

Полифенолы из наземных и морских растений как ингибиторы репродукции коронавирусов

*Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Б. Г. АНДРЮКОВ^{1,2}, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ,
Т. А. КУЗНЕЦОВА, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ, Л. Н. ФЕДЯНИНА,
И. Д. МАКАРЕНКОВА, И. В. ГАЛКИНА³, М. Ю. ЩЕЛКАНОВ^{1,3,4,5}

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток, Российская Федерация

² Дальневосточный филиал НИИ военной медицины, Владивосток, Российская Федерация

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация

⁴ ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

⁵ Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Polyphenols Sourced from Terrestrial and Marine Plants as Coronavirus Reproduction Inhibitors

*NATALIA N. BESEDNOVA¹, B. G. ANDRYUKOV^{1,2}, TATYANA S. ZAPORZHETS,
TATYANA A. KUZNETSOVA, SERGEY P. KRYZHANOVSKIY, LYUDMILA N. FEDYANINA,
ILONA D. MAKARENKOVA, IRINA V. GALKINA³, MIKHAIL YU. SHCHELKANOV^{1,3,4,5}

¹ Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation

² Far Eastern Branch of the Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Vladivostok, Russian Federation

³ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

⁵ A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Резюме

В настоящем обзоре представлены материалы последних лет, касающиеся важнейшей проблемы современности — поиску новых ингибиторов репродукции коронавирусов. В качестве перспективных соединений такого плана рассматриваются полифенольные соединения из наземных и морских растений, поливалентные биорегуляторы, обладающие множественной биологической активностью. Полифенолы способны вмешиваться в разные этапы жизненного цикла вирусов, что характеризует их как многоцелевые препараты, действующие на жизненно важные белки возбудителя. Вместе с тем, авторы обзора обращают внимание на то, что для разработки лекарственных препаратов на основе растительных полифенолов необходимо преодолеть достаточно много трудностей, поскольку эти соединения характеризуются сложностью структур, низкой биодоступностью и быстрым выведением из организма. Кроме того, требуется проведение глубоких исследований *in vivo* на животных, а также в клинических условиях. Несмотря на все трудности, растительные полифенолы со временем должны найти свое место в качестве кандидатов для создания на их основе противовирусных лекарственных средств, биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания.

Ключевые слова: полифенолы наземных и морских растений; флоротаннины; ингибиторы репродукции коронавирусов

Для цитирования: Беседнова Н. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Федянина Л. Н., Макаренкова И. Д., Галкина И. В., Щелканов М. Ю. Полифенолы из наземных и морских растений как ингибиторы репродукции коронавирусов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 62–81. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-62-81.

Abstract

The review presents the data of recent years concerning the most important modern problem — the search of the new inhibitors of coronaviruses' reproduction. Polyphenolic compounds (phlorotannins) from terrestrial and marine plants, polyvalent bioregulators with multiple biological activity, are considered as promising compounds of this type. Polyphenols are able to interfere with different stages of coronaviruses' life cycle. This fact characterizes polyphenols as multi-purpose drugs that affect vital proteins of the pathogens. At the same time, the authors of the review draw attention to the fact that many difficulties must be overcome to develop medications based on plant polyphenols, since these compounds are characterized by complex structures, low bioavailability, as well as rapid excretion from the body. In addition, *in vivo* studies on animals, as well as in clinical trials, are required. Despite all the difficulties, plant polyphenols should eventually be the source for creating antiviral medicines, biologically active food additives, and functional food products.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, г. Владивосток, 690087

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 1 Selskaya str., Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, 690087 Russian Federation

Keywords: polyphenols of terrestrial and marine plants; phlorotannins; natural compounds; inhibitors of coronavirus reproduction

For citation: Besednova N. N., Andryukov B. G., Zaporozhets T. S., Kuznetsova T. A., Kryzhanovsky S. P., Fedyanina L. N., Makarenkova I. D., Galkina I. V., Shchelkanov M. Yu. Polyphenols Sourced from terrestrial and marine plants as coronavirus reproduction inhibitors. *Antibiot i Khimioter.* 2021; 66: 3–4: 62–81. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-62-81.

1. Введение

В прошлом веке коронавирусы (Nidovirales: Coronaviridae) рассматривались как серьёзная ветеринарная проблема, однако они не относились к числу особо опасных для человека. Нынешний век начался и продолжает находиться под знаком серьёзной ревизии научных представлений об эпидемическом и пандемическом потенциале этой таксономической группы царства Virae.

Отношение к коронавирусам кардинально изменилось в 2002 г., когда коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) в южнокитайской провинции Гуандун проник из своего природного резервуара — рукокрылых (*Chiroptera*) — сначала в используемых в гастрономических целях гималайских цивет (*Paguma larvata*), а затем и в человеческую популяцию, вызвав эпидемическую вспышку (01.11.2002–31.07.2003) с летальностью 9,6 % $\approx 774 / 8096$, учитывая завозные случаи в 29 странах [1–3].

В 2012 г. на территории западной части Аравийского полуострова были выявлены связанные с однокорбыми верблюдами (*Camelus dromedarius*) и рукокрылыми в качестве промежуточных хозяев природные очаги коронавируса Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Merbecovirus*), который стал причиной массовых эпидемических вспышек как на эндемичной территории, так и за её пределами [1, 4].

В начале декабря 2019 г. в срединной китайской провинции Хубэй стали развиваться эпидемические события, связанные с новым коронавирусом, способным вызывать у людей тяжёлые (вплоть до летальных) первичные вирусные пневмонии [5]. Первый случай такой пневмонии был официально зарегистрирован в г. Ухань 08.12.2019 [6]. Заболевание получило название COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [7], а его этиологический агент — коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) (Coronaviridae, *Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*) [8]. Природным резервуаром SARS-CoV-2 являются рукокрылые, а промежуточным хозяином стали, по-видимому, яванские панголины (*Manis javanica*) [9], широко представленные на чёрном рынке

животных, используемых для нужд восточной медицины в Юго-Восточной Азии. Уже 11.03.2020, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила начало пандемии COVID-19 [10], и в конце 2020 г. летальность составила 2,2% $\approx 1754574 / 79231893$ [11].

Лечение COVID-19 существенно осложняется отсутствием единого, имеющего международный консенсус, протокола лечения различных клинических форм этого заболевания. Перепрофилированные синтетические препараты направлены, в основном, на широкий спектр РНК-содержащих вирусов и при этом обладают нежелательными побочными эффектами. В связи с этим внимание научного сообщества активно привлекают природные биологически активные соединения, в частности, полифенолы из наземных и морских растений, которые, в основном, малотоксичны, или вовсе нетоксичны и обладают значительным противовирусным потенциалом [12, 13]. Одной из особенностей этих биополимеров является воздействие на многокомпонентный спектр потенциальных мишеней как в составе вирусов, так и в организме хозяина, что связано с большим разнообразием их структуры.

Цель обзора — структурировать имеющуюся в научной литературе информацию о механизмах ингибирования полифенольными соединениями из наземных и морских растений различных стадий жизненного цикла коронавирусов для оценки возможностей разработки на их основе новых специфических лекарственных средств, биологически активных добавок к пище (БАД) и продуктов функционального питания.

2. Полифенолы из наземных и морских растений

Полифенолы представляют собой обширный класс химических соединений, содержащих в составе молекулы несколько фенольных групп. Это вторичные метаболиты растений или органические соединения, синтезируемые ими. Вторичными их называют потому, что они не участвуют в росте, развитии или репродукции растения. Их роль состоит в защите от ультрафиолетового излучения и влияния патогенов.

2.1. Полифенолы наземных растений. Крупнейшей группой полифенолов растительного происхождения являются флавоноиды, включающие флавоны (рис. 1В), изофлавоны, 4-фе-

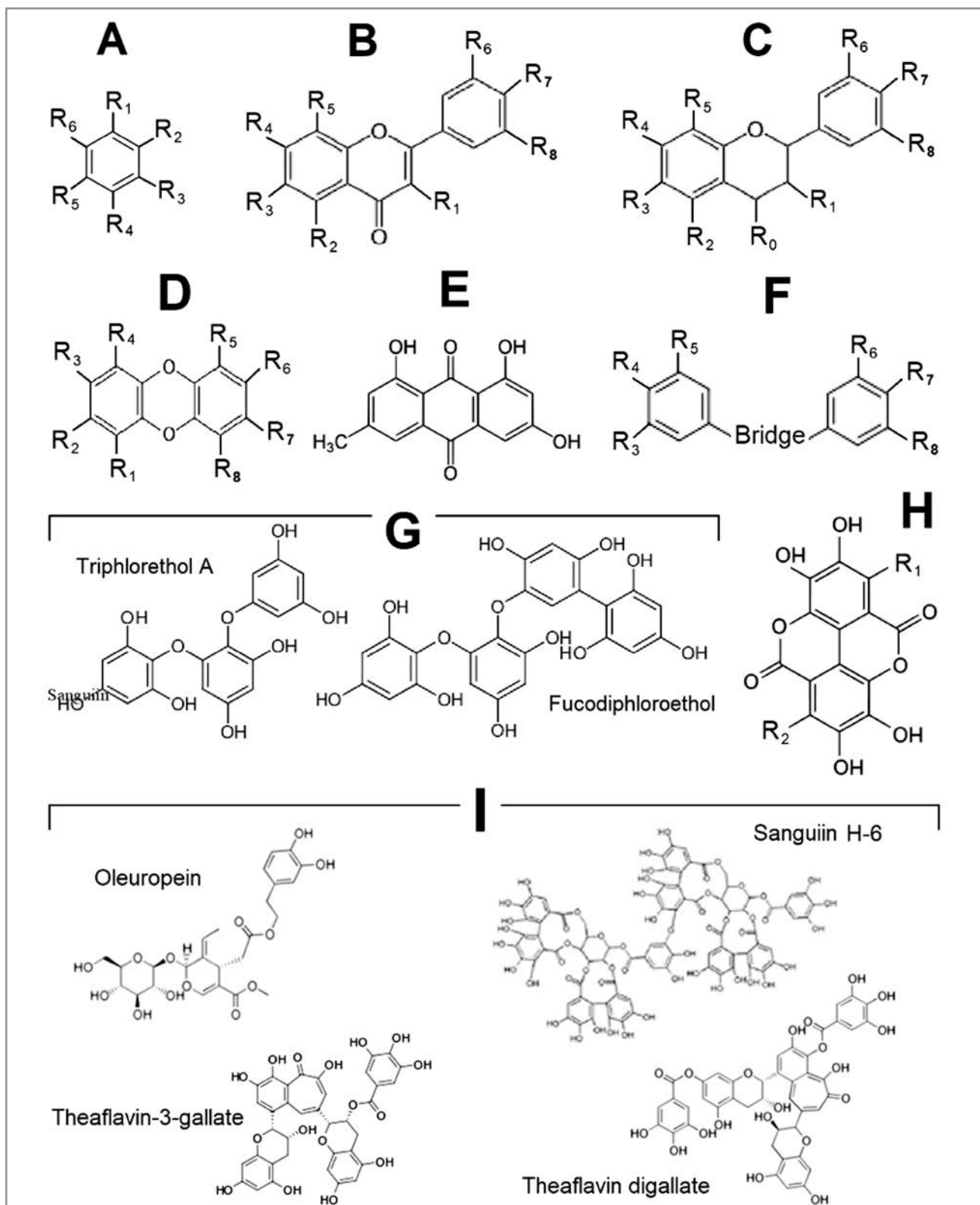


Рис. 1. Структурные формулы соединений, обсуждаемых в статье.

Примечание. А — соединения с одной фенольной группой; В — флавоны; С — катехины; D — дибензодиоксины; E — эмодин; F — комплексные дифенолы; G — сложные эфиры полифенолов; H — дилактон производные гексагидроксидифениловой кислоты; I — полифенолы с уникальной структурой.

Fig. 1. Structural formulas of the compounds discussed in the article.

Note. A — compounds with one phenolic group; B — flavones; C — catechins; D — dibenzodioxins; E — emodin; F — complex diphenols; G — esters of polyphenols; dilactone derivatives of hexahydroxydiphenylic acid; I — polyphenols with a unique structure.

нил-кумарины, катехины (рис. 1С), дибензодиоксины (рис. 1D), комплексные дифенолы (рис. 1F), сложные эфиры полифенолов (рис. 1G), дилактон производные гексагидроксидифениловой кислоты (рис. 1H), а также полифенолы с уникальной структурой (рис. 1I) [14–18].

Подавляющее большинство растительных фенолов являются полифенолами (РП), т.е. их молекулы содержат не одно, а несколько бензольных колец, что создаёт возможность присоединения различных боковых радикалов с увеличением числа бензольных ядер (рис. 1). Разнообразие растительных ПФ ещё больше усиливается из-за вариаций гликозидного остатка, т.к. в растениях полифенолы присутствуют не в чистом виде, а в форме соединений с различными моно- и олигосахаридами, только флавоноидов описано более 9000 [19]. Группа флавоноидов наиболее изучена, поскольку они не обладают токсичностью, могут синергически действовать с традиционными лекарствами, а их функциональные группы — взаимодействовать с различными клеточными мишенями и связываться с ними [20, 21].

К настоящему времени доказана поливалентность эффектов растительных полифенолов — установлены их антивирусная [22], антиоксидантная [23], противовоспалительная [24], иммуномодулирующая [25] и другие активности. Однако только около 15% из 300000 описанных видов растений систематически изучены на предмет их биологических эффектов. Поэтому обширная область исследований всё ещё остаётся открытой для изучения полифенолов, способствующих укреплению здоровья человека [26].

Лучше всего в группе флавоноидов изучена противовирусная активность кверцетина. Установлено, что, введенный перорально, он защищает мышей от летального вируса Менго [27]. Показано дозозависимое действие кверцетина в отношении полиовирусов типа 1, HSV-1, HSV-2 и респираторно-синтициального вируса (RSV) в культурах клеток [28]. Механизм действия кверцетина на вирусы HSV-1 и HSV-2 P-Y. Hung и соавт. [29] связали с блокированием прикрепления и проникновения возбудителя в клетку-хозяина. При этом кверцетин ингибирует активацию сигнального пути NF-kB, необходимую для экспрессии гена HSV. Противовирусными свойствами обладают и другие флавонолы — кемпферол [30], рутин [31] и физетин [32].

Прямую внеклеточную вирулицидную активность по отношению к вирусу японского энцефалита показал флавоноид байкальского шлемника — байкалеин ($IC_{50} = 14,28$ мкг/мл) при введении его в культуру клеток Vero после адсорбции вируса [33]. Байкалеин оказывает ингибирующее действие и на вирус клещевого энцефалита, обладая прямой вирулицидной

активностью, а также влияя на адсорбцию и внутриклеточную репликацию вируса, что определяет его ценность в качестве высокоэффективного противовирусного средства [34].

Противовирусными свойствами обладают катехины чёрного и зелёного чая, относящиеся к флаванам. Результаты этих исследований изложены в ряде работ [35–37]. Достаточно хорошо изучено действие ресвератрола, противовирусные эффекты которого связывают с ингибированием вирусной репликации, синтеза белка, экспрессии генов и синтеза нуклеиновых кислот [38]. Ресвератрол — это природный полифенол стильбен, в большом количестве содержащийся в винограде, красном вине, шелковице и арахисе. Он нерастворим в воде, однако растворяется в этаноле и диметилсульфоксиде. Ресвератрол обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием — поглощает супероксид и гидроксил *in vivo* и *in vitro*, а также гидропероксильные радикалы липидов [39–40]. К сожалению, ресвератрол имеет низкую биодоступность при приёме внутрь, а также быстро метаболизируется в организме, что связано с ускоренным метаболизмом соединения в печени до глюкуронидов и сульфатов. Однако к настоящему времени разработаны структурированные наночастицы, улучшающие биодоступность ресвератрола и продлевающие его высвобождение *in vivo* [41].

Установлено ингибирующее действие ресвератрола по отношению к вирусам Эпштейн — Барра, герпеса, респираторно-синтициальному вирусу, ВИЧ, энтеровирусу 71, вирусу гепатита С, цитомегаловирусу, человеческому риновирусу и пр. [38].

Таким образом, противовирусное действие полифенолов ряда наземных растений доказано в экспериментах на различных моделях.

2.2. Полифенолы морских водорослей. Полифенольные соединения содержатся в бурых, красных и зелёных морских водорослях. В зелёных и красных водорослях содержится большое количество различных фенольных соединений — бромфенолов, флавоноидов, фенольных кислот, фенольных терпеноидов и микоспорин-подобных аминокислот [42]. Бурые водоросли отличаются высоким содержанием флоротаннинов (ФТ), которые делятся на 6 групп в зависимости от характера структурной связи:

- флорэтолы (арилэфирные связи);
- фуколы (арил-арильные связи);
- фукофлорэтолы (эфирные или фениловые связи);
- экололы (дибензо-1,4-диоксин связи);
- фухалолаы (орто-пара-расположенные эфирные мостики, содержащие дополнительную гидроксильную группу);
- кармалолаы (дибензодиоксиновый фрагмент).

Мономерная единица ФТ — флороглюцин, который образуется посредством ацетат-малонатного (поликетидного) пути в аппарате Гольджи [43].

Антиоксидантная активность флоротаннинов в 2–10 раз выше по сравнению с аскорбиновой кислотой или токоферолом [44]. Таким образом, они способны предотвращать окислительный стресс и повреждения клеток при патологических процессах (рис. 2).

Мировой опыт морской фармации свидетельствует об огромном потенциале морских гидробионтов в качестве сырья для оригинальных фармацевтических субстанций и лекарств [46–49]. Полифенольные соединения, полученные из морских водорослей, как и полифенолы из наземных растений, способны оказывать противовирусное действие. Ряд соединений из этих гидробионтов, включая альтернативные противовирусные препараты, коммерчески доступны на фармацевтических рынках [50].

В последние годы за рубежом проводятся интенсивные исследования противовирусной активности полифенольных соединений из морских водорослей. При этом отмечают, что к ПФ чувствительны преимущественно оболочечные вирусы. Однако появляются и другие данные. Так, Е. В. Kim и J. Н. Kwak [51] установили ингибирующую активность ФТ из бурой водоросли *E.bicyclis* по отношению к вирусу папилломы человека. S.-Н. Еом и соавт. [52] показали возможность использования ФТ из *E.bicyclis* при норовирусной инфекции. По их данным, ФТ предотвращают прикрепление вируса к клеткам хозяина. Флоротаннины из водоросли *E.cava* были использованы для усиления защиты против безоболочечного РНК-вируса геморрагической септицемии (VHSV) — высококонтагиозной болезни пресноводных и морских рыб [53].

Флоротаннины водорослей ингибируют жизненно важные белки вирусов. Так, флорофукофуразол А с $IC_{50}=13,48\pm 1,93$ мкМ ингибировал синтез белка вируса гриппа А (H1N1 и H9N2), а также снижал экспрессию NA и HA, наиболее сильно в дозе 40 мкМ [54]. Близкие результаты с использованием в качестве модели вируса гриппа были получены Y. B. Ryu и соавт. [55]. М. J. Ahn и соавт. [56] показали ингибирующее действие 8,8-бизола и 8,4-дизола из водоросли *E.cava* на уровень обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1. М. Wink [57] подтвердил, что полифенолы способны легко связываться с липопротеинами оболочки вируса, что может предотвратить инвазию возбудителя в клетки хозяина.

С появлением в популяции в 2020 г. SARS-CoV-2 в разных странах стали исследовать возможности применения фенольных соединений из наземных и морских растений для создания эффективных безвредных средств лечения и профилактики коронавирусной инфекции. Следует обратить внимание на тот факт, что уже раньше, с появлением коронавирусов — возбудителей SARS и MERS, начались исследования потенциала этих биологически активных соединений в качестве противовирусных средств [39].

Из-за плейотропной активности, ярко выраженных противовирусных эффектов и отсутствия токсичности полифенольные соединения растений и их производные могут представлять собой целевые соединения, которые со временем, несомненно, обогатят арсенал лекарственных средств против SARS-CoV-2.

3. Структура вириона и жизненный цикл SARS-Cov-2

Коронавирусы найдены как у человека, так и у животных. Обычно они вызывают лёгкие воспалительные процессы в дыхательных путях. Более серьёзные клинические случаи ранее были вызваны SARS и MERS-коронавирусами [58].

Вирион представляет собой округлую (90–140 нм) плейоморфную частицу (рис. 3). В липидную оболочку погружены три структурные трансмембранные белковые структуры:

— Тримеры гликозилированного белка S (1 273 aa, 141,0 kD)¹, формирующие характерные булавовидные пепломеры² (9–12 нм). Шипы на поверхности коронавируса частично имеют те же характеристики, что и другие 4 человеческих коронавируса (HCoV-NL-63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1), вызывающих лёгкие респираторные заболевания [59].

— Наиболее многочисленный в составе вириона гликозилированный белок М (222 aa, 25,0 kD) с трёхзаходной NexoCendo-топологией [60, 61]. М-гликопротеин определяет форму вируса и представляет собой центральный драйвер сборки вируса.

— Пентамеры белка Е (75 aa, 8,2 kD), которые представлены в небольшом количестве (порядка 20 копий на вирион);

— Нуклеокапсид (70 нм), имеющий спиральную симметрию и формирующийся фосфорилированным белком N (409 aa, 45,5 kD), который нековалентно связан с одиночным сегментом вирионной геномной РНК-позитивной полярности (вРНК⁺) длиной 26,4–31,7 т. п. о. (29 903 nt) [60, 61]. Белок N связан с вирусной РНК и экспресси-

¹ Здесь и далее приводятся расчётные значения молекулярных масс без учёта посттрансляционных модификаций согласно нуклеотидной последовательности прототипного штамма SARS-CoV-2/Wuhan-Hu-1 (GenBank ID: NC_045512).

² Булавовидные пепломеры, образующие хорошо различимое «короновидное обрамление» на негативно-контрастированных электронно-микроскопических снимках, и дали название семейству Coronaviridae.

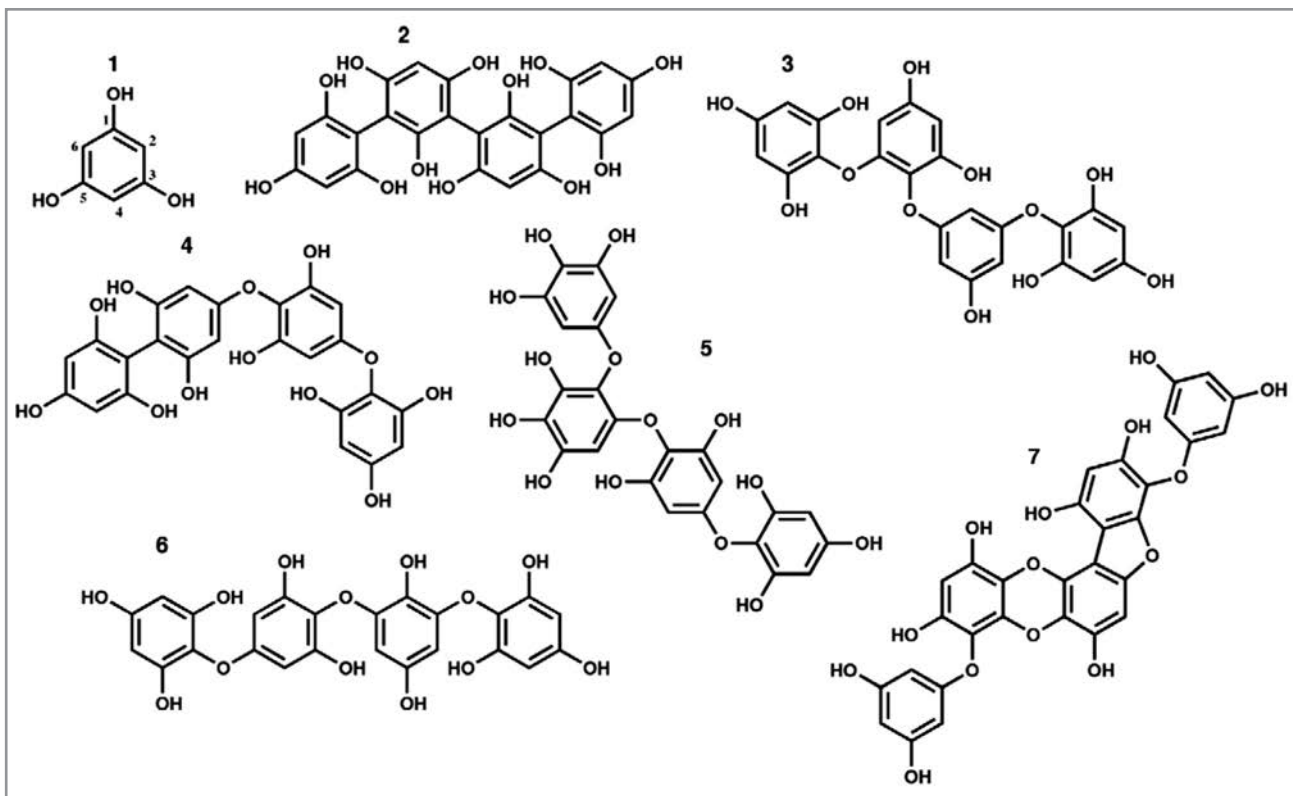


Рис. 2. Химическая структура различных типов флоротаннинов.

Примечание. Флороглюцинол (1); тетрафукол А (2); тетрафторэтол В (3); фукодифлорэтол А (4); тетрафухалол А (5); тетраизофухалол (6); флорофукофуорэкол (7) [45].

Fig. 2. Chemical structure of various types of phlorotannins.

Note. Phloroglucinol (1); tetrafucool A (2); tetrafluoroethol B (3); fucodiphlorethol A (4); tetrafuhalol A (5); tetraisoфуhalol (6); florofukofurocol (7) [45].

руется в организме хозяина в начале инфекции. Он играет решающую роль в патогенезе, способен взаимодействовать с другими структурными белками, а также с белками хозяина, повышая эффективность транскрипции и сборки вируса.

Полногеномное секвенирование вируса SARS-CoV-2 показало, что он на 96% схож с SARS-подобным коронавирусом летучих мышей, а также на 79,5% идентичен SARS-CoV [62], а некоторые закодированные белки (главная протеиназа коронавируса, папаиноподобная протеиназа и РНК-зависимая РНК-полимераза) обладают 96% сходством с SARS-CoV. Всё это позволяет считать, что патогенетические механизмы развития инфекции у SARS-CoV-2 и SARS-CoV действуют по одному принципу.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень начинается со специфического взаимодействия (рис. 4А) рецептор-связывающего домена первой субъединицы спайкового гликопротеина вируса (S1-RBD — receptor binding in S1 subunit) с пептидазным доменом (PD — peptidase domain) клеточного рецептора — ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2 (рис. 4В)). До прикрепления к поверхности клетки-мишени субъединицы S1 и S2 спайкового белка сарбековирисов связаны ковалентно,

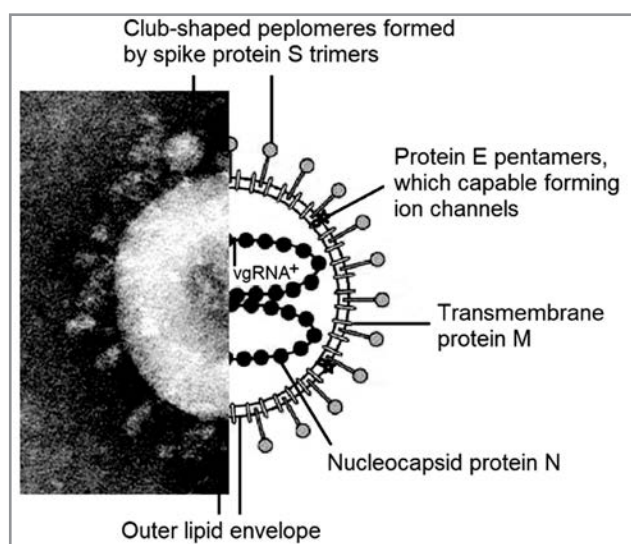


Рис. 3. Морфология вириона SARS-CoV-2 [3].
Fig. 3. Morphology of SARS-CoV-2 virion [3].

а после прикрепления — протеолитически расщепляются клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2 — transmembrane protease serine 2). После диссоциации комплекса S1-RBD(×PD-ACE2 высвобождается ра-

нее находившийся внутри второй субъединицы S-белка гидрофобный пептид слияния (S2-FP — fusion peptide in S2 subunit) (рис. 4C), который индуцирует слияние вирусной и клеточной мембран, и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки (рис. 4D) [63]. У представителей подрода *Sarbecovirus* имеется дополнительный клеточный рецептор — CD147 [64–65]. Показано, что Neuropilin-1 (NRP-1) способен специфически взаимодействовать с S-белком и, по-видимому, также выступать в качестве дополнительного рецептора SARS-CoV-2 [66–67].

Вирионная геномная РНК представляет собой односегментную молекулу РНК позитивной полярности (вгРНК⁺), которая m7G-кэпирована на 5' и полиаденилирована на 3' конце подобно клеточным мРНК, что «дезинформирует» рибосомы клетки-хозяина, и они начинают синтезировать на матрице вгРНК⁺ два протяжённых полипептида: pp1a и pp1ab (рис. 4E). Открытые рамки считывания (ORF — Open reading frame) — ORF 1a для pp1a и ORF 1a/1b для pp1ab — одновременно служат стартом с позиции 266 nt в то время, как первые 255 nt составляют 5' UTR (5' terminus untranslated region — не транслируемая область на 5' конце). Около 70% рибосом успешно завершают синтез pp1a (4 406 aa, 489,9 kD), достигнув стоп-кодона UAA13483 в конце ORF 1a (рис. 4F). Однако некоторая часть рибосом наталкивается в процессе трансляции вгРНК⁺ на шпильку 13 505–13 535 и сбивает

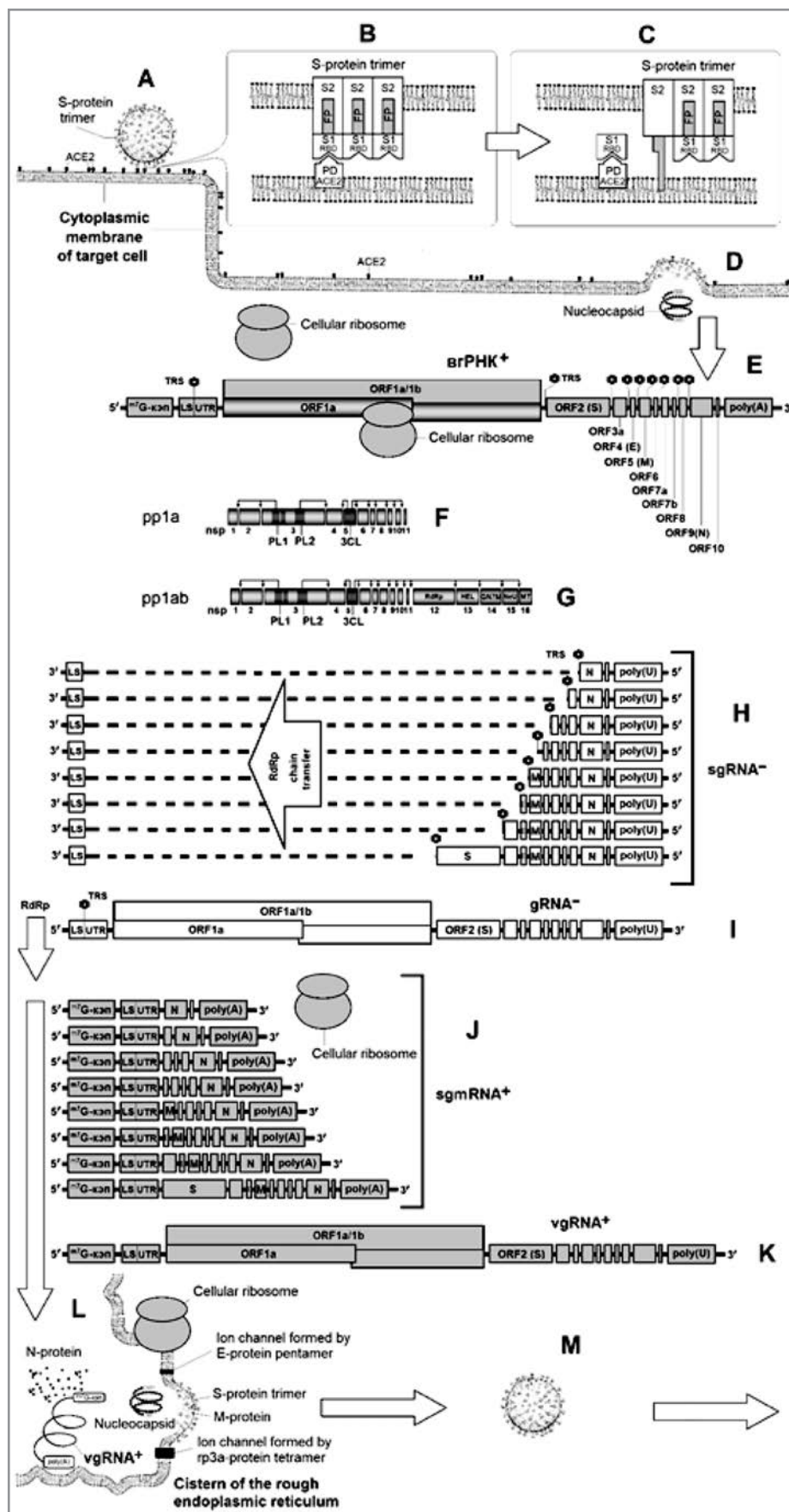


Рис. 4. Жизненный цикл SARS-CoV-2 [3].
Fig. 4. Life cycle of SARS-CoV-2 [3].

рамку считывания на — 1 (13 469 → 13 468) [3]. Полипептиды pp1a и pp1ab посттрансляционно расщепляются на 11 и 16 неструктурных белков (nsp — nonstructural protein), соответственно, выполняющих регуляторную функцию: nsp1 (180 aa, 19,6 kD) расщепляет хозяйские мРНК, ингибирует продукцию интерферонов (ИФН), блокирует клеточный цикл; nsp2 (638 aa, 70,5 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp3 (1 945 aa, 217,3 kD) является АДФ-рибоза-1' фосфатазой и протеазой; nsp4 (500 aa, 56,2 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp5 (306 aa, 33,8 kD) — протеиназа; nsp6 (290 aa, 33,0 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp7 (83 aa, 9,2 kD) связывается с одноцепочечными РНК и входит в состав белкового комплекса РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp — RNA-dependent RNA-polymerase); nsp8 (198 aa, 21,9 kD) входит в состав белкового комплекса RdRp; nsp9 (113 aa, 12,4 kD) связывается с одноцепочечными РНК; nsp10 (139 aa, 14,8 kD) формирует «цинковый палец»; nsp11 (13 aa, 1,3 kD) преобразует складки эндоплазматического ретикулума; nsp12 (932 aa, 106,7 kD) основной белок RdRp-комплекса; nsp13 (601 aa, 66,9 kD) является 5'→3' геликазой (Hel — Helicase); nsp14 (527 aa, 59,8 kD) обладает активностью 3'→5' экзорибонуклеазы (требуется для исправления ошибок RdRp) и гуанин-N7-метилтрансферазы (GN7M — guanine-N7-methyltransferase); nsp15 (346 aa, 38,8 kD) — эндо-рибонуклеаза (NendoU, NeU — Endoribonuclease); nsp16 (298 aa, 33,3 kD) является 2'-О-метилтрансферазой (O-MT — 2'-O-methyltransferase), метилирующей два первых нуклеотида после m7G-кэпа. Полипротеин pp1a и N-концевая часть pp1ab содержат три фрагмента с протеолитической активностью: папаин-подобные PL1, PL2 (PL — papain-like protease) и химотрипсин-подобный 3CL (3C-like peptidase), сайты расщепления для которых представлены на рис. 4F–G.

Важную роль в реализации последующих этапов жизненного цикла вируса играет RdRp (белковый комплекс nsp7, nsp8 и nsp12), которая синтезирует на матрице вРНК+ субгеномные РНК отрицательной полярности (сРНК–) с разрывом цепи. Сигналом для переноса цепи является так называемая последовательность регуляции транскрипции (TRS — transcription regulation sequence), которая у SARS-CoV-2 имеет вид гексамера 5' ACGAAC 3'. Всякий раз, достигая TRS, RdRp может либо двигаться дальше вдоль матрицы вРНК+ (в направлении 3' → 5'), либо осуществить перенос точки синтеза к лидирующей последовательности (LS — leader sequence) в 5' UTR (рис. 4H). В том случае, если RdRp пропускает первые восемь TRS и достигает TRS в позиции 70–75, то результатом синтеза становится геном-

ная РНК отрицательной полярности (гРНК–) (рис. 4I). Затем RdRp, используя в качестве матрицы уже сгРНК– и гРНК–, синтезирует, соответственно, субгеномные матричные РНК положительной полярности (сгмРНК+) (рис. 4J) и новые вгРНК+ (рис. 4K), которые копируются nsp14 и nsp16. Клеточные рибосомы, связанные с шероховатым эндоплазматическим ретикулумом, используя в качестве матрицы сгмРНК+, синтезируют структурные и регуляторные белки в соответствии с имеющимися ORF. Структурные и регуляторные белки SARS-CoV-2 накапливаются в цистернах шероховатого эндоплазматического ретикулума. Молекулы нуклеокапсидного N-белка связываются с вгРНК+ и формируют нуклеокапсиды дочерних вирионов (рис. 4L). Нуклеокапсидный белок содержит сайт ядерной локализации (NLS — nuclear localization signal), который с точностью до двух аминокислотных замен совпадает с таковым для SARS-CoV, и может приводить к проникновению N-белка и/или нуклеокапсида в ядро, что не является обязательной стадией жизненного цикла вируса, но может играть свою роль в патогенезе [3, 68–69]. В отличие от большинства оболочечных вирусов, использующих цитоплазматическую мембрану клетки-хозяина, коронавирусы используют мембрану эндоплазматического ретикулума (рис. 4L). При этом молекулы S-белка тримеризуются и создают внешние пепломеры, а трансмембранный М-белок придаёт участку мембраны необходимую жёсткость. Регуляторные белки (получаемые как в результате протеолитического расщепления pp1a и pp1ab, так и в результате трансляции сгмРНК+) встраиваются в мембрану цистерн и создают молекулярные комплексы, которые начинают менять свою конфигурацию и изгибать участки мембраны, захватывая нуклеокапсид, при возрастании содержания в цистернах ионов K⁺ и Na⁺. Эти катионы закачиваются внутрь цистерны двумя типами ионных каналов: пентамерами Е-белка и тетрамерами грЗ-белка. Небольшие количества ионных каналов могут включаться в состав вирионов как артефакты процесса почкования. Если выпячивание мембраны цистерны не сопровождается захватом полноценного нуклеокапсида, то могут формироваться дефектные вирусные частицы. Дочерние вирионы транспортируются в просвет комплекса Гольджи и покидают хозяйскую клетку (рис. 4M) путём использования её секреторных механизмов [3].

Всё вышеизложенное позволяет сделать заключение, что жизненный цикл SARS-CoV-2 (рис. 4) представляет множество потенциальных мишеней для противовирусного вмешательства. Подходы к разработке противокоронавирусных препаратов включают: воздействие на вирус на этапах

проникновения вирусной частицы в клетку, репликации вирусной нуклеиновой кислоты, высвобождения вирионов из клетки, а также воздействие на клеточные мишени хозяина.

4. Взаимодействие растительных полифенолов с лекарственными мишенями SARS-CoV-2

Терапевтические средства против коронавирусов можно разделить на две группы: средства, нацеленные на жизненно важные структуры вируса, и лекарства, действующие на клетки человека, а также на иммунную, антиоксидантную и другие системы организма хозяина. Такие методы лечения, как вакцины и моноклональные антитела могут со временем терять свою эффективность в связи с мутациями вируса, в то время как лекарства, нацеленные на вирусные мишени и на рецепторы клеток хозяина, имеют более интересные перспективы.

К моменту наступления пандемии, вызванной SARS-CoV-2, эффективные специфические ингибиторы репродукции коронавирусов не были разработаны, хотя такие исследования уже давно проводились, и было показано, что ряд флавоноидов и их производных *in vitro* способны ингибировать репродукцию коронавирусов человека и животных [43].

В настоящее время поиск противовирусных веществ идет двумя путями:

1. Перепрофилирование имеющихся и скрининг вновь синтезированных соединений.
2. Направленный поиск природных биологически активных веществ, в большинстве случаев, с использованием компьютерного моделирования.

Лекарственное перепрофилирование фитомолекул, обладающих способностью ингибировать жизненно-важные белки вирусов, является прекрасной альтернативой на то время, пока создаются новые противовирусные лекарства, поскольку этот процесс экономичен и масштабируем за короткий промежуток времени. Понимание механизмов их связывания с SARS-CoV-19 может дать интересные результаты для разработки на этой основе лекарств против этого вируса [70]. Из-за сходства генома РНК SARS-CoV-2 и SARS-CoV, основных протеаз и первичного рецептора хозяина результаты исследований, проводившихся с SARS-CoV, по-видимому, можно в значительной степени экстраполировать на SARS-CoV-2.

4.1. Связывание полифенолов с S-белком.

При попадании коронавируса в организм поверхностные белки возбудителя связываются с членом суперсемейства лектинов C-типа, молекулой

CD209 (DC-SIGN), что способствует его проникновению в клетки [71]. В коронавирусах S-белок определяет тропизм вируса по его рецепторной специфичности и активности слияния мембран во время проникновения вируса в клетку [72]. S-белок SARS-CoV-2 содержит сайт расщепления, узнаваемый клеточной протеазой фурином. Он имеет два важных участка: S-1 и S-2. S-1 связывается с рецептором на поверхности клетки хозяина, а S-2 обеспечивает слияние мембран [73].

Ингибиторы проникновения коронавирусов делятся на три категории. Первая состоит из соединений, связывающихся с рецептором ACE2, вторая включает ингибиторы проникновения, связывающиеся с вирусом и предотвращающие его взаимодействие с рецепторами клеток хозяина; третий набор ингибиторов может препятствовать конформационным изменениям, предотвращая слияние SARS-CoV с клетками-мишенями [74].

Для проникновения в клетки вирусу необходимо расщепление S-белка протеазами по двум сайтам — S1/S2 и S2'. М. Hoffmann и соавт. [63] показали, что фурин расщепляет S-белок SARS-CoV-2 по сайту S1/S2, а ингибитор фурина блокирует расщепление. Авторы установили также, что сайт S1/S2 SARS-CoV-2 необходим для индуцированного вирусом слияния зараженных клеток с соседними и образования синцития. Они полагают, что ингибиторы протеаз, связанных с активацией S-белка, могут быть использованы для лечения COVID-19.

В 2004 г. китайские исследователи провели скрининг 121 экстракта из травянистых растений, произрастающих на территории Китая, и идентифицировали два соединения — лютеолин и кверцетин, ингибировавшие проникновение β-коронавируса SARS-CoV — ближайшего «родственника» SARS-CoV-2 — в клетки-мишени [75–77] и отличающиеся друг от друга одной гидроксильной группой. Эти флавоноиды присутствуют во многих наземных и морских растениях, в частности, в легко доступных фруктах и овощах [78]. В Китае и Японии лютеолин выпускается как биологически активная добавка (БАД) к пище, обладающая мощным антиоксидантным и противовоспалительным действием. В России проводятся исследования противовирусной активности лютеолина в форме препарата люромарин, получаемого из морской травы *Zostera asiatica* Miki, 1932 [79]. Лютеолин эффективно связывается с S2-субъединицей S-белка (рис. 4А), что нарушает его последующее взаимодействие с клеточными рецепторами (рис. 4В–С) и проникновение в клетку-мишень (рис. 4D) [75, 80].

С использованием метода *in silico* были найдены полифенольные соединения из кожуры граната (пуникалагин и пуникалин), ингибирующие активность фурина и других белков-мишеней, что делает их интересными для дальнейшей разработки противовирусных препаратов [81].

По данным Т. У. Но и соавт. [82], эмодин, содержащийся в корнях ревеня, способен эффективно конкурировать с S-белком за связывание с ACE2 в экспериментах *in vitro*. 50% ингибирующая концентрация составляет $IC_{50}=200$ мкМ [83]. В связи с этим эмодин рассматривается как одно из наиболее перспективных соединений для разработки лекарственных средств против COVID-19 с наименее ожидаемыми побочными эффектами и наиболее высокой целевой специфичностью [83].

Исследования методами молекулярного докинга и динамического моделирования позволили предсказать, что полифенолы из цитрусовых — тангередин, гесперидин, нарингенин — и куркумы — куркумин — могут взаимодействовать с S-белком коронавирусов и препятствовать связыванию последнего с клеточными рецепторами [84–86]. Показано, что эпигаллокатехин галлат, содержащийся в большом количестве в зелёном чае, гербацетин из родиолы розовой [87], также обладают высокой степенью аффинности к спайковому гликопротеину SARS-CoV-2.

Н. J. Kwon и соавт. [88] обнаружили противовирусный эффект по отношению к вирусу эпидемической диареи свиней (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подвид *Pedacovirus*) у этаноловых экстрактов и пяти флоротаннинов, полученных из бурой водоросли *Ecklonia cava* Kjellman, 1885: флороглюцинола (1), экола (2), 7-флорозкола (3), флорофукофукоэкола (4) и диэкола (5) [88].

Для определения противовирусной активности соединений *in vitro* были использованы две стратегии: блокирование связывания вируса с клетками (получение эффекта лечения одновременно с заражением) и ингибирование репликации вируса (получение эффекта после заражения). Применение первой схемы эксперимента позволило установить, что 2–5 компоненты обладают противовирусной активностью по отношению к вирусу ЭДС с IC_{50} в диапазоне от $10,8 \pm 1,4$ до $22,5 \pm 2,2$ мкМ. Соединения 2–5 полностью блокировали связывание вирусного белка с сialовой кислотой при концентрациях менее 36,6 мкМ путём ингибирования гемагглютинации. Результаты использования второй схемы эксперимента показали, что эти соединения блокировали также репликацию вируса со значениями IC_{50} $12,2 \pm 2,8$ и $14,6 \pm 1,3$ мкМ, соответственно, путём ингибирования синтеза РНК и белка вируса, но не подавляли протеазу вируса.

Что касается цитотоксичности экстракта, то CC_{50} составляла 533,6 мкг/мл и колебалась от 374,4 до 579 мкМ для 4-го и 5-го соединений. Эксперименты проводили с использованием минимально токсичных (>90% жизнеспособности клеток) концентраций экстракта.

По активности ФТ распределялись следующим образом: диэкол ($16,6 \pm 3,0$ мкМ) > флоро-

глюциноэкол ($18,6 \pm 2,3$ мкМ) > экол ($22,5 \pm 2,3$ мкМ). Флороглюцинол был неактивен.

Активность ФТ связана с количеством гидроксильных групп. Таким образом, олигомеризация и существование циклопентанового кольца могут иметь значение для проявления противовирусной активности полифенолов по отношению к коронавирусам.

Авторы рекомендуют флорофукофукоэкол и диэкол из бурой водоросли *E. cava* как потенциальные препараты, которые действуют на важнейшие мишени вируса ЭДС и могут быть использованы в сельском хозяйстве (в качестве кормовых добавок), фармацевтической промышленности, а также для производства БАД к пище и продуктов функционального питания.

Таким образом, экспериментальными исследованиями доказано, что полифенольные соединения растений могут блокировать функции белка S коронавирусов, что нарушает проникновение возбудителя в клетки.

4.2. Блокирование полифенолами РНК-зависимой РНК-полимеразы. После заражения вирус проникает в клетку хозяина при помощи S-белка, прикрепляющегося к белку клетки-мишени ACE. В цитозоле вирус высвобождает содержимое — смесь белков и генетического материала. Для воспроизведения потомства возбудитель использует РНК. Механизм синтеза новой РНК осуществляется РНК-полимеразой, ферментом, образующим длинные цепи РНК. РНК-полимераза SARS-CoV-2, копирующая генетический материал вируса, обозначается как RdRP (РНК-зависимая РНК-полимераза). Блокирование этого фермента приводит к отмене репликации вируса, т. е. RdRP является подходящей мишенью для создания антикоронавирусных лекарств. Примером может быть ремдесивир — противовирусное средство, блокирующее РНК-полимеразу вируса Эбола и встраивающееся в копию РНК, чем предотвращается работа РНК-полимеразы вируса.

RdRP разных коронавирусов очень похожи. Например, RdRP SARS-CoV демонстрирует ~97% сходства последовательности с таковой SARS-CoV-2. Обращает на себя внимание тот факт, что не существует аналога человеческой полимеразы, похожей на последовательности RdRP CoV, т. е. ингибиторы RdRP могут служить терапевтической стратегией без риска перекрестов с человеческими полимеразой.

В настоящее время молекулярный докинг представляет собой мощный, рациональный, недорогой инструмент, играющий значительную роль в создании новых противовирусных препаратов. Используя этот метод, S. Singh и соавт. [70] проверили способность 100 природных полифенолов с потенциальными противовирусными свойствами, которые могут подавлять RdRP SARS-CoV-2,

и установили, что эпигаллокатехин-3-галлат, мирицетин и кверцететин обладают высокой аффинностью связывания с RdRP как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2. Кристаллическая структура TdRP была получена авторами из банка данных белков. При этом энергия связывания этих соединений с RdRP SARS-CoV-2 оказалась даже выше, чем у референс-препарата ремдесивира [70].

Используя молекулярный докинг, N.M. Abd El-Aziz и соавт. [89] также провели сравнительный анализ ингибирующего действия на RdRP SARS-CoV-2 ряда полифенольных соединений. В качестве препаратов сравнения были использованы ремдесивир и рибавирин. Все соединения были ранжированы в соответствии с показателем энергии связывания. В этом ряду препараты расположились в следующем порядке: ремдесивир>галловая кислота>кверцетин>кофеин>рибавирин>ресвератрол>нарингенин>бензойная кислота>олеуропеин>эллаговая кислота. Показатель энергии связи составил, соответственно: -8,51; -7,55; -7,17; -6,01; -5,79; -5,69; -5,54; -4,94 и -4,59 ккал/моль. Все протестированные полифенольные соединения образовали водородные связи с одной или двумя аминокислотами из нуклеотидтрифосфатного канала входа (NTP) в полимеразе SARS-CoV-2 за исключением кофеина и олеуропеина. Связывание ПФ с NTP полимеразы может влиять на проникновение субстрата и двухвалентных катионов в центральную полость активного центра, подавляя активность фермента. Более высокую аффинность связывания с RdRP проявили галловая кислота и кверцетин, что свидетельствует о возможности использования этих соединений в качестве ингибиторов фермента. При этом показатель связывания был близок к таковому лекарственного препарата. О положительных находках ингибиторов RdRP среди растительных полифенолов сообщают и другие авторы, отмечая при этом, что чаще всего эти соединения действуют одновременно и как ингибиторы основной протеазы, и S-протеина. Так, например, агатисфлавоны показали выраженный ингибирующий эффект по отношению к основной протеазе (-8,4 ккал/моль) и S-белку (-11,2 ккал/моль) [90]. Эти же авторы получили ещё 5 соединений, которые были идентифицированы как мощные ингибиторы основной протеазы, RdRP и S-белка. При этом все исследованные соединения не были канцерогенными и мутагенными.

4.3. Ингибирование полифенолами протеазной активности белков SARS-CoV-2. Протеолитические ферменты играют решающую роль в репликации коронавирусов (рис. 4F–G). В настоящее время внимание исследователей, обращено на поиск ингибиторов протеаз коронавирусов PL1pro, PL2pro и 3CLpro, которые содержатся в протеоме всех коронавирусов [91–92]. Коронавирусы с заблокированной протеазной активностью теряют способность к репликации в клетках. Важным до-

стижением науки можно считать тот факт, что недавно стала доступной кристаллическая структура протеазы 3CLpro, ещё обозначаемой как Mpro вместе с её ингибитором, что облегчило разработку структурно-специфических ингибиторов Mpro для борьбы с инфекцией COVID-19 [93]. Ингибирование этого фермента блокирует репликацию SARS-CoV и усиливает противовирусный ответ [94]. Этот фермент является одним из белков, необходимых вирусу для размножения и быстрого распространения по организму. PLpro играет роль в созревании и высвобождении из клетки новых вирусных частиц, а также в ингибировании продукции интерферона 1 типа, синтезируемого клетками для защиты организма. Подавление синтеза интерферона происходит путём воздействия PLpro на ген ISG-15 в клеточных белках [95].

Исследование с применением молекулярного моделирования и виртуального скрининга позволило S. Bhatia и соавт. [87] среди 751 различных пищевых фенолов обнаружить шесть активных соединений (сангвиин, теафлавины галлат, теафлавин дигаллат, кемпферол, пуникалагин и протокатехин), ингибиторов Mpro. Кроме того, производные сангвиина и теафлавина ингибировали S-гликопротеин SARS-CoV-2. Полифенолы зелёного (EGCG) и чёрного (теафлавины) чая оказались эффективными в качестве ингибиторов 3CLpro SARS-CoV-2 в зависимости от дозы с IC₅₀, соответственно, 7,58 мкг/мл и 8,44 мкг/мл. Оба соединения были нетоксичными. Более эффективным был полифенол зелёного чая EGCG. При этом полифенолы оказывали на 3CLpro SARS-CoV-2 не синергическое, а аддитивное действие. Авторы предлагают использовать в повседневной диете для повышения устойчивости организма к инфекции чёрный чай, богатый целебными полифенолами, поскольку он является экономичным и легко доступным источником этих полезных соединений [87, 96].

R. Ghosh и соавт. [97] исследовали восемь полифенолов, выделенных из зелёного чая, ранее проявивших ингибирующую активность против ряда вирусов. Все 8 полифенолов показали высокое сродство связывания с Mpro (от 7,1 до 9,0 ккал/моль). Однако только три из них (эпигаллокатехин галлат, эпикатехингаллат и галлокатехин-3-галлат) с высокой степенью аффинности взаимодействовали с одним или обоими каталитическими остатками (His41 и Cys145) Mpro. Авторы позиционируют эти три полифенола в качестве потенциальных ингибиторов SARS-CoV-2 и кандидатов в лекарственные препараты против COVID-19, хотя эпигаллокатехин галлат характеризуется низкой биодоступностью [98]. Максимальная переносимая доза этих полифенолов, выраженная в log мг/кг/день, находится в диапазоне от 0,438 до 0,506.

J.-Y. Park и соавт. [99] впервые в качестве ингибитора PLpro коронавируса SARS-CoV исследовали

ФТ из морской водоросли *E.cava*. Из этанольного экстракта водоросли авторы получили 9 флоротаннинов. В экспериментах с применением бесклеточного анализа было установлено, что восемь ФТ (трифлоретол А, эккол, диоксинодегидроэккол, 2-флорэккол, 7-флорэккол, фукодифлоретол, диэккол и флорофукофурозеккол А) являются дозозависимыми конкурентными ингибиторами SARS-CoV-3CLpro. При этом показатель IC_{50} варьировал от $2,7 \pm 0,6$ (диэккол) до $164,7 \pm 10,8$ мкМ (трифлоретол А). Лучший ингибирующий эффект проявил диэккол, обладающий двумя экологическими группами, связанными дифениловым эфиром.

В более поздней работе J.-Y. Park и соавт. [100] разработали ингибитор папаин-подобной протеазы MERS-CoV из наземного растения — бумажной шелковицы (*Broussonetia papyrifera* L.).

D. Gentil и соавт. [101] нашли сильные ингибиторы Mpro, используя вычислительные методы и скрининг библиотеки морских природных продуктов. Среди природных веществ морского происхождения идентифицировано 17 потенциальных ингибиторов Mpro SARS-CoV-2. Наиболее многообещающие ингибиторы SARS CoV-2 Mpro в основном представлены флоротаннинами, выделенными из бурой водоросли *Sargassum spinuligerum* [102]. Однако и другие виды саргассовых водорослей, богатых флоротаннинами, включая флоретолы, фухалолы и фукофлоретолы, могут быть ингибиторами Mpro [103]. Авторы установили, что из всех изученных при помощи молекулярного докинга соединений три оказались флоротаннинами из бурой водоросли *E.cava*, которая была ранее описана как гидробионт со значительным числом полезных свойств (гипотензивные, антиоксидантные, противовирусные и пр.), а диэккол, полученный из неё, описан как мощный ингибитор Mpro SARS-CoV-1 с $IC_{50} = 2,7$ мкМ.

Несмотря на известные полезные свойства мёда, нет прямых доказательств его эффективности при COVID-19. В связи с этим, определённый интерес представляет работа M. A. I. Al-Hatamleh и соавт. [104], в которой изложены вероятные механизмы действия биологически активных веществ, содержащихся в этом ценнейшем природном продукте в качестве антикоронавирусных соединений. Молекулярный докинг природных фенольных соединений мёда позволил установить, что кофейная кислота, фенетиловый эфир кофейной кислоты, галангин и хризин могут ингибировать 3CLpro и, таким образом, подавлять репликацию вируса. Такими же свойствами обладают гесперидин и розмариновая кислота, содержащиеся в мёде. При этом гесперидин был единственным соединением, которое может связываться с RBD S-белка SARS-CoV-2 и блокировать адгезию вируса на клетках-мишенях [104].

Однако исследования полифенольных соединений наземных растений в качестве антикоро-

навирусных агентов, несмотря на весьма обнадеживающие результаты, находятся ещё на стадии экспериментов [105].

4.4. Ингибиторы ионных каналов, формируемые белками SARS-CoV-2. Виропорины, или ионные каналы, формируемые вирусными белками (рис. 4L), являются одними из наиболее универсальных белковых мишеней вирусов [106].

Известно, что некоторые вирусы кодируют ионоселективные каналы, которые встраиваются в мембрану инфицированной клетки. В настоящее время описано всего 29 опасных для человека вирусов, в цикле репродукции которых принимают участие ионные каналы. В их число входит SARS-CoV-2, катион-селективный канал которого участвует в механизме высвобождения вируса. Соединения, ингибирующие ионные каналы, могут быть источниками для разработки новых терапевтических противокоронавирусных агентов.

S. Schwarz и соавт. [107] исследовали способность кемпферола и его производных блокировать канал тетрамеров gp3a-белка SARS-CoV. Наиболее эффективным оказался гликозид югландин с остатком арабинозы и эмодин, что позволило авторам рекомендовать эти соединения в качестве кандидатов на роль лекарственных средств, учитывая, что эти соединения отличаются высокой растворимостью.

4.5 Ингибирование нуклеокапсидного протеина. Помимо главной протеазы коронавируса интерес в качестве лекарственных мишеней представляет также нуклеокапсидный белок (N) коронавирусов (рис. 4L), один из структурных белков вириона, участвующий в процессах транскрипции и сборки вирусных частиц. Нуклеокапсидный белок коронавирусов инициирует продукцию провоспалительных цитокинов, блокирует реакции врождённого иммунитета и вызывает апоптоз инфицированных клеток [108]. В исследовании C. Roh [109] показано, что катехин галлат и галлокатехин галлат блокируют взаимодействие N-белка SARS со специфическими олигонуклеотидами.

Растительные полифенолы могут ингибировать сразу несколько жизненно важных белков коронавирусов. Так, например, докинг-анализ показал, что гесперидин может подавлять 3CLpro, белок геликазу, S-белок, рецептор ACE2 и препятствовать взаимодействию S-белка с ACE2-рецептором (S-белок/ACE2) [110].

5. Взаимодействие полифенолов с рецепторами клеток хозяина

5.1 ACE2 рецептор — потенциальная мишень для скрининга средств терапии COVID-19. ACE2-рецептор, человеческая карбоксипептидаза,

трансмембранный белок 1 типа находится во многих тканях (лёгкие, сердце, кровеносные сосуды, почки, печень, эпителиальные клетки. ACE2 — ключевой фермент в физиологической ренин-ангиотензиновой системе, поскольку он гидролизует сосудосуживающий ангиотензин II с образованием вазодилатирующего ангиотензина [111]. ACE2 имеет внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксиэпептидазный сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост [112]. Белок ACE2 существует в двух формах — клеточной (связанной с мембраной) и циркулирующей (растворимой). Помимо влияния на кровяное давление, он подавляет воспаление, главным образом, в лёгочной ткани, участвует в транспорте аминокислот и поддерживает жизнедеятельность микробиома кишечника [111].

Рецептор ACE2 является транспортёром, местом входа коронавирусов, в том числе SARS-CoV-2, в клетки-хозяева и является ещё одной привлекательной потенциальной мишенью для создания средств лекарственной терапии коронавирусных инфекций. Скрининг лигандов ACE2 с достаточно сильной аффинностью, способных ингибировать проникновение вируса, позволили выявить ряд полифенолов в качестве перспективных кандидатов для этой цели. Так, при помощи молекулярного докинга с использованием компьютерной модели белка S SARS-CoV-2, взаимодействующего с рецептором ACE2, удалось показать, что эриодиктиол — флавоноид, обнаруженный в *Eriodictyon californicum* (Yerba santa — «святая трава») проявляет высокую степень аффинности с частью рецептора ACE2 [113]. Ранее [114] было установлено, что другой полифенол из этого растения, стерубин, обладает противовоспалительным действием.

Другие авторы [115] при помощи цифровых методов обнаружили, что полифенолы катехин и куркумин могут связываться с ACE2 и S-белком вируса. При этом катехин связывается с S-белком и ACE2 с энергией связывания 10,5 ккал/моль и 8,9 ккал/моль, соответственно. Куркумин связывается с белком S и ACE2 с меньшей аффинностью — 7,9 ккал/моль и 7,8 ккал/моль, соответственно. Таким образом, эти два белка могут использоваться для терапевтического вмешательства при COVID-19.

Необходимо заметить, что, хотя эксперименты *in silico* оказывают большую помощь в выявлении лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции, необходимы исследования установленных лекарств *in vivo* и *in vitro*, чтобы доказать, влияют ли полифенолы на проникновение вируса в клетки.

Результаты, полученные К. Kuba и соавт. [116], объясняют на молекулярном уровне тяжесть

SARS-CoV-инфекций. При инфицировании коронавирусами S-белок вируса снижает экспрессию AEC2. При этом инъекции S-антигена мышам с инактивированным или нокаутированным AEC2 усугубляет острую лёгочную недостаточность *in vivo* у животных. Доказано также, что проникновение вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 блокируется растворимой формой ACE2 [117], т. е. растворимый рекомбинантный белок ACE2 является рецептором-ловушкой для S-белка и имеет терапевтический потенциал для широкого спектра показаний [118]. Ослабить тяжёлое повреждение лёгких можно путём введения рекомбинантного ACE2. Следует заметить, что взаимодействие S-белка с ACE2 SARS-CoV-2 в 10 раз сильнее, чем у SARS-CoV, что в определённой степени может объяснить более высокую инфекционность первого.

В качестве потенциального средства для лечения COVID-19 предлагают нарингенин, флавоноид цитрусового происхождения, поскольку он не только снижает активность рецептора ACE2, но и ингибирует основную протеазу и 3CLpro SARS-CoV-2, а также уменьшает воспалительную реакцию [119].

Механизмы взаимодействия полифенолов с ACE2 различны для разных соединений. Так, фенольные кислоты и флавоноиды ингибируют ACE2 путём взаимодействия с ионом цинка в активном центре. Другие соединения, например, ресвератрол и пирогаллол могут ингибировать ACE2 за счёт взаимодействия с аминокислотами в активном центре и тем самым блокировать каталитическую активность ACE2 [120]. Наиболее сильно ACE2 ингибируют кверцетин, кемпферол и рутин. Значения IC_{50} , полученные для флавоноидов, находятся в диапазоне от 0,41 до 1,4 мМ.

5.2. Полифенолы растений — ингибиторы трансмембранной сериновой протеазы II типа (TMPRSS2). Для проникновения в клетки, кроме рецептора AEC2, SARS-CoV-2 использует сериновую протеазу TMPRSS2 — критический фактор праймирования шиповидного белка S, что является обязательным этапом проникновения вируса в клетки хозяина, при котором происходит слияние мембран вируса и клетки и который облегчает процесс проникновения вируса [121–123]. S. Matsuyama и соавт. [124] установили, что экспрессия TMPRSS2 делает клетки чрезвычайно чувствительными к вирусу. В связи с этим поиск агентов, способных подавлять экспрессию этого фермента в клетках человека, является перспективной терапевтической стратегией [125]. Инактивировать экспрессию TMPRSS2 могут растительные полифенолы. Так, кемпферол способен инактивировать экспрессию фермента на 49,14 и 79,48% при использовании доз соединения 5 и 15 мкМ, соответственно [126]. К. Maimouni и соавт. [127] установили, что стандарти-

зованный состав флавоноидов, включающий лютеолин, кверцетин и кемпферол, значительно ингибировал TMPRSS2. При этом при низких дозах биологически активных веществ они проявляли синергетический эффект. Однако, по мнению В. Bernaba и А. Pandiella [128], эффективность и безопасность этих соединений в клинических условиях у пациентов с COVID-19 до настоящего времени не ясны, поскольку клиническое применение флавоноидов при этой болезни, хоть и чрезвычайно перспективно, однако может ограничиваться способом введения, состоянием ЖКТ пациента, стадией болезни [123].

5.3. Геликаза (nsP13) SARS CoV — потенциальная мишень для разработки ингибиторов вируса. Геликазы — белки, разделяющие двухцепочечную нуклеиновую кислоту, встречаются как у про-, так и у эукариот, где они необходимы для реализации широкого спектра биологических процессов, таких как, репликация генома, рекомбинация и пр. [129–132]. Полифенолы растений и здесь находят точку приложения своих положительных свойств. Установлено, например, что флавоноиды мирицетин и скутеллареин, характеризующиеся выраженным противовоспалительным, антинейродегенеративным, противовирусным и пр. действием, являются эффективными ингибиторами геликазы. Однако эти исследования следует продолжать, т. к. многие моменты этого процесса ещё не ясны.

5.4. Нейропилин-1 (NRP-1) — новая потенциальная мишень для лекарственных воздействий. Две группы учёных независимо друг от друга установили, что S-белок вируса SARS-CoV-2 распознает не только рецептор ACE2, но и другой белок на поверхности человеческих клеток — нейропилин-1, что увеличивает агрессивность возбудителя по сравнению с другими коронавирусами. Присутствие этого белка способствует инфицированию клеток вирусом, а антитела к нейропилину-1 подавляют инфекцию [133, 134]. Экспрессия нейропилина высока в клетках дыхательных путей, кровеносных сосудов и в нейронах. Оба коллектива учёных описали и экспериментально подтвердили возможность создания противовирусного лечения, основанного на ингибировании нейропилина-1. NRP-1 связывается с фрагментом спайкового белка с высокой энергией связи — 1219,1 ккал/моль [135]. Авторы установили также, что гесперидин — основное флавоноидное соединение, содержащееся во фруктах (апельсинах, лимонах), блокирует NRP-1, что даёт возможность использовать его без опасения в составе сборов, поскольку это соединение нетоксично. Кроме того, гесперидин обладает антиоксидантной активностью и противовоспалительным действием, связанным с подавлением продукции противовоспалительных цитокинов

[136]. Гесперидин можно включать в терапию COVID-19 на ранней стадии заражения, что может уменьшить вирусную нагрузку, предотвратить тяжёлое прогрессирование болезни и ограничить передачу от человека к человеку [135].

5.5. Липидные рафты как мишени для ингибирования SARS-CoV-2. Липидные рафты представляют собой отдельные липидные домены во внешнем слое плазматической мембраны, богатые гликофинголипидами, холестерином, гликозилфосфатидилинозитол-заякоренными белками и сигнальными белками [137]. Они активно участвуют в различных молекулярных процессах в организме. Липидные рафты содержат множество рецепторов, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях и играют ключевую роль в регуляции воспаления [138]. Ряд вирусов (например, ВИЧ, вирус гриппа) используют липидные рафты хозяина в качестве «точки входа» из-за того, что рафты имеют высокую концентрацию рецепторов, используемых для связывания и направления патогена, а также связанный с ним механизм эндоцитоза, готовый к приёму облигатного внутриклеточного паразита. Липидные рафты служат также платформой для сборки патогенов (например, ВИЧ) и точкой выхода (вирусы Эбола, ВИЧ и БГВ) [139]. Важной особенностью SARS-CoV и SARS-CoV-2 [140] является способность к передаче от клетки к клетке, что позволяет вирусу избегать контакта с антителом. Для передачи возбудителя от клетки к клетке путём образования каналов или синцития необходимы интактные липидные рафты [141]. В связи с этим нацеливание на липидные рафты хозяина может быть эффективной стратегией снижения инфекционности SARS-CoV-2. Преимущества этого метода лечения представлены в работе [142], где они сформулированы следующим образом:

- метод нацелен на элемент патогенеза, общий как для острой инфекции, так и остаточных явлений и сопутствующих заболеваний;

- липидные рафты представляют собой клеточный элемент, устойчивый к быстрому мутагенезу, в связи с чем предлагаемые методы лечения могут быть использованы и в будущих пандемиях;

- в данной стратегии используются и тестируются те лекарственные средства, которые используются для других болезней, где доказано, что терапевтические дозы данного лекарственного средства безопасны;

- данный метод можно использовать как самостоятельную терапию, так и в сочетании с другими терапевтическими подходами.

Однако, несмотря на успехи экспериментальных исследований, до сих пор ни одно лекарство, действующее, в основном, за счёт разрушения липидных рафт, не было одобрено для клиниче-

ского применения в качестве противовирусного средства.

Коронавирусы чувствительны к снижению холестерина в клеточных мембранах [143], поэтому истощение холестерина в этих клеточных структурах способствует снижению инфекционности вируса [144].

Что касается растительных полифенолов, то многие из них снижают уровень холестерина в организме. В частности, катехины и флавоноиды зелёного чая снижают содержание в крови общего холестерина и липопротеинов низкой плотности оказывая антиатерогенное действие и уменьшая риск развития атеросклероза [145].

Заключение

Полифенолы — уникальные соединения, содержащиеся в высоких концентрациях в наземных и морских растениях, что с учётом простоты культивирования и обработки делает эти объекты флоры привлекательными в качестве дешёвого источника фармацевтических субстанций — основы новых лекарственных препаратов, а также компонентов биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания. Эти вещества обладают множественной биологической активностью, т. е. являются мультивалентными биорегуляторами.

Полифенолы способны вмешиваться в разные этапы жизненного цикла коронавирусов, что характеризует их как многоцелевые препараты, действующие на жизненно важные белки возбудителя. Эти соединения блокируют первую стадию (прикрепление возбудителя к поверхности клетки) вирусной инфекции, предотвращают распространение вируса, способность развиваться и приобретать лекарственную устойчивость, а также в ряде случаев оказывают прямое антивирусное действие. Растительные полифенолы ингибируют вирусную репликацию путём блокирования жизненно важных ферментов вируса, подавляют процесс высвобождения из клетки вирусных частиц. Другие виды биологической активности полифенолов — противовоспалительная, антиоксидантная, иммуномодулирующая, антитоксическая становятся жизненно важными в случае позднего выявления болезни, тяжёлого или осложненного течения, где ведущую роль в патогенезе играют роль не вирусные, а реактивные процессы, присоединение бактериальной инфекции. Следует отметить тот факт, что полифенолы воздействуют на жизненно важные процессы, общие для тяжёлых вирусных воспалительных процессов, независимо от конкретной этиологии болезни — продукцию провоспалительных цитокинов, миграцию клеток в очаг воспаления и пр. Следовательно, полифенолы могут

быть основой для разработки лекарственных препаратов, эффективно воздействующих на врождённый иммунитет при разных вирусных инфекциях, а также при появлении новых генетических вариантов SARS-CoV-2.

Комбинирование таргетных технологий показало их многочисленные преимущества в борьбе с вирусными болезнями. Полифенолы у пациентов с COVID-19 могут использоваться в комбинации с официальными лекарственными препаратами, что даёт возможность уменьшать дозу синтетических терапевтических средств и тем самым снижать развитие побочных эффектов.

В настоящее время много работ посвящено проблеме использования растительных полифенолов в составе диеты для профилактики и лечения COVID-19. Так, G. Messina и соавт., [146] считают, что использование при этой болезни специальной диеты, обогащённой полифенолами/флавоноидами может уменьшить воспаление и блокировать транслокацию NF-κB. Однако при этом необходимо учитывать низкую биодоступность этих веществ, высокий уровень их биотрансформации в кишечнике.

Тем не менее, по-видимому, флавоноиды могут применяться в комплексе терапевтических, а не профилактических мероприятий, поскольку большинство исследований свидетельствуют о прямом связывании флавоноидов с вирусными мишенями [20]. Что касается их биодоступности, то флавоноиды могут вводиться в организм не только пероральным путём, но и ингаляционным при помощи ингаляторов, небулайзеров и пр., в крайнем случае, внутривенным, чтобы избежать их разрушения в кишечнике, что значительно улучшит их фармакодинамические показатели.

Однако, несмотря на интересные и многообещающие результаты исследований, касающихся возможности использования полифенолов для профилактики и лечения коронавирусной инфекции, учёных, занятых этой проблемой подстерегает много трудностей. Например, казалось бы, активные молекулы против SARS-CoV-2 — диетический флавоноид, мирицетин, кофейная кислота — характеризуются низкой биодоступностью и быстрым выведением из организма [147], что может обесценить их клиническую пользу при COVID-19. До настоящего времени вопрос о возможности применения полифенолов при коронавирусной инфекции остаётся открытым [128], поскольку об эффективности трудно судить по результатам исследований только *in silico* и *in vitro*. Необходимо детальное изучение эффективности этих соединений на животных и в клинических условиях. Должны быть отработаны безопасные дозы, схемы применения, время воздействия, фармакокинетика, состояние желудочно-кишечного тракта у пациентов.

Ещё одним ограничением их клинического применения является сложность структур полифенолов из-за разнообразия структурных связей и различных структурных и конформационных изомеров при одной и той же молекулярной массе, а также отсутствие аналитических стандартов.

Несмотря на все перечисленные трудности и нерешённые вопросы полифенолы, несомненно, должны найти свое место в качестве кандидатов для создания новых лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания для использования при коронавирусной инфекции. Эти вещества нетоксичны, обладают множественной биологической активностью, не вызывают привыкания, не онкогенны, не мутагенны, дешёвы в получении. Обращает на себя внимание тот факт, что для получения противокоронавирусных препаратов можно использовать и отходы сельскохозяйственного производства. Примером могут служить исследования А. Тито и соавт. [148], в результате которых получены полифенолы из кожуры граната. При этом было установлено, что в ко-

журы содержится больше полифенолов и пищевых волокон, чем в мякоти плода. Антиоксидантная активность ПФ кожуры также значительно выше. ПФ из кожуры оказывали ингибирующее действие на связывание гликопротеина SARS-CoV-2 и ACE2 и блокирование 3CL вируса до 80%. Эти эксперименты способствуют развитию новых идей о том, что можно использовать побочные продукты сельскохозяйственного производства в качестве основы для производства лекарств, БАД к пище и продуктов функционального питания.

Таким образом, исследования, проведённые учёными разных стран, показали, что полифенолы наземных растений и водорослей являются перспективными полифункциональными соединениями, обладающими большим потенциалом в качестве активных ингредиентов для создания новых фармацевтических субстанций антивирусной направленности.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-04-6021.

Литература/References

- История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10(2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. [Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Russian Journal of Infection and Immunity. 2020; 10(2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. (in Russian)].
- World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (date of request: 07.01.2021).
- Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. 2013; 10: 49–54. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473. (in Russian)]
- John S.E. St., Tomar S., Stauffer S.R., Mesecar A.D. Targeting zoonotic viruses: structure-based inhibition of the 3C-like protease from bat coronavirus HKU4 – the likely reservoir host to the human coronavirus that causes Middle East respiratory syndrome (MERS). Bioorg Med Chem. 2015; 23 (17): 6036–6048. doi: 10.1016/j.bmc.2015.06.039.
- Gribova V.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A., Shcheglov B.O., Shchelkanov M.Yu. Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence. Yakut Medical Journal. 2020; 2: 44–47. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.13.
- Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. Epid Health. 2020; 42: e2020006. doi: <https://doi.org/10.4178/epih.e2020006>.
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020; 579 (7798): 265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses — a statement of the coronavirus study group. bioRxiv. 2020; id: 2020.02.07.937862. doi: 10.1101/2020.02.07.937862.
- Wong M.C., Cregeen S., Ajami N.J., Petrosino J.F. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. bioRxiv. 2020; id: 2020.02.07.939207. doi: 10.1101/2020.02.07.939207.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 51 (11 March 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (date of request: 07.01.2021).
- World Health Organization. Weekly epidemiological update — 29 December 2020 URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020> (date of request: 07.01.2021).
- Bhatia S., Giri S., Lal A., Singh S. Identification of potential inhibitors of dietary polyphenols for SARS-CoV-2 M protease: an in silico study. Tropical Publ. Health. 2020; 1 (1): 21–29.
- Colunga Biancatelli R.M.L., Berrill M., Catravas J.D., Marik P.E. Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). Front. Immunol. 2020; 11: 1451. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451.
- Halliwel B. Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health? Cardiovasc. Res. 2007; 73 (2): 341–347. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.10004.
- Liu R.H. Dietary bioactive compounds and their health implications. Food Science. 2013; 78 (s1): A18–A25. doi: 10.1111/1750-3841.12101.
- Ottaviani J.L., Momma T.Y., Heiss C. et al. The stereochemical configuration of flavonols influences the level and metabolism of flavonols in humans and their biological activity *in vivo*. Free Radic. Biol. Med. 2011; 50: 237–244. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.010.
- Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouysegny L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities and synthesis. Angew Chem Int Ed Engl. 2011; 50 (3): 586–621.
- Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H. et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV-2 3CLpro inhibition. Bioorg Med Chem. 2020; 18 (22): 7940–7947. doi: 10.1016/j.bmc.2020.09.035.
- Xiao Z.-P., Peng Z.-Y., Peng M.-G. et al. Flavonoids health benefits and their molecular mechanism. Mini Rev Med Chem. 2011; 11 (2): 169–177. doi: 10.2174/138955711794519546.
- Russo D. Flavonoids and the Structure-Antioxidant Activity Relationship. J Pharmacogn Nat Prod. 2018; 4: e109. doi: 10.4172/2472-0992.1000e109.
- Spagnuolo C., Moccia S., Russo G.L. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. Eur J Med Chem. 2018; 153: 105–115. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.001.
- Musarra-Pizzo M., Ginestra G., Smeriglio A. et al. The antimicrobial and antiviral activity of polyphenols from almond (*Prunus dulcis* L.) skin. Nutrients. 2019; 11 (10): 2355. doi: 10.3390/nu11102355.
- Ruiz-Ruiz J.K., Aldana G.C.E., Cruz A.I.C., Campos M.R.S. 9-antioxidant activity of polyphenols extracted from hop used in craft beer. Biotechnol Progress Beverage Consumption. 2020; 19: 283–310.
- Francisco V., Costa G., Neves B.M. et al. Anti-inflammatory activity of polyphenols on dendritic cells. In book: Polyphenols in Human Health and Disease. 2013; 373–392. doi: 10.1016/B978-0-012-398456-2.00028-1.

25. Mileo A.M., Nistico P., Miccadei S. Polyphenols: immunomodulatory and therapeutic implication in colorectal cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 729. doi: 10.3389/fimmu.2019.00729.
26. Hano C., Tungmunthum D. Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: oxidative stress, aging and age related disease. *Medicines (Basel).* 2020; 7 (5): 26. doi: 10.3390/medicines7050026.
27. Veckenstedt A., Güttner J., Béládi I. Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon in the treatment of Mengo virus infection in mice. *Antiviral Res.* 1987; 7 (3): 169–178. doi: 10.1016/0166-3542(87)90005-2.
28. Lee S., Lee H.H., Shin Y.S. et al. The anti-HSV-1 effect of quercetin is dependent on the suppression of ThR-3 in RAW264.7 cells. *Arch Pharm Res.* 2017; 40: 623–630. doi: 10.1007/s12272-017-0898-x.
29. Hung P.-Y., Ho B.-C., Lee S.-Y. et al. Houttuynia cordata targets the beginning stage of Herpes simplex virus infection. *PLoS ONE.* 2015; 10 (2): e0115475. doi: 10.1371/journal.pone.0115475.
30. Schwarz S., Sauter D., Wang K. et al. Kaempferol derivatives as antiviral drugs against. *Planta Med.* 2014; 80 (02/03): 177–182. doi: 10.1055/s-0033-1360277.
31. Lalani S., Poh C.L. Flavonoids as antiviral agents for enterovirus A71 (EV-A71). *Viruses.* 2020; 12 (2): 184. doi: 10.3390/v12020184.
32. Kang S.Y., Kang J.-Y., Oh M.-J. Antiviral activities of flavonoids isolated from the bark of *Rhus verniciflua* stokes against, fish pathogenic viruses *in vitro*. *J. Microbiol.* 2012; 50: 293–300. doi: 10.1007/s12275-012-2068-7.
33. Johari J., Kianmehr A., Bakar S.A. et al. Antiviral activity of baicalein and quercetin against the Japanese encephalitis virus. *Int J Mol Sci.* 2012; 13 (12): 16785–16795. doi: 10.3390/ijms131216785.
34. Леонова Г.Н., Шутикова А.Л., Лубова В.А., Майстровская О.С. Ингибирующая активность флавоноидов байкальского шлемника в отношении вируса клещевого энцефалита. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019; 168 (11): 611–614. [Leonova G.N., Shutikova A.L., Lubova V.A., Majstrovskaya O.S. Ingibiruyushchaya aktivnost' flavonoidov bajkal'skogo shlemnika v otnoshenii virusa kleshchevogo entsefalita. Bjulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny. 2019; 168 (11): 611–614. (in Russian)]
35. Song J.M., Seong B.L. Tea catechins as a potential alternative anti-infectious agent. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2007; 5 (3): 497–506. doi: 10.1586/14787210.5.3.497.
36. Xu J., Xu Z., Zheng W. A review of the antiviral role of green tea catechins. *Molecules.* 2017; 22 (8): 1337. doi: 10.3390/molecules22081337.
37. Tran J. Green tea: a potential alternative anti-infectious agent catechins and viral infection. *Advances in anthropology.* 2013; 3: 198–202. doi: 10.4236/aa.2013.34028.
38. Abba Y., Hassim H., Hamzah H., Noordin M.M. Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Adv Virol.* 2015; 2015: 184241. doi: 10.1155/2015/184241.
39. Pandey A., Khan M.K., Hamurcu M., Gezin S. Natural plant products: a less focused aspect for the COVID-19 viral outbreak. *Front Plant Sci.* 2020; doi: 10.3389/fpls.2020.568890.
40. Marinella M.A. A summary of selected phytonutrient dense foods: is there data? *Metronomic Phytonutrition: how daily, regular intake of plant-based foods may decrease cancer risk.* Anchorage A.K.: Beacon Publishing and Design; 2017: 120. doi: 1111ijcp.13535.
41. Neves R., Lúcio M., Martins S. et al. Novel resveratrol nanodelivery systems based on lipid nanoparticles to enhance its oral bioavailability. *Int J Nanomedicine.* 2013; 8 (1): 177–187. doi: 10.2147/IJN.S37840.
42. Wells M.L., Potin P., Craigie J.S. et al. Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *J Appl Phycol.* 2017; 29: 949–982. doi: 10.1007/s10811-016-0974-5.
43. Santos S.A.O., Félix R., Pais A.C.S. et al. The quest for phenolic compounds from macroalgae: A review of extraction and identification methodologies. *Biomolecules.* 2019; 9: 847. doi: 10.3390/biom9120847.
44. Cotas J., Leandro A., Monteiro P. et al. Seaweed phenolics: from extraction to applications. *Mar Drugs.* 2020; 18 (8): 384. doi: 10.3390/md18080384.
45. Padua D., Rocha E., Garguilo D., Ramos A.A. Bioactive compounds from brown seaweeds: phloroglucinol, fucoxanthin and fucoidan as promising therapeutic agents against breast cancer. *Phytochemistry Letters.* 2015; 14: 91–98. doi: 10.1016/j.phytol.2015.09.007.
46. Moghaddam J.A., Davilla-Céspedes A.M., Kehraus S. et al. Cyclopropane-containing fatty acids from the marine bacterium *Labrenzia* sp. 011 with antimicrobial and GPR84 activity. *Mar Drugs.* 2018; 16 (10): 369. doi: 10.3390/md16100369.
47. Santhi L.S., Talluri V.P., Nagendra S.Y., Krishna R.E. Bioactive compounds from marine sponge associates: antibiotics from *Bacillus* sp. *Natural products Chemistry Res.* 2017; 05(06): 4. doi: 10.4172/2329-6836.1000266.
48. Riccio G., Lauritano C. Microalgae with immunomodulatory activities. *Mar Drugs.* 2020; 18 (1): 2. doi: 10.3390/md18010002.
49. Pedrosa R., Gaudencio S., Vasconcelos V. XVI international symposium on marine natural products. *Mar Drugs.* 2020; 18 (1): 40. doi: 10.3390/md18010040.
50. Malve H. Exploring the ocean for new drug developments: marine pharmacology. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2016; 8 (2): 83–91. doi: 10.4103/0975-7406.171700.
51. Kim E.B., Kwak J.H. Antiviral phlorotannin from *Esenia bicyclis* against human papilloma virus *in vitro*. *Planta Med.* 2015; 81-PW_22. doi: 10.1055/s-0035-1565646.
52. Eom S.-H., Moon S.-Y., Lee D.-S. et al. *In vitro* antiviral activity of dieckol and phlorofucofuroeckol-A isolated from edible brown alga *Eisenia bicyclis* against murine norovirus. *Algae.* 2015; 30 (3): 241–246. doi: 10.4490/algae.2015.30.
53. Yang H.K., Jung M.H., Avunje S. et al. Efficacy of algal *Ecklonia cava* extract against viral haemorrhagic septicemia virus (VHSV). *Fish Shellfish Immunol.* 2018; 72: 273–281. doi: 10.1016/j.fsi.2017.10.044.
54. Cho H.M., Doan T.P., Ha T.K. et al. Dereplication by high-performance liquid chromatography (HPLC) with quadrupole-time-of-flight mass-spectroscopy (qTOF-MS) and antiviral activities of phlorotannins from *Ecklonia cava*. *Mar Drugs.* 2019; 17 (3): 149. doi: 10.3390/md17030149.
55. Ryu Y.B., Jeong H.J., Yoon S.Y. et al. Influenza virus neuraminidase inhibitory activity of phlorotannins from edible brown alga *Ecklonia cava*. *J Agric Food Chem.* 2011; 59 (12): 6467–6473. doi: 10.1021/jf2007248.
56. Ahn M.J., Yoon K.D., Kim C.Y. et al. Inhibitory activity on HIV-1 reverse transcriptase and integrase of a carmalol derivative from a brown alga *Ishige okamurae*. *Phytother Res.* 2006; 20: 711–713. doi: 10.1002/ptr.1939.
57. Wink M. Potential of DNA intercalating alkaloids and other plant secondary metabolites against SARS-CoV-2 causing COVID-19. *Diversity.* 2020; 12 (5): 175. doi: 10.3390/d12050175.
58. Liu J., Zheng X., Tong Q. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92 (5): 491–494. doi: 10.1002/jmv.25709.
59. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14: 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
60. Prasad S., Potdar V., Cherian S. et al. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2 // *The Indian Journal of Medical Research.* 2020; 151 (2–3): 241–243. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20
61. Нукифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: 2020; 71. [Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, and prophylaxis. Educational and methodological guide. Moscow: Department of Public Health of Moscow city, 2020; 71 (in Russian)]
62. Гарафуддинов Р.Р., Мавзютов Я.И., Алексеев Я.И. и др. Бетакоронавирусы человека и их высокочувствительная детекция с помощью ПЦР и прочих методов амплификации. *Биомика.* 2020; 12 (1): 121–179. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-7. [Garafuddinov R.R., Mavzyutov A.R., Alekseev Ya.I. i dr. Betakoronavirusy cheloveka i ikh vysokochuvstvitel'naya detektsiya s pomoshch'yu PTsR i prochikh metodov amplifikatsii. Biomika. 2020; 12 (1): 121–179. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-7. (in Russian)]
63. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
64. Helal M.A., Shouman S., Abdelwaly A. et al. Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 9: 1–11. doi: 10.1080/07391102.2020.1822208.
65. Zamorano Cuervo N., Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife.* 2020; 9: id: e61390. doi: 10.7554/eLife.61390.
66. Perez-Miller S., Patek M., Moutal A. et al. *In silico* identification and validation of inhibitors of the interaction between neuropilin receptor 1 and SARS-CoV-2 spike protein. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.09.22.308783.
67. Mayi B.S., Leibowitz J.A., Woods A.T. et al. The role of neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (1): id: e1009153. doi: 10.1371/journal.ppat.1009153.

68. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2020; 117 (17): 9241–9243. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
69. Srinivasan S, Cui H, Gao Z. Structural Genomics of SARS-CoV-2 indicates evolutionary conserved functional regions of viral proteins. *Viruses.* 2020; 12 (4): 360. doi: 10.3390/v12040360.
70. Singh S, Fulbadu S.K., Kar P, Sadhukhan S. Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an in-silico analysis. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 7: 1–16. doi: 10.1080/07391102.2020.1796810.
71. Liu Y, Liu J, Pang X. *et al.* The roles of direct recognition by animal lectins in antiviral immunity and viral pathogenesis. *Molecules.* 2015; 20: 2272–2295. doi: 10.3390/molecules20022272.
72. Bosch B.J., van der Zee R, de Haan C.A.M., Rottier P.J.M. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003; 77: 8801–8811. doi: 10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003.
73. Song W, Gui M., Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 2018; 14 (8): e1007236. doi: 10.1371/journal.ppat.1007236.
74. Keyaerts E, Vijgen L, Pannecouque C. *et al.* Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. *Antivir Res.* 2007; 75: 179–187. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.03.003.
75. Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X. *et al.* Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol.* 2004; 78: 11334. doi: 10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004.
76. Ngwa W, Kumar R., Thompson D., Lyerly W., Moore R., Reid T.E., Lowe H., Toyang N. Potential of flavonoid-inspired phytomedicines against COVID-19. *Molecules.* 2020; 25 (11): 2707. doi: 10.3390/molecules25112707.
77. Yang B., Dong Y., Wang F, Zhang Y. Nanoformulations to enhance the bioavailability and physiological functions of polyphenols. *Molecules.* 2020; 25 (20): 4613. doi: 10.3390/molecules25204613.
78. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017; 15 (2): 4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11. [Zverev Ya.F. Flavonoidy glazami farmakologa. Osobennosti i problemy farmakokinetiki. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2017; 15 (2): 4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11. (in Russian)]
79. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. и др. Изучение активности препарата Льюромарин *in vitro* в отношении вируса клещевого энцефалита. *Антибиотики и химиотер.* 2010; 55 (7–8): 17–19. [Krylova N.V., Leonova G.N., Majstrovskaya O.S. i dr. Izuchenie aktivnosti preparata Ljyromarin *in vitro* v otnoshenii virusa kleshchevogo entsefalita. *Antibiotiki i Khimioter.* 2010; 55 (7–8): 17–19. (in Russian)]
80. Theoharides T.C. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.* 2020; 46 (3): 306–308. doi: 10.1002/biof.1633.
81. Surucic R., Tubic B., Stojiljkovic M.P. *et al.* Computational study of pomegranate peel extract as potential inhibitors of SARS-CoV-2 virus internalization. *Mol Cell Biochem.* 2020; 16: 1–15. doi: 10.1007/s11010-020-03981-7.
82. Ho T.Y., Wu S.L., Chen J.C. *et al.* Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antivir Res.* 2007; 74: 92–101. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.014.
83. Omolo C.A., Soni N., Fasiku V.O. *et al.* Update on therapeutic approaches and emerging therapies for SARS-CoV-2 virus. *Eur J Pharmacol.* 2020; 883: 173348.
84. Yamamoto M., Matsuyama S., Li X. *et al.* Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 6532–6539. doi: 10.1128/AAC.01043-16.
85. Ubani A., Agwom E., Morenikeji O.R. *et al.* Molecular docking analysis of some phytochemicals on two SARS-CoV-2 targets. *BioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.31.017657. 03.31.017657.
86. Tallei T.E., Tumilaar S.G., Niode N.J. *et al.* Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and spike (S) glycoprotein inhibitors: a molecular docking study. *Preprints.* 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0102.v1.
87. Bhatia S., Giri S., Lal A., Singh S. Identification of potential inhibitors of dietary polyphenols for SARS-CoV-2 M protease: an in silico study. *Tropical Publ Health.* 2020; 1 (1): 21–29. <http://journals.hainmc.edu.cn/tph/home>
88. Kwon H.J., Ryu Y.B., Kim Y.M. *et al.* In vitro antiviral activity of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* against porcine epidemic diarrhea coronavirus infection and hemagglutination. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21: 4706–4713. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.085.
89. Abd El-Aziz N.M., Shehata M.G., Awed O.M., El-Sohaimy S.A. Inhibition of COVID-19 RNA-dependent RNA polymerase by natural bioactive compounds: molecular docking analysis. doi: 10.21203/rs.3.rs-25850/v1. Preprint.
90. Rameshkumar M.K., Indu P., Arunagirinathan N. *et al.* Computational selection of flavonoid compounds as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease, RNA-dependent RNA-polymerase and spike proteins: a molecular docking study. *Saudi J. of Biological Sciences.* 2020. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.028.
91. Harcourt B. H., Jukneliene D., Kanjanahaluethai A. *et al.* Identification of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase products and characterization of papain-like protease activity. *J Virol.* 2004; 78 (24): 13600–13612. doi: 10.1128/JVI.78.24.13600-13612.2004.
92. Boopathi S., Poma A. B., Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020; 1–10. doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
93. Jin Z., Du X., Xu Y. *et al.* Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020; 582: 289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y.
94. Скворцов В.С., Дружиловский Д.С., Веселовский А.В. Потенциальные ингибиторы протеазы 3CLpro вируса COVID-19: репозиционирование лекарств. *Biomedical Chemistry: Research and Methods.* 2020; 3 (1): e00124. doi: 10.18097/BMCRM00124. [Skvortsov V.S., Druzhilovskij D.S., Veselovskij A.V. Potentsial'nye inhibitory proteazy 3SLpro virusa COVID-19: repozitsionirovanie lekarstv. *Biomedical Chemistry: Research and Methods.* 2020; 3 (1): e00124. doi: 10.18097/BMCRM00124. (in Russian)]
95. Rathnayake A.D., Zheng J., Kim Y. *et al.* 3C-like protease inhibitors block coronavirus replication *in vitro* and improve survival in MERS-CoV-infected mice. *Sci Transl Med.* 2020; 12 (557): eabc5332. doi: 10.1126/scitranslmed.abc5332.
96. Jang M., Park Y-I., Cha Y-E. *et al.* Tea polyphenols EGCG and theaflavin inhibit the activity of SARS-CoV-2 3CL-protease *in vitro*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020. Article ID 5630838. doi: 10.1155/2020.5630838.
97. Ghosh R., Chakraborty A., Biswas A., Chowdhuri S. Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitors — an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 1–13 doi: 10.1080/07391102.2020.1779818.
98. Anwar N., Teo Y., Joash T. The role of plant metabolites in drug discovery: current challenges and future perspectives. In: M.K.Swamy, M.S.Akhtar, ed. *Natural Bio-active Compounds, Vol 2: Chemistry, Pharmacology and Health Care Practices.* NY: Springer Publications. 2019; 25–51.
99. Park J.-Y., Kim J.H., Kwon J.M. *et al.* Dieckol, a SARS-COV 3CLpro inhibitor, isolated from the edible brown algae *Ecklonia cava*. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21: 3730–3737. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.026.
100. Park J.-Y., Yuk H.J., Ryu H.W. *et al.* Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017; 32, 504–512. doi: 10.1080/14756366.2016.1265519.
101. Gentil D., Patamia V., Scala A. *et al.* Putative inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from a library of marine natural products: a virtual screening and molecular modeling study. *Mar Drugs.* 2020; 18 (4): 225. doi: 10.3390/md18040225.
102. Liu L., Heinrich M., Myers S., Dworjanyn S.A. Towards a better understanding of medicinal uses of the brown seaweed *Sargassum* in Traditional Chinese Medicine: a phytochemical and pharmacological review. *J Ethnopharmacol.* 2012; 142: 591–619. doi: 10.1016/j.jep.2012.05.046.
103. Li Y., Fu X., Duan D., Liu X., Xu J., Gao X. Extraction and identification of phlorotannins from the brown alga, *Sargassum fusiforme* (Harvey) Setchell. *Mar Drugs.* 2017; 15: 49. doi: 10.3390/md15020049.
104. Al-Hatamleh M.A.L., Hatmal M.M., Sattar K. *et al.* Antiviral and immunomodulatory effects of phytochemicals from honey against COVID-19: potential mechanisms of action and future directions. *Molecules.* 2020; 25 (21): 0. doi: 10.3390/molecules25215017.
105. Piccolella S., Crescente G., Faramarzi S. *et al.* Polyphenols vs. coronaviruses: how far has research moved forward? *Molecules.* 2020; 25 (18): 4103. <https://doi.org/10.3390/molecules25184103>
106. Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N. Heterocyclic viroporin inhibitors in the design of antiviral compounds. *Chem. Heterocyclic Comp.* 2020; 56 (6): 626–635. (in Russian) doi: 10.1007/s10593-020-02712-6

107. Schwarz S., Wang K., Yu W., Sun B., Schwarz W. Emodin inhibits current through SARS-associated coronavirus 3a protein. *Antivir. Res.* 2011; 90: 64–69. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.02.008
108. Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. и др. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные. *Ликарю-практику.* 2020; 3 (1) (137)–V/VI. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.178833. [Deryabin O.N., Zavelevich M.P., Starosila D.B. i dr. Prirodnye polifenoly kak ingibitory vzaimodejstviya koronavirusov s kletkami: obzor literatury i eksperimental'nye dannye. *Likarju-praktiku.* 2020; 3 (1) (137)–V/VI. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.178833. (in Russian)]
109. Roh C. A facile inhibitor screening of SARS coronavirus N protein using nanoparticle-based RNA-oligonucleotide. *Int J Nanomedicine.* 2012; 7: 2173–2179. doi: 10.2147/IJN.S31379.
110. Wu C., Liu Y., Yang Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020; 10 (5): 766–788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
111. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии. *Журнал микробиологии.* 2020; 97 (4): 339–345. doi: 1036233/0372-9311-2020-97-4-6. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotenzinprevrashchajushchij ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii. *Zhurnal Mikrobiologii.* 2020; 97 (4): 339–345. doi: 1036233/0372-9311-2020-97-4-6. (in Russian)]
112. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem.* 2005; 280 (34): 30113–9. doi: 10.1074/jbc.M50511200.
113. Micholas S., Jeremy C. S. Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. *ChemRxiv [Preprint].* 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11871402.
114. Fisher W., Currais A., Liang Z. et al. Old age-associated phenotypic screening for Alzheimer's disease drug candidates identifies sterubin as a potent neuroprotective compound from *Yerba santa*. *Redox Biology.* 2019; 21: 101089. doi: 10.1016/j.redox.2018.101089.
115. Jena A.B., Kanungo N., Nayak V. et al. Catechin and curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARS-CoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: insights from computational study and implication for intervention. *Preprint from Research Square.* 2020. 10.21203/rs.3.rs-22057/v1.
116. Kuba K., Chainy G., Dandapat J. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11: 875–879. doi: 10.1038/nm1267.
117. Battle D., Wysocki J., Satchell K. L. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond.)* 2020; 134 (5): 543–545. doi: 10.1042/CS202001163.
118. Imai M., Iwatsuki-Horimoto, Hattai M. et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *PNAS.* 2020; 117 (28): 16587–16595. doi: 10.1073/pnas.2009799117.
119. Tutunchi H., Naeini F., Ostadrahimi A., Hosseinzadeh-Attar M.J. Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: a promising treatment strategy against COVID-19. *Phytother. Res.* 2020; 2: 10.1002/ptr.6781. doi: 10.1002/ptr.6781.
120. Shukor N.A.L., Gonzales G.B., Smaghe G. Angiotensin-converting enzyme inhibitory effects by plant phenolic compounds: a study of structure activity relationships. *J. of agricultural and Food Chemistry.* 2013; 61 (48). doi: 10.1021/af404641v.
121. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S. A. Multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
122. Rabi F., Al Zoubi M. S., Kasasbeh G. A., Salameh D. M., Al-Nasser A. D. SARS-CoV-2/CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We known so far. *Pathogens.* 2020; 9 (3): 231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
123. Fuzimoto A., Isidoro C. The antiviral and coronavirus-host protein pathways inhibiting properties of herbs and natural compounds-additional weapons in the fight against the COVID-19 pandemic? *J Tradit Complement Med.* 2020. 10 (4): 405–419. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.05.003.
124. Matsuyama S., Nao N., Shirato K. et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020; 117 (13): 7001–7003. doi: 10.1073/pnas.2002589117.
125. Schlagenhauf P., Grobusch M. P., Maier J. D., Gautret P. Repurposing anti-malarials and other drugs for COVID-19. *Trav. Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101658. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101658.
126. Da J., Xu M., Wang Y. Kaempferol Promotes Apoptosis While Inhibiting Cell Proliferation via Androgen-Dependent Pathway and Suppressing Vasculogenic Mimicry and Invasion in Prostate Cancer. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2019; 1907698. doi: 10.1155/2019/1907698.
127. Mamouni K., Zhang S., Li X. et al. A novel flavonoid composition targets androgen receptor signaling and inhibits prostate cancer growth in pre-clinical models. *Neoplasia.* 2018; 20 (8): 789–799. doi: 10.1016/j.neo.2018.06.003.
128. Bernaba B., Pandiella A. Medicinal plants as sources of active molecules against COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 1189. doi: 10.3389/fphar.2020.01189.
129. Kornberg A. DNA replication. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1988; 951: 235–239.
130. Veaute X., Delmas S., Selva M., Jeusset J., Le Cam E., Matic I. UvrD helicase, unlike Rep helicase, dismantles RecA nucleoprotein filaments in *Escherichia coli*. *EMBO J.* 2005; 24: 180–189. doi: 10.1038/sj.emboj.7600485.
131. Jankowsky E., Gross C.H., Shuman S., Pyle A.M. Active disruption of an RNA-protein interaction by a DEXH/D RNA helicase. *Science.* 2001; 291: 121–125. doi: 10.1126/science.291.5501.121.
132. Saha A., Wittmeyer J., Cairns B.R. Chromatin remodelling: the industrial revolution of DNA around histones. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7: 437–447. doi: 10.1038/nrm1945.
133. Daly J.L., Simonetti B., Klein K. et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020; 370 (6518): 861–865. doi: 10.1101/2020.06.05.134114.
134. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020; 370 (6518): 856–860. doi: 10.1126/science.abd2985.
135. Seadawy M.G., Shamel M., Ahmed A., Zekri A.R.N. *In silico* docking for inhibition neuropilin-1 (SARS-CoV-2 receptor) by some natural and approved drugs. doi: 10.1126/science.abd2985.
136. Zauwar A.A., Badole S.L., Shende P.S., Hegde M.V., Bodhankar S.L. Cardiovascular effects of hesperidin: A flavanone glycoside. *Polyphenols in human health and disease: Elsevier.* 2014: 989–992.
137. Le Roy C., Wrana J.L. Clathrin-and-non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signaling. *Nat Rev Moll Cell Biol.* 2005; 6: 112–126.
138. Sorci-Thomas M.G., Thomas M.J. Microdomains, inflammation and atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 679–691. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306246.
139. Bukrinski M., Mukhamedova N., Sviridov D. Lipid rafts and pathogens: the art of deception and exploitation. *Lipid Res.* 2020; 61 (5): 601–610. doi: 10.1194/jlr.TR119000391.
140. Mussarat F., Chouljenko V., Dahal A. et al. The anti-HIV drug nelfinavir mesylate (viracept) is a potent inhibitor of cell fusion caused by the SARS-CoV-2 spike (S) glycoprotein warranting further evaluation as an antiviral against COVID-19 infections. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 2087–2095. doi: 10.1002/jmv.25985.
141. Niyogi K., Hildreth J.E. Characterization of new syncytium-inhibiting monoclonal antibodies implicates lipid rafts in human T-cell leukemia virus type 1 syncytium formation. *J Virol.* 2001; 75 (16): 7351–7361. doi: 10.1128/JVI.75.16.7351-7361.
142. Sviridov D., Miller Y.I., Ballout R.A. Targeting lipid rafts - a potential therapy for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.574508.
143. Bender W.R., Hirshberg A.M.D., Coutifaris P.B.A. et al. Universal testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in 2 Philadelphia hospitals: carries prevalence and symptom development over 2 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2 (4): 100226. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100226.
144. Glende J., SchWegmann-Wessels K., Al-Falah M. et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S-protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology.* 2008; 381: 215–221. doi: 10.1016/j.virol.2008.08.026.
145. Cheng T.O. All teas are not created equal: the Chinese green tea and cardiovascular health. *Int J Cardiol.* 2006; 108 (3): 301–308. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.05.038.
146. Messina G., Polito R., Monda V. et al. Functional role of dietary intervention to improve the outcome Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (9): 3104. doi: 10.3390/ijms21093104.
147. Gorniak I., Bartoszewski R., Krolczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry Reviews.* 2019; 18 (2): 241–271.
148. Tito A., Colantuono A., Pirone L. et al. A pomegranate peel extract as inhibitor of SARS-CoV-2 spike binding to human ACE2 (*in vitro*): a promising source of novel antiviral drugs. doi: 10.3389/fchem.2021.638187.

Информация об авторах

Беседнова Наталия Николаевна — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаб. иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Андрюков Борис Георгиевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Дальневосточный филиал НИИ военной медицины, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN-код: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., ученый секретарь медицинского объединения ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Федянина Людмила Николаевна — д. м. н., профессор Департамента Фундаментальной медицины Школы биомедицины ФГАО ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9849-8358. ResearcherID: AAG-4121-2019. eLIBRARY SPIN-код: 9803-6837. Scopus Author ID: 24481010600

Макаренкова Илона Дамировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6450-840X. ResearcherID: B-6799-2018. eLIBRARY SPIN-код: 3213-4380. Scopus Author ID: 6507363521

Галкина Ирина Вячеславовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник Школы биомедицины ФГАО ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7000-5833. eLIBRARY SPIN-код: 7224-0756. Scopus Author ID: 7003393038

Щелканов Михаил Юрьевич — д. б. н., директор «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора; зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии с Международным научно-образовательным Центром биологической безопасности Школы биомедицины ФГАО ВО «Дальневосточный федеральный университет»; зав. лабораторией вирусологии ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN-код: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692

About the authors

Natalia N. Besednova — D. Sc. in medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123.

Boris G. Andryukov — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov; Far Eastern Branch of the Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698.

Tatyana S. Zaporozhets — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123.

Tatyana A. Kuznetsova — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN code: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979.

Sergey P. Kryzhanovsky — D.Sc. in medicine, Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation.

Lyudmila N. Fedyanina — D.Sc. in medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-9849-8358. ResearcherID: AAG-4121-2019. eLIBRARY SPIN: 9803-6837. Scopus Author ID: 24481010600.

Ilona D. Makarenkova — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6450-840X. ResearcherID: B-6799-2018. eLIBRARY SPIN: 3213-4380. Scopus Author ID: 6507363521.

Irina V. Galkina — Ph.D. in medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7000-5833. eLIBRARY SPIN: 7224-0756. Scopus Author ID: 7003393038.

Mikhail Yu. Shchelkanov — D.Sc. in medicine, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Far Eastern Federal University, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692