТОВ

Во многих случаях отмечается явление синергизма антиоксидантов – значительное увеличение действия при совместном применении [32, 62, 86]. Синергетический эффект позволяет снизить терапевтическую дозу и токсичность препарата, а также минимизировать или отсрочить возникновение лекарственной устойчивости вируса. В работе [62] описано воздействие сульфатированных полисахаридов из морских водорослей, собранных или культивируемых в Мексике, против вируса кори. Все полисахариды проявляли противовирусную активность и низкую цитотоксичность. При изучении синергетического эффекта оказалось, что действующие концентрации двух наиболее активных антиоксидантов, применяемых по отдельности, составляют 0,275 и 0,985 мкг/мл, а при их совместном действии концентрации снижаются до 0,0274 и 0,011 мкг/мл.

В то же время содержание в природных продуктах целого ряда антиоксидантов, обладающих множеством не только

HORIBA
Scientific

РАМАНОВСКИЙ МИКРОСКОП **LabRAM Soleil**

РЕВОЛЮЦИЯ В КАРТИРОВАНИИ

Запатентованная технология SmartSampling™
в 100 раз увеличивает скорость получения
изображений без потери высокого
пространственного разрешения

Two in One!

Duetta™

**Новое решение HORIBA Scientific:
абсорбционный спектрометр и флуориметр в одном приборе**

- Измерение поглощения и флуоресценции в УФ-ВИД-БИК диапазоне 250 – 1000 нм со сверхбыстрым построением матриц возбуждения – излучения
- Получение спектров флуоресценции в мгновение ока < 300 миллисекунд
- Скоростная идентификация веществ < 1 минуты
- Новое программное обеспечение EzSpec™ для сенсорных экранов

Табл.2. Перечень полифенолов – антиоксидантов с противовирусным действием, их структура и пищевые источники

Название	Структура	Пищевые источники	Ссылки
Кверцетин		Лук, яблоки, ягоды	34,35
Катехины, эпигаллокатехингаллат (ЭГКГ)		Белый, зеленый чай, чай оолонг (улун), какао, горький шоколад, виноград, красное вино	36–38
Теафлавины		Черный чай, чай оолонг (улун), пуэр	39
Куркумин		Куркума	40, 41
Ресвератрол		Красный виноград, красное вино, горец гребенчатый	42, 43
Гидрокситирозол		Оливки, листья оливы, оливковое масло	44

Название	Структура	Пищевые источники	Ссылки
Дигидрокверцетин		Кора лиственницы сибирской	45
Лигнаны (секоизоларичрезинол)		Лен, кунжут, овощи	46
Антоцианы		Цветные ягоды, фрукты и некоторые овощи	4
Проантоцианидины		Клюква, виноград, какао	47

антиоксидантных, но и других, часто разнонаправленных биологических свойств, делают сложной оценку эффективности отдельных соединений не в клеточных моделях, но на живом организме. Дополнительным фактором служат индивидуальные особенности человека, включающие его метаболизм и микробиоту.

Поэтому авторы [103] предлагают использовать для оценки холистический подход, включающий данные протеомики, метаболомики и транскриптомики. Эти методы позволят одновременно анализировать множественные компоненты, которые положительно и отрицательно влияют на окислительный стресс и последствия для здоровья. Такие исследования могут основываться на хорошо разработанных фармакокинетических моделях для оценки распределения, метаболизма и выведения отдельных ком-

понентов пищи, а также для изучения метаболитов микробиома кишечника. Интегрированный омиксный подход позволяет перейти от целевого анализа одного химического вещества к моделям системной биологии и оценить конкретные диетические вмешательства в рамках сложной биологической системы

Создание противовирусных лекарств на основе природных антиоксидантов – это, несомненно, одно из перспективных реальных направлений. Расширение числа использованных соединений и использование синергизма их биологического действия обеспечивают большой резерв лечебного антивирусного действия. Наряду с природными антиоксидантами можно использовать и

Рис.4. Механизмы воздействия антиоксидантов на изученные коронавирусы [99]

лекарства с антиоксидантной активностью, в частности полиоксидоний, занимающий первое место по антиоксидантной активности среди других лекарств [104]. Большие возможности заключены в лекарственных травах разных

стран. Природа придет на помощь человеку в борьбе с вирусными заболеваниями. Общее мнение вирусологов: нас ждут еще более опасные эпидемии, к которым мы должны быть готовы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркеры воспаления и окислительного стресса. Т. 25. , С. 809–827 // <https://www.biochemmack.ru/upload/uf/59e/59e74cd08ad31f9c72ede8466c1b211a.pdf>
2. Camini F.C., da Silva C.C.C., Almmeida L.T. et al. Implication of oxidative stress on viral pathogenesis // Arch. Viral. 2017. V. 162. P. 907–917.
3. Nencioni L., Sgarbanti R., Amanore D. et al. Intracellular redox signaling as therapeutic target for novel antiviral strategy // Curr. Pharm. Dec. 2011. V. 17. P. 3898–3904.
4. Mohammadi P.P., Fakhri S., Asgary S. et al. The signaling pathways and therapeutic targets of antiviral agents- focusing on the antiviral approaches and clinical perspectives of anthocyanins in the management of viral diseases // Front. Pharm. 2019. V. 10. P. 1207.
5. Противовирусные препараты от гриппа: резюме для клиницистов // Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
6. Imai M., Yamashita M., Sakai-Tagawa Y. et al. Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets // Nat Microbiol. 2020. V. 5. P. 27–33. doi.org/10.1038/s41564-019-0609-0.
7. Lü J., Lin P.H., Yao Q., Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems // J. Cell. Mol. Med. 2010. V. 14. No. 4. P. 840–860.
8. Hunyadi A. The mechanism(s) of action of antioxidants: From scavenging reactive oxygen/nitrogen species to redox signaling and the generation of bioactive secondary metabolites // Med Res Re. 2019. V. 39. P. 2505–2533.
9. Perez-Cano F.J., Castell M. Flavonoids in flammation and immune system // Nutrients. 2016. V. 6. P. 653.
10. Joseph S.V., Edirisinghe I., Barton-Freeman B.M. Fruit polyphenols- a review of anti-inflammatory effects in human // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2016. V. 56. P. 419–444.
11. Zhou Y., Zheng J., Li Y. et al. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer // Nutrients. 2016. V. 8. P. 2–35.
12. Яшин А.Я., Веденин А.Н., Яшин Я.И., Василевич Н.И. Профилактика онкологических заболеваний пищевыми продуктами, содержащими противоканцерогенные природные антиоксиданты // Лаборатория и производство. 2019 № 6. С. 52–62.
13. Williams R.J., Spencer J.P.E., Rice-Evans C. Flavonoids- antioxidant or signaling molecules // Free Radic Biol. Med. 2004. V. 36. P. 838–849.
14. Fraga C.G., Oteiza P.I., Gobleano M. Plant bioactives and redox signaling (-) epicatechin as a paradigm // Mol. Aspects Med. 2018. V. 61. P. 31–40.
15. Fraga C.G., Oteiza P.I. Dietary flavonoids . Role of (-) epicatechin and related procyanidins in cell signaling // Free Radic Biol. Med. 2011. V. 51. P. 813–823.

16. **Espin J.C., Gonzalez-Sarrias A., Tomas-Barberan F.A.** The gut microbiota- a key factor in the therapeutic effects of polyphenols // *Biomed. Pharm.* 2017. V. 139. P. 82–93.
17. **Tomas-Barberan F.A., Selma M.V., Espin J.C.** Interaction of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Cure.* 2016. V. 19. P. 471–476.
18. **Bahramsoltani R., Sodagari H.R., Farraei M.N.** et al. The preventive and therapeutic potential of natural polyphenols on influenza // *Expert Review of Anti-influenza therapy.* 2016. V. 14. P. 57–80.
19. **Kamboj A.** et al. Antiviral activity of plant polyphenols // *J. Pharm. Res.* 2012. V. 5. P. 2402–2412.
20. **El-Toumy S.A., Salib J.Y., El-Kashak W.A.** et al. Antiviral effect of polyphenol rich plant extracts on herpes simplex virus type 1 // *Food Sci. Human Wellness.* 2018. V. 7. P. 91–101.
21. **Mahmood N., Pizza C., Aquino R.** et al. Inhibition of HIV infection by flavonoids // *Antiviral Res.* 1993. V. 22. P. 189–197.
22. **Lin Y.M., Flavin M.T., Schure R** et al. Antiviral activities of bioflavonoids // *Planta Med.* 1999. V. 65. P. 120–128.
23. **Calland N., Sahuc M.E., Belouzard S.** et al. Polyphenols inhibit Hepatitis C virus entry by a new mechanism of action // *J. Virol.* 2015. V. 89. P. 10053–10063.
24. **Krylova N.V., Popov A.M., Leonova G.H.** Antioxidants as potential antiviral agents for Flavivirus infections // *Antibiot. khimioter.* 2016. V. 63. P. 25–31.
25. **Lozano-Sepulveda S.A., Rincon-Sanchez A.R., Rivas-Estilla A.M.** Antioxidants benefits in hepatitis C infection in the new DAAs era // *Annals of hepatology* 2019. V. 18. P. 410–415.
26. **Sadati S.M., Gheili G., Ranjbar S.** et al. Docking study of flavonoids derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase // *Biomedical Reports.* 2019. V. 10. P. 33–38.
27. **Jasso-Miranda C., Herrera-Camacho I., Flores-Mendoza L.K.** et al. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies // *Infection Drug Resistance.* 2019. V. 12. P. 1833–1852.
28. **Fioravanti R., Celestino I., Costi R.** et al. Effects of polyphenols compounds on influenza A virus replication and definition of their mechanism of action // *Bioorganic medicinal chemistry.* 2012. V. 20. P. 5046–5052.
29. **Date A.A., Destache C.J.** Natural polyphenols potential in the prevention of sexually transmitted viral infection // *Drug Discov. Today.* 2016. V. 21. P. 333–341.
30. **Uchide N., Toyoda H.** Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza associated complication // *Molecules.* 2011. V. 16. P. 2032–2052.
31. **Beck M.A.** Antioxidants and viral infection- host immune response and viral pathogenicity // *J. Am. Coll. Nutr.* 2001. V. 20. P. 580–586.
32. **Beck M.A.** The influence of antioxidant nutrients on viral infection // *Nutr. Rev.* 1998. V. 56. P. 367–374.
33. **Alvares M.A., Debatista N.B., Pappano N.B.** Antimicrobial activity and synergism of some substituted flavonoids // *Folia Microbiol.* 2008. V. 53. P. 23–28.
34. **Wu W., Li R.** et al. Quercetin as a antiviral agents inhibits influenza A virus entry // *Viruses.* 2015. V. 8.
35. **Rojas N., Del Campo J.A., Clement S.** et al. Effect of quercetin on hepatitis C virus life cycle – from viral to host targets // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 1–9.
36. **Calland N., Alfecka A., Belouzard S.** et al. (–) EGCG is a new inhibitor of hepatitis C virus entry // *Hepatology.* 2012. V. 55. P. 720–729.
37. **Huang H.C., Tao M.H., Hung T.M.** et al. EGCG inhibits entry of hepatitis B virus into hepatocytes // *Antiviral Res.* 2014. V. 111. P. 100–111.
38. **Xu J., Xu Z., Zheng N.A.** A review of the antiviral role of green tea catechins // *Molecules.* 2017. V. 22. P. 1337.
39. **Zu M., Yang F., Zhou W.L.** et al. In vitro anti-influenza virus and anti-inflammatory activities of theaflavin derivatives // *Antiviral Research.* 2012. V. 94. P. 217–224.
40. **Mathew D., Hsu W.L.** Antiviral potential of curcumin // *J. Funct. Foods.* 2018. V. 40. P. 692–699.
41. **Chen D., Shien J.H., Tiley L.** et al. Curcumin inhibits influenza virus infection and haem agglutination activity // *Food Chem.* 2010. V. 119. P. 1346–1351.
42. **Campagna M., Rivas C.** Antiviral activity of resveratrol // *Biochem. Soc. Transact.* 2010. V. 38. P. 50–53.
43. **Palamara A.T., Nencioni L., Aquilako K.** et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol // *J. Infect. Dis.* 2005. V. 191. P. 1719–1729.
44. **Yamada K., Ogawa H., Hara A.** et al. Mechanism of the antiviral effect of hydroxytyrosol on influenza virus appears to involve morphological change of the virus // *Antiviral Res.* 2009. V. 83. P. 35–44.
45. **Zarubaev V., Garshina A., Kalinina N.** et al. Anti-influenza activity of dihydroquercetin against lethal influenza virus infection // *Antiviral Res.* 2010. V. 86. P. A50.
46. **Charlton J.L.** Antiviral activity of lignan // *J. Nat. Prod.* 1998. V. 61. P. 1447–1451.
47. **Coleman S.L., Hurst R.D., Sawyer G.M., Krager M.C.** The in vitro evaluation of isolated procyanidins as modulator of cytokine-induced eotaxin production in human alveolar epithelial cells // *J. Berry Res.* 2016. V. 6. P. 115–124.
48. **Li B.Q., Fu T., Dongyan Y., Mikovits J.A., Ruscetti F.W., and Wang J.M.** Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. V. 276, N 2. P. 534–538. doi: 10.1006/bbrc.2000.3485.
49. **Lee J.S., Kim H.J., Lee Y.S.** (2003). A new anti-HIV flavonoid glucuronide from *Chrysanthemum morifolium* // *Planta Med.* V. 69, N 09. P. 859–861. doi: 10.1055/s-2003-43207
50. **Kitamura K., Honda M., Yoshizaki H., Yamamoto S., Nakane H., Fukushima M.,** et al. Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production in vitro // *Antivir. Res.* 1998. V. 37, N 2. P. 131–140. doi: 10.1016/S0166-3542(97)00069-7
51. **Min B.S., Hattori M., Lee H.K., Kim Y.H.** Inhibitory constituents against HIV-1 protease from *Agastache rugosa* // *Arch. Pharm. Res.* 1999. V. 22, N 1. P. 75–77. doi: 10.1007/BF02976440
52. **Min B.S., Jung H.J., Lee J.S., Kim Y.H., Bok S.H., Ma C.M.,** et al. Inhibitory effect of triterpenes from *Crataegus pinatifida* on HIV-1 protease // *Planta Med.* 1999. 65 (04), 374–375. doi: 10.1055/s-2006-960792
53. **Rukachaisirikul V., Pailee P., Hiranrat A., Tuchinda P., Yoosook C., Kasisit J.,** et al. Anti-HIV-1 protostane triterpenes and digeranylbisbenzophenone from trunk bark and stems of *Garcinia speciosa* // *Planta Med.* 2003. V. 69, N 12. P. 1141–1146. doi: 10.1055/s-2003-818006
54. **Zhang H., Tan G.T., Hoang V.D., Hung N.V., Cuong N.M., Soejarto D.D.,** et al. (2003). Natural Anti-HIV Agents. Part IV. Anti-HIV Constituents from *Vatica cinerea* // *J. Nat. Prod.* V. 66, N 2. P. 263–268. doi: 10.1021/np020379y
55. **Yu D., Morris-Natschke S.L., and Lee K.H.** (2007). New developments in natural products-based anti-AIDS research // *Med. Res. Rev.* V. 27, N 1. P. 108–132. doi: 10.1002/med.20075
56. **Kudo E., Taura M., Matsuda K., Shimamoto M., Kariya R., Goto H.,** et al. Inhibition of HIV-1 replication by a tricyclic coumarin GUT-70 in acutely and chronically infected cells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* V. 23, N 3. P. 606–609. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.12.034
57. **Hao B., Wu Y., Wang J., Hu S., Keil D.J., Hu H.,** et al. Hepatoprotective and antiviral properties of isochlorogenic acid A from *Lagerflora alata* against hepatitis B virus infection // *J. Ethnopharmacol.* 2012. V. 144, N. 1. P. 190–194. doi: 10.1016/j.jep.2012.09.003
58. **Jiang Z., Liu W., Zhang X., Luo J., Ma Y., and Chen J.** Anti-HBV active constituents from *Piper longum* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. V. 23, N 7. P. 2123–2127. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.01.118

a Hyve event

Международная выставка оборудования, сырья и технологий для фармацевтического производства

10-13
НОЯБРЯ
2020

Россия, Москва
МВЦ «Крокус Экспо»

Получите
бесплатный билет
на сайте
по промокоду:

pha20LAB

pharmtech-expo.ru

+7 (495) 799-55-85
pharmtech@hyve.group

59. Zeng F., Xiang Y., Liang Z., Wang X., Huang D.-e., Zhu S., et al. Anti-hepatitis B virus effects of dehydrocheilanthifoline from *Corydalis saxicola* // *Am. J. Chin. Med.* 2013. V. 41, N 01. P. 119–130. doi: 10.1142/S0192415X13500092.
60. Rechtman M.M., Har-Noy O., Bar-Yishay I., Fishman S., Adamovich Y., Shaul Y., et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α . *FEBS Lett.* 2010. V. 584, N 11. P. 2485–2490. doi: 10.1016/j.febslet.2010.04.067
61. Shi Q., Wang A., Lu Z. et al. Overview on the antiviral activity and mechanism s of marine polysaccharides from sea weeds // *Carbohydr. Res.* 2017. V. 453-454. P. 1–9.
62. Moran-Santibanez K., Crus-Suarez L.E., Riegue-Maric D. et al. Synergistic effects of sulfated polysaccharides from Mexican seaweed against Measles virus // *Biomed Res. Int.* 2016. V. 2016. 8502123.
63. Wang G.F., Shi L.P., Pen Y.D. et al. Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid , quinic and caffeic acid in vivo and in vitro // *Antiviral Res.* 2009. V. 83. P. 186-190.
64. Varquez-Calvo A., deOya N.J., Martin-Acebes M.A. et al. Antiviral properties of natural polyphenols delphinidin and EGCG against of flaviviruses west Nile virus, Zika virus and Dengue virus // *Front.Microbiol.* 2017. V. 8. P. 1314.
65. Nencioni L., Invara A., Aquilano K. et al. Influenza A. virus replication is dependent on an antioxidant pathway that involves GSH AND Bel-2 // *FASEB J.* 2003. V. 17. P. 758–760.
66. Cai J., Chen Y., Seth S. Inhibition of influenza infection of glutathione // *Free Radic Biol Med.* 2003. V. 34. p. 928–936.
67. Fraterna A., Paoletti M.F., Casabianca A. et al. GSH and analogs in antiviral therapy // *Mol. Aspects Med.* 2009. v. 30. p. 99–110.
68. Lai K.Y., Ng W.Y., Osburgo P.K. et al. High dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia // *Ann. Intern. Med.* 2010. V. 152. P. 667–668.
69. Zandi K., Teoh B.T., San S.S. et al. Novel antiviral activity of baicalin against dengue virus // *BMC Complement Altern. Med.* 2012. V. 12. P. 214.
70. Kim Y., Naraganon S. , Chang K.O. Inhibition of influenza virus replication of plant –derived isoquercetin // *Antiviral Res.* 2010. V. 88. P. 227–235.
71. Wang Q., Ding Z.H., Liu J.K., Zheng Y.T., Xanthohumol a novel anti HIV-1 agent purified from hops // *Antiviral Res.* 2004. V. 64. P. 189–194.
72. Hemica H. Vitamin C and infections // *Nutrients.* 2017. V. 9. P. 339.
73. Furuya A., Uozaki M., Yamasaki H. et al. Antiviral effects of ascorbic and dehydroascorbic acids in vitro // *Int. J. Mol. Med.* 2008. V. 22. P. 541–545.
74. Lee H., Ko G. Antiviral of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 25835.
75. Beard J.A., Bearden A., Striner R. Vitamin D and antiviral state // *J. Clin. Viral.* 2011. V. 50. P. 194–200.
76. Teymoori-Rad M., Shoki F., Salimi V., Marashi S.M. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection- on immunity and disease // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. P. 450.
77. Gruber-Bzura B.M. Vitamin D. influenza- prevention or therapy // *Int. J. Med. Sci.* 2018. V. 19. P. 19. P. E2419.
78. Jimenez-Sousa M.A., Martinez I., Medrano L.M. et al. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection // *Front Immunol.* 2018. V. 9. P. 458.
79. Hemila H. Vitamin E and the risk of pneumonia-using the 12 statistic to quantify heterogeneity within a controlled trial // *Br. J. Nutr.* 2016. V. 116. P. 1530–1536.
80. Read S.A., Obeid S., Ahlenstiel C. et al. The role of zinc in antiviral immunity // *Adv. Nutr.* 2019. V. 10. P. 696–710.
81. Haase H., Rinn L. Zinc signals and immune function // *BioFactors* 2014. V. 40. P. 27–40.
82. Reygaert W.C. Green tea catechins-their use in treating and preventing infection disease // *Biomed Res. Int.* 2018.
83. Xu J., Xu Z., Zheng N. Review of the antiviral role of green tea catechins // *Molecules* 2017. V. 22. P. 1337.
84. Sang J.M., Lee K.H., Seong B.L. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus // *Antiviral Res.* 2005. V. 68. P. 66–74.
85. Carneiro B.M., Batista M.H., Braga A.C. et al. The green tea molecule EGCG inhibits zika virus entry // *Virology.* 2016. V. 496. P. 205–218.
86. Moran-Santifanez K., Pena-Hernandez M.A., Crus-Suarez L.E. Virucidal and synergistic activity of polyphenols-rich extracts of seaweeds against Measles virus // *Viruses.* 2018. V. 10. P. 465.
87. Gheda S.F., Al-Adawi H.I., El-Deeb N.M. Antiviral profile of brown and red seaweed polysaccharides against hepatitis C VIRUS // *Iran J. Pharm. Res.* 2016. V. 15. P. 483–491.
88. Liu A.L., Liu B., Qin H.L. et al. Anti influenza virus activities of flavonoids from the medicinal plant *Elshaltzia regulosa* // *Planta Med.* 2008. V. 74. P. 847–857.
89. Jassim S.A., Naji M.A. Novel antiviral agents- a medicinal plant perspective // *J. Appl. Microbiol.* 2003. V. 95. P. 412–427.
90. Mukhtar M., Arshad M., Armad M et al. Antiviral potentials of medicinal plants // *Virus Res.* 2008. V. 131. P. 111–120.
91. Suarez B., Alvarez A.L., Garcia Y.D. et al. Phenolic profiles, antioxidant activity and in vitro antiviral properties of apple pomace // *Food Chem* 2010. V. 120. P. 339–342.
92. Knox Y.M. et al. Anti-influenza virus activity of crude extract of *Ribes nigrum* L // *Phytotherapy Res.* 2009. V. 17. P. 120–122.
93. Tasi Y., Col L.L., Davis L.E. et al. Antiviral properties of garlic in vitro effects on influenza B , herpes simplex and Coxsackie virus // *Planta Med.* 1985. V. 51. P. 460–461.
94. Schnitzler P., Neuner A., Noluemper C. et al. Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds // *Phytother. Res.* 2009. V. 24. P. 320328.
95. Moradi M.T., Karimi A., Shanrani M. et al. Anti-influenza virus activity and phenolic of pomegranate peel extract and fractions // *Avicenna/Med. Biotech.* 2019. V. 11. P. 285-291.
96. Lee J.H., Oh M., Seok J. et al. Antiviral effects of black raspberry (*Rubus coreanus*) seed and its gallic acid against influenza virus infection // *Viruses.* 2016. V. 8. P. 1–12.
97. Buckwold V.E., Wilson R.J., Nalca A. et al. Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA viruses // *Antiviral Research.* 2004. V. 61. P. 57–62.
98. Cecchini R. Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression // *Medical Hypotheses.* 2020. V. 143. P. 110102.
99. Diniz L.R.L., da Silva C., Filho M.B., Fielding B.C., de Sousa D.P. Natural Antioxidants: A Review of Studies on Human and Animal Coronavirus // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020, Article ID 3173281. 14 p. <https://doi.org/10.1155/2020/3173281>.
100. Андреев С.М., Шершакова Н.Н., Кожихова К.В., Шатилов А.А., Тимофеева А.В., Турецкий Е.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19 // *Российский аллергологический журнал.* 2020. Т. 17, № 2. С. 18–32.
101. Laviano A., Koverech A., Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-COV-2 (COVID-19) // *Nutrition.* 2020. V. 74. P. 110834 doi: 10.1016/j.nut.2020.110834.
102. Caccialanza R., Laviano A., Lobassio F. et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019. Novel coronavirus disease (COVID-19)-Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol // *Nutrition* 2020. V. 74. P. 110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835.
103. Dennis K.K., Go Y.M., Jones D.P. Redox system biology of nutrition and oxidative stress // *J. Nutr.* 2019. V. 149. P. 553–565.
104. Яшин А.Я. Веденин А.Н. Яшин Я.И. Лекарственные препараты, лекарственные растения и БАДы с антиоксидантной активностью // *Сорбц. и хромат. Процессы.* 2017. Т. 17, № 3. С. 916–925.

**1st Russian-Chinese Symposium
on Organoelement Chemistry**

Moscow, 17-20 May 2021

**Институт элементоорганических соединений
имени А.Н. Несмеянова РАН**

17–20 мая 2021 г.

www.ineos.ac.ru

Первый российско-китайский симпозиум ПО ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН совместно с Государственной целевой лабораторией по элементоорганической химии Нанкайского университета (г.Тяньцзинь, Китай) приглашает Вас принять участие в Первом российско-китайском симпозиуме по элементоорганической химии. Симпозиум направлен на развитие устойчивого долгосрочного российско-китайского сотрудничества, расширение научного взаимодействия и обмена информацией о результатах исследований в различных областях элементоорганической химии; развитие внутрироссийской и международной коммуникации между научным, образовательным и бизнес-сообществами, обсуждение возможности выполнения совместных проектов и создания совместной российско-китайской лаборатории по проблемам элементоорганической химии.

ТЕМАТИКА

- элементоорганическая и координационная химия
- гомогенный и гетерогенный катализ
- элементоорганические полимеры и функциональные материалы
- супрамолекулярная химия
- элементоорганические и макромолекулярные соединения для химии материалов

Программой конференции предусмотрены пленарные доклады ведущих российских и китайских ученых, устные сообщения и стендовые сессии.

Актуальная информация о Симпозиуме и условиях участия:

www.ineos.ac.ru