

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ФЛАВОНОЇДІВ: МЕХАНІЗМИ ДІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

¹НВК «Екофарм», Київ, Україна

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського
НАМН України», Київ, Україна

⁴Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика Київ, Україна

Флавоноїдні сполуки виявляють широкий спектр активності на рівні клітин й організму загалом. Це, зокрема, антиоксидантна, протибактеріальна, противірусна, протизапальна та протипухлинна активність. Значний інтерес до флавоноїдів спричинений їх множинними ефектами в клітинах, завдяки взаємодії флавоноїдів з різними біологічними молекулами та модуляції низки внутрішньоклітинних процесів. Огляд присвячено дослідженню противірусної активності флавоноїдів *in vitro*, аналізу механізмів їх дії та можливостей практичного застосування таких сполук для профілактики і лікування вірусних інфекцій. Висвітлено основні етапи вивчення противірусної активності флавоноїдів та сучасні уявлення про механізми противірусної дії цих речовин. Потужні антиоксидантні властивості флавоноїдів зараз вже не розглядаються як основний механізм їхньої противірусної активності. Натомість, специфічні ефекти флавоноїдів зумовлені їх взаємодією з вірусоспецифічними полімеразами та іншими неструктурними вірусоспецифічними білками, а також з молекулами численних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які у вірус-інфікованих клітинах можуть бути залучені до противірусного захисту. Флавоноїди можуть діяти на різних етапах взаємодії вірусів з клітинами – від початкових стадій взаємодії з рецепторами на поверхні клітин і до вивільнення віріонів з клітин. Ефективність інгібування репродукції вірусів суттєво залежить від особливостей структури флавоноїдів і може суттєво різнитись як від конкретної молекули флавоноїду, так і від особливостей реплікації вірусів тих чи інших таксономічних груп. Значний прогрес у розумінні механізмів противірусної активності флавоноїдів досягнуто завдяки дослідженню молекулярних мішеней дії цих речовин. Розглянуто противірусні властивості препарату «Протефлазід» з огляду на потенціал противірусної дії його основного флавоноїдного компоненту – трицину.

Ключові слова: флавоноїди, противірусна активність, мішені, протефлазід, трицин.

A. M. Novyk¹, M. P. Zavelevych², S. L. Rybalko³, V. P. Atamaniuk¹,
T. Yu. Trokhymchuk³, M. A. Arkhypova³, O. V. Vasylichenko³, V. M.
Borovykov⁴

ANTIVIRAL ACTIVITY OF FLAVONOIDS: MECHANISMS OF ACTION AND PROSPECTS FOR THEIR APPLICATION

¹Ecofarm Research and Production Company, Kyiv, Ukraine

²R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³SI "L. V. Hromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases,
NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴P. L. Shchupryk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Flavonoids possess broad spectrum of the activities both at the cell level and at the level of the host as a whole. Such activities as antioxidant, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory and antitumor are among the most known. The considerable interest to flavonoids is due to their multiple effects in the cells. They are able to interact with different biological molecules and to modulate a wide range of the intracellular processes. The review deals with the analysis of the antiviral activities of flavonoids *in vitro*, the mechanisms of their action as

well as the potential for their practical use for prevention and treatment of viral infections. In particular, the major milestones in studying the antiviral activity of flavonoids and current state of the mechanisms of their antiviral activity are briefly considered. The potent antioxidant properties of flavonoids currently are not considered as the primary mechanism of the antiviral activity of these substances. In contrast, the specific effects of flavonoids are proved to be associated with their interactions with virus-specific polymerases and other non-structural virus-specific proteins as well as the molecules of the numerous intracellular signal transduction pathways probably involved into the antiviral protection. Flavonoids can be effective at the different stages of virus-host interaction starting from virus penetration to the cell and extending to the final release of the virions. The substantial progress in understanding the mechanisms of the antiviral activity of flavonoids has been achieved due to the study of the molecular targets of these substances. The efficacy of the inhibition of virus reproduction depends on the peculiar features of the flavonoid molecule structure as well as the type of reproduction inherent to the viruses of the specific taxonomic group. The antiviral properties of *Proteflazidum* composition are briefly described accounting for the properties of *tricin* as the principal component of the composition.

Key words: flavonoids, antiviral activity, targets, *proteflazidum*, *tricin*.

Речовини рослинного походження є одним із основних джерел для прототипів протибактеріальних та противірусних препаратів [1]. Особливе місце серед них посідають природні рослинні поліфеноли, зокрема флавоноїди. Флавоноїди є найбільшою за різноманітністю групою поліфенольних сполук рослинного походження – загальна кількість ідентифікованих індивідуальних сполук вже сягає понад 6 тисяч. Основною структурною одиницею флавоноїдів є два бензольних ядра, сполучені через гетероциклічне піранове кільце. Хоча основу молекул флавоноїдів складає відносно проста однотипна базова структура, різне розташування бічних груп – замісників в бензольних кільцях, відмінна конфігурація піранового кільця та глікозилювання в різних позиціях з неоднаковими вуглеводними залишками (а більшість флавоноїдів в природі знаходяться саме у глікозилюваній формі) і зумовлює досить значне різноманіття індивідуальних сполук. Ці сполуки синтезуються виключно в клітинах рослин, а в організми тварин надходять тільки з рослинними продуктами харчування. Величезний інтерес до флавоноїдів спричинений тим, що вони виявляють множинні ефекти в клітинах, завдяки їх взаємодії з різними біологічними молекулами та модуляції низки внутрішньоклітинних процесів.

Зараз вже відомо про широкий спектр активності, яку виявляють флавоноїдні сполуки як на клітинному рівні, так і на рівні організму. Це антиоксидантна, протибактеріальна, противірусна, протизапальна та протипухлинна активність. Цей стислий огляд присвячено розгляду противірусної активності флавоноїдів *in vitro* та *in vivo*, особливу увагу приділено аналізу механізмів такої дії та можливостям практичного застосування зазначених сполук для профілактики та лікування вірусних інфекцій.

Дослідження противірусної активності природних флавоноїдів беруть свій початок з 50-х років минулого сторіччя, коли були вперше опубліковані результати вивчення активності екстрактів різних рослин на репродукцію вірусу грипу в курячих ембріонах [2]. Впродовж тривалого часу, однак, не розглядали навіть можливості специфічної противірусної активності флавоноїдів, а інгібування репродукції вірусів різних таксономічних груп пояснювали виключно, виходячи з потужних антиоксидантних властивостей цих сполук. Саме антиоксидантні властивості є найбільш відомими та дослідженими у флавоноїдів всіх класів, а роль оксидантів та антиоксидантів у вірусних інфекціях була

свого часу предметом детальних досліджень [3]. Відомо, що продукція активних форм кисню (АФК) і спричинений ними оксидативний стрес [4] є однією з перших реакцій на вірусні інфекції і мобілізує захисні механізми організму [5]. Водночас надлишкова продукція АФК (оксидативний вибух) має і зворотний ефект, оскільки оксидативне мікрооточення, спричинене вірусною інфекцією, може бути токсичним для клітин і навіть бути одним із факторів патогенезу, особливо для вірусів, що спричинюють респіраторні інфекції [6]. Надлишок АФК може навіть підсилювати реплікацію вірусів, що зокрема показано на моделях вірусу грипу, ВІЛ та деяких інших [7]. Зважаючи на такий зв'язок між вірусною інфекцією та індукцією оксидативного стресу, стає зрозумілим роль будь-яких антиоксидантів, не тільки флавоноїдів як противірусних чинників, ефекти яких опосередковуються насамперед безпосередньою елімінацією надлишку АФК та інгібуванням ксантиноксидази та інших ферментів, пов'язаних із продукуванням супероксид-радикалів [8]. Однак, в будь-якому разі, це неспецифічні щодо вірусної інфекції, хоча і досить потужні ефекти як на клітинному рівні, так і на рівні організму.

Численні дослідження *in vitro* (ще до широкого розповсюдження досліджень зв'язку між структурою і активністю) показали, що флавоноїди тією чи іншою мірою можуть пригнічувати репродукцію вірусів різних таксономічних груп [9]. Поступово стало зрозумілим, що противірусні ефекти флавоноїдів та й загалом численні ефекти цих речовин у клітинах залежать не стільки від їхніх антиоксидантних властивостей, скільки від взаємодії з молекулами ферментів, зокрема як з компонентами сигнальних каскадів клітин, так і з вірусоспецифічними ферментами [10]. Були проведені численні дослідження залежності між структурою молекул флавоноїдів та їх противірусної активності, в яких було доведено, що ефективність інгібування репродукції вірусів, як і біологічна ефективність флавоноїдів загалом залежить від особливостей структури флавоноїдів та стеричної (тобто пов'язаної з просторовою структурою молекул) відповідності молекул різних флавоноїдів тим чи іншим ферментам.

Загалом противірусна активність флавоноїдів може бути безпосередньою, тобто спрямованою на репродукцію вірусів, або ж опосередкованою через захисні механізми клітин та організму загалом. На практиці ці дві групи ефектів можуть перекриватись та доповнювати одна одну.

Значний прогрес у розумінні механізмів протівірусної активності флавоноїдів останніми роками було досягнуто завдяки дослідженню молекулярних мішеней дії цих речовин. Показано, що флавоноїди можуть діяти на різних етапах взаємодії вірусів з клітинами, причому для вірусів різних таксономічних груп інгібувальний ефект тих чи інших флавоноїдів може превалювати на конкретних етапах репродукції вірусу. В дослідженнях *in vitro* протівірусні ефекти флавоноїдів виявляли не тільки при додаванні цих речовин до вірус-інфікованих клітин, але й за профілактичної схеми застосування. Це свідчило, що флавоноїди здатні інгібувати початкові стадії взаємодії вірусів з відповідними рецепторами на поверхні клітин. Зокрема, флавоноїди порушують взаємодію гемаглютиніну вірусу грипу з сіаловими кислотами на поверхні клітин, зменшуючи тим самим ефективність проникнення вірусу в клітину [11]. Флавоноїд байкалін перешкоджає взаємодії білка оболонки ВІЛ з хемокіновими рецепторами на поверхні лімфоцитів, що блокує проникнення вірусу через інгібування злиття між мембраною клітини та мембраною вірусу [12]. Флавоноїди різних класів перешкоджають взаємодії між S білком SARS-CoV-2 та ангіотензин-перетворюючим ферментом-2 на мембрані клітин, що є рецептором для цього вірусу, тим самим частково блокуючи адсорбцію та потрапляння SARS-CoV-2 до клітини [13]. Флавоноїди можуть також зв'язуватись з білками позаклітинних віріонів, що також, зі свого боку, перешкоджає адсорбції вірусів [14]. Для проявів протівірусної активності флавоноїдів важливим є взаємодія цих молекул також і з іншими рецепторами на поверхні клітин, зокрема з Toll-подібними рецепторами [15], які не тільки є рецепторами для низки вірусів, але й відіграють важливу роль у патогенезі вірусних інфекцій, регулюючи каскади запальних процесів.

Флавоноїди можуть суттєво впливати і на процеси реплікації вірусів у клітині через взаємодію з молекулами вірусоспецифічних ферментів, що беруть участь у процесах синтезу вірусних РНК, ДНК та білків, а також з молекулами численних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які у вірус-інфікованих клітинах можуть бути залучені до протівірусного захисту. Велика кількість досліджень присвячена впливу флавоноїдів саме на вірусоспецифічні РНК- та ДНК-полімерази, що відіграють ключову роль у реплікації вірусів. Флавоноїди, зокрема дигідромірицетин, зв'язуються з PB2 субодиницею транскриптазного комплексу вірусу грипу, інгібуючи активність вірусної РНК-полімерази [16]. Інгібуюча активність флавоноїдів показана також і у відношенні РНК-залежної РНК-полімерази вірусу гепатиту С [17]. Мірицетин та інші флавоноїди інгібують активність РНК-залежної ДНК-полімерази, що опосередковує анти-ВІЛ активність цього флавоноїду [18]. Окрім досліджень щодо безпосереднього інгібування активності вірусоспецифічних полімераз в безклітинних системах, численні дослідження із застосуванням методів молекулярного моделювання *in silico* також свідчать про те, що вірусні полімерази є можливими мішенями протівірусної дії флавоноїдів. Зокрема, методом молекулярного докінгу було показано, що рутин та інші флавоноїди є потенційними інгібіторами РНК-залежної РНК-полімерази вірусу SARS-CoV-2 [19].

Флавоноїди можуть інгібувати активність інших ферментів – неструктурних вірусоспецифічних білків,

зокрема протеаз, що відповідають за розщеплення синтезованих поліпептидів вірусів і утворення структурних білків віріонів. Наприклад, інгібування кверцетином реплікації вірусу гепатиту С опосередковується інгібіторним ефектом щодо серинової протеази NS3 цього вірусу [20]. Глікозид кемпферолу може бути інгібітором вірусоспецифічної аспартил-протеази ВІЛ, що виконує аналогічну функцію формування зрілих віріонних білків [21]. Продемонстровано інгібування апігенином та низкою інших флавоноїдів цистеїнової протеази SARS-CoV-2 3CL [22].

Нарешті, флавоноїди впливають і на процеси вивільнення вірусу з клітин. Як приклад можна навести інгібувальну активність цих речовин щодо нейрамінідази вірусу грипу [23], яка перешкоджає виходу нових віріонів з інфікованих клітин та зменшує ефективність нових циклів інфікування.

Загалом протівірусна активність індивідуальних флавоноїдів може суттєво різнитись, що залежить як від типу реплікації вірусу тієї чи іншої таксономічної групи, так і від того, на які специфічні мішені насамперед може бути спрямована дія конкретного флавоноїду.

Якщо розглядати в порівняльному аспекті протівірусну активність флавоноїдів та відомих протівірусних хіміопрепаратів, то не можна не побачити, що така активність спрямована на ті самі мішені. Це переважно інгібітори вірусоспецифічних полімераз та інших ферментів, що беруть участь у реплікації вірусів. Діючі речовини протівірусних хіміопрепаратів характеризуються досить обмеженою мономішеневою, хоча й високоспецифічною активністю. Зокрема, показник IC₅₀ (концентрації, при якій досягається половина максимального інгібувального ефекту) високоспецифічних синтетичних інгібіторів нейрамінідази вірусу грипу (таких як озелтамівір) за інгібуванням ферменту в безклітинній системі знаходиться в наномолярному діапазоні, тоді як для флавоноїдів цей показник зазвичай на багато порядків вищий [24]. Водночас ефективні концентрації цих високоспецифічних синтетичних інгібіторів нейрамінідази, які визначаються за інгібуванням реплікації вірусу грипу в культурі клітин, знаходяться в нижньому мікромольному діапазоні та лишедесь в 5–10 разів нижчі, ніж для деяких флавоноїдів [25, 26]. Крім того, на моделі реплікації вірусу грипу в низці досліджень IC₅₀ окремих флавоноїдів дорівнювали або навіть були меншими за IC₅₀ для застосовуваних на практиці інгібіторів нейрамінідази [27].

Незважаючи на зазначену різницю в кількісних показниках, які характеризують ефективність інгібування реплікації вірусів синтетичними високоспецифічними препаратами і флавоноїдами, слід зазначити, що не дає змоги швидко реагувати в разі зміни епідеміологічної ситуації.

Слід також зазначити, що в процесі лікування синтетичними високоспецифічними препаратами трапляються випадки розвитку резистентності до них через появу резистентних штамів. Це стосується і нових штамів вірусів з мутаціями, що зумовлюють значно знижену чутливість до стандартних препаратів, як це показано на прикладі вірусу грипу та інгібіторів нейрамінідази. Зокрема, при появі нових штамів вірусу грипу, IC₅₀ для типових застосовуваних препаратів на кшталт озелтамівіру зростає більш ніж на порядок, що свідчить про значну втрату ефективнос-

ті з появою резистентності [24]. До того ж, синтетичні препарати виявляють значну токсичність, що суттєво обмежує можливості їх застосування.

Однак цілком слушним є питання, наскільки специфічними є флавоноїди щодо саме вірусоспецифічних ферментів, бо ж основні структурні принципи побудови вірусних та клітинних полімераз є багато в чому схожими. І дійсно, флавоноїди виявляють інгібуючу активність щодо тих чи інших клітинних ферментів, включаючи полімерази, що є однією з причин можливих побічних ефектів цих речовин у високих дозах *in vivo*. Інгібуюча дія флавоноїдів щодо клітинних полімераз та антипроліферативна активність цих сполук у культурах пухлинних клітин різного генезу свідчить про їх потенціал для можливого застосування як протипухлинних засобів. Але ефекти флавоноїдів щодо клітинних полімераз і вірусоспецифічних полімераз, а також концентрації дуже різняться для різних представників флавоноїдів та конкретних клітинних ферментів [28].

У низці робіт [29] порівнювали інгібуючу активність різних флавоноїдів на ДНК-полімерази та топоізомерази – інгібуюча активність на очищені ферменти – близько 20 мкМ антипроліферативна активність на пухлинні клітини *in vitro* такого ж порядку (але за цих концентрацій не впливала на ріст ліній нормальних клітин). Чимало досліджень було присвячено порівнянню інгібуючої активності флавоноїдів щодо різних полімераз еукаріот та прокаріот. Цікаво зазначити, що в одному з досліджень було запропоновано модельну систему скринінгу та селекції флавоноїдів з потенційною противірусною активністю, ґрунтуючись на їх інгібуючій активності в безклітинних системах проти ДНК-залежної РНК-полімерази бактеріофага T7 та Taq-полімерази [30].

На жаль, дослідження противірусної і антипроліферативної активності флавоноїдів проводяться практично відокремлено і ніяк не перехрещуються, хоча бажано було би проводити скринінгові дослідження природних флавоноїдів та їх синтетичних похідних на предмет порівняння їх противірусної активності та антипроліферативної активності на моделях постійних ліній пухлинних клітин з метою відбору з одного боку найбільш перспективних противірусних речовин, а з іншого боку потенційних протипухлинних речовин. При цьому слід мати на увазі, що не може бути універсальною активність будь-якого окремого флавоноїду проти вірусів різних таксономічних груп, оскільки така активність залежить як від типу репродукції вірусу, так і від характеру взаємодії флавоноїдної молекули з різними компонентами сигнальних шляхів, а також клітинними і вірусоспецифічними полімеразами та іншими ферментами.

Дослідження дії флавоноїдів як на вірус-інфіковані, так і на малігнізовані клітини показало, що ефекти цих сполук не обмежуються лише активністю щодо полімераз. Пізніше виявилось значення й інших мішеней флавоноїдів в опосередкуванні як противірусних, так і антипроліферативних ефектів.

Так було показано, що флавоноїди можуть індукувати апоптоз у вірус-інфікованих клітинах через активацію проапоптотичних білків та інгібування антиапоптотичних факторів, що сприяє елімінації вірус-інфікованих клітин. Значна частина робіт з індукції апоптозу виконана в культурах пухлинних клітин,

оскільки цей процес розглядається як один із важливих факторів антипроліферативної та цитотоксичної дії флавоноїдів на пухлинні клітини [31]. Водночас слід мати на увазі, що апоптоз є важливим механізмом противірусного захисту в організмі, а низка вірусів «використовують» антиапоптотичні стратегії в циклі реплікації. Тому в дослідженнях останніх років вивчається роль флавоноїдів в індукції апоптозу саме у вірус-інфікованих клітинах як один з механізмів їх противірусної дії [32]. Водночас роль апоптозу як захисного противірусного механізму не є абсолютною і надлишковий апоптоз в певних ситуаціях, особливо для низки респіраторних вірусів, може бути негативним для тканин організму та сприяти поширенню інфекції [33], особливо у випадку SARS-CoV-2 [34].

Важливим елементом противірусного захисту як на рівні клітини, так і на рівні організму є індукція інтерферонів внаслідок вірусної інфекції. В дослідженнях продемонстровано здатність певних флавоноїдів активувати систему інтерферону, модулювати експресію генів, пов'язаних з індукцією інтерферону та індукувати продукцію інтерферонів [35]. А нещодавно було продемонстровано, що кверцетин може інгібувати вірусні білки, які пригнічують активацію системи інтерферону в вірус-інфікованих клітинах [36].

Багато з ефектів флавоноїдів пояснюються не лише їх взаємодією з конкретними вірусоспецифічними мішенями. Виявилось, що флавоноїди завдяки особливостям просторової структури молекул імітують тією чи іншою мірою сигнальні молекули клітин. Взаємодіючи з компонентами сигнальних каскадів, вони можуть або інгібувати, або ж стимулювати ті чи інші шляхи передачі сигналу, що врешті решт призводить до змін фосфорильованого стану цільових молекул, переважно протеїнкіназ, та модуляції експресії генів [37]. Цей аспект необхідно враховувати при скринінгу та дослідженні активності флавоноїдів як противірусних агентів, оскільки вони не діють ізольовано тільки на кінцеві вірусоспецифічні мішені, а можуть суттєво змінювати стан як вірус-інфікованих, так і нормальних клітин організму загалом.

Виходячи з усього вищезазначеного, можна стверджувати, що дія флавоноїдів на вірус-інфіковані клітини є набагато складнішою, ніж це можна було б уявити на перший погляд, і противірусний ефект або його відсутність залежить від багатьох складових. Деякі дослідження, які свідчать про неоднозначність ефектів флавоноїдів, були, зокрема, проведені на моделі грипозної інфекції *in vitro*. Наприклад, було показано, що окремі флавоноїди можуть навпаки стимулювати реплікацію вірусу грипу. Протилежні ефекти на реплікацію вірусу різних флавоноїдів, на думку авторів, можуть бути пов'язані з різним характером модуляції MAP-кіназних сигнальних шляхів і в разі пригнічення активації p38 та JNK [38]. На іншій моделі грипозної інфекції було показано, що важливим елементом противірусного ефекту флавоноїдів може бути здатність певних сполук цього класу, зокрема рамноцитрину, пригнічувати одночасно і реплікацію вірусу, і надмірний апоптоз, індукований вірусом [33].

Розглянувши основні складові противірусної дії флавоноїдів, не можна не відзначити важливу особливість цих речовин, яка полягає в множинному противірусному ефекті, що відрізняє їх від специфічних ви-

сокоселективних інгібіторів, ефекти яких обмежуються взаємодією виключно з однією мішенню. Наприклад, за допомогою методів молекулярного моделювання були відібрані флавоноїди як потенційні анти-SARS-CoV-2 агенти, які одночасно можуть взаємодіяти з п'ятьма різними вірусоспецифічними молекулами вірусу, важливими для його репродукції та інфекційного процесу [39]. Полімішеневий ефект флавоноїдів полягає також у тому, що на додаток до інгібування вірусоспецифічних молекул та активації систем внутрішньоклітинного захисту (наприклад, системи інтерферону), вони діють, зокрема й опосередковано, на систему клітинного імунітету, сприяючи протівіральному захисту організму. Таким чином, застосування флавоноїдів у комплексному лікуванні вірусних захворювань відповідає сучасній поліфармакологічній концепції [40, 41]. Водночас завжди потрібно мати на увазі, що саме внаслідок полімішеневих ефектів флавоноїдних препаратів варто завжди виважено ставитись до їх комплексної дії як на вірус, так і на клітину та організм загалом для досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

Серед існуючих препаратів флавоноїдів увагу привертає розроблений в Україні та впроваджений в практику препарат «Протефлазід». Особливістю цього препарату є той факт, що основним за відсотковим внеском флавоноїдом у складі композиції є трицин (4',5,7-тригідрокси-3',5'-диметоксифлавонол). Окрім трицину, препарат містить й інші флавоноїдні сполуки в гликозильованому та агліконовому вигляді (зокрема, лютеолін, апігенін), які знаходяться в матриці допоміжних речовин [42].

Відомі з літератури дослідження протівіральної активності флавоноїду трицину, як у хімічно чистому вигляді, так і в екстрактах з рослин, які містять цю сполуку, нечисленні. Зокрема, показана його активність проти вірусу грипу *in vivo* та *in vitro* [43] та активність проти цитомегаловірусу людини *in vitro* [44, 45]. На основі аналізу взаємодії трицину з потенційними мішенями методом молекулярного моделювання було зроблено припущення, що трицин може бути перспективним прототипом для створення на його основі сполук з активністю проти SARS-CoV-2 [46]. Слід зазначити, що лише в поодиноких дослідженнях були вивчені внутрішньоклітинні мішені, взаємодія з якими є важливою для прояву протівіральної активності трицину.

У низці доклінічних досліджень, виконаних українськими дослідниками за останні роки, було продемонстровано ефективне пригнічення препаратом реплікації вірусів різних таксономічних категорій в культурі клітин та на експериментальних тваринах. Зокрема, в дослідженнях останніх років було показано інгібування реплікації вірусу грипу та інфекційного процесу, спричиненого цим вірусом у мишей [47], пригнічення реплікації ДНК папіломавірусу людини в системі клітин, трансфікованих ДНК з тканин патологічно зміненого епітелію шийки матки [48], інгібування репродукції коронавірусу свиней [49]. Вивчено і деякі мішені дії препарату «Протефлазід» у вірус-інфікованих клітинах, зокрема субодинаця PB2 РНК-полімерази вірусу грипу [47].

Сучасні методи скринінгу *in silico*, молекулярного докінгу з алгоритмами машинного навчання значно розширюють можливості пошуку, ідентифікації та ха-

рактеристики ефективних флавоноїдних протівіральних засобів та їх композицій, які безперечно посядуть своє місце в терапії та профілактиці вірусних інфекцій.

Література

- Lin L. T., Hsu W. C., Lin C. C. Antiviral natural products and herbal medicines. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2014;4(1):24–35. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.124335>
- Chantrill B. H., Coulthard C. E., Dickinson L., Inkley G. W., Morris W., Pyle A. H. The action of plant extracts on a bacteriophage of *Pseudomonas pyocyanea* and on influenza A virus. *Journal of General Microbiology*. 1952;6(1-2):74–84. <https://doi.org/10.1099/00221287-6-1-2-74>
- Peterhans E. Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation. *Journal of Nutrition*. 1997;127(5):962S–965S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.962s>
- Wang J., Nagy N., Masucci M. G. The Epstein–Barr virus nuclear antigen-1 upregulates the cellular antioxidant defense to enable B-cell growth transformation and immortalization. *Oncogene*. 2019;39(3):603–616. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1003-34>
- Yang X., Liu X., Nie Y., Zhan F., Zhu B. Oxidative stress and ROS-mediated cellular events in RSV infection: potential protective roles of antioxidants. *Virology Journal*. 2023;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02194-w>
- Kuzmenko Y. V., Smirnova O. A., Ivanov A. V., Starodubova E. S., Karpov V. L. Nonstructural protein 1 of Tick-Borne encephalitis virus induces oxidative stress and activates antioxidant defense by the NRF2/ARE pathway. *Intervirology*. 2016;59(2):111–117. <https://doi.org/10.1159/000452160>
- Pace G. W., Leaf C. D. The role of oxidative stress in HIV disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995;19(4):523–528. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)00047-2](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00047-2)
- Nijveldt R. J., Van Nood E., Van Hoorn D. E., Boelens P. G., Van Norren K., Van Leeuwen P. A. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(4):418–425. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.418>
- Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of Virology*. 2017;162(9):2539–2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>
- Williams R. J., Spencer J. P. E., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;36(7):838–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>
- Sadati S., Gheibi N., Ranjbar S., Hashemzadeh M. Docking study of flavonoid derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase. *Biomedical Reports*. 2018;10(1):33–38. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1173>
- Li B. Q., Fu T., Dongyan Y., Mikovits J. A., Ruscetti F. W., Wang J. M. Flavonoid Baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;276(2):534–538. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3485>
- Sopjani M., Falco F., Impellitteri F., Guarasi V., Thi X. N., Dèrmaku-Sopjani M., Faggio C. Flavonoids derived from medicinal plants as a COVID-19 treatment. *Phytotherapy Research*. 2024;38(3):1589–1609. <https://doi.org/10.1002/ptr.8123>
- Roschek B., Fink R. C., McMichael M. D., Li D., Alberte R. S. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection *in vitro*. *Phytochemistry*. 2009;70(10):1255–1261. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.06.003>
- Shi D., Chen M., Liu L., Wang Q., Liu S., Wang L., Wang R. Anti-influenza A virus mechanism of three representative compounds from *Flos Trollii* via TLRs signaling pathways. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;253:112634. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112634>
- Tian Y., Sang H., Liu M., Chen F., Huang Y., Li L., Liu S., Yang J. Dihydromyricetin is a new inhibitor of influenza polymerase PB2 subunit and influenza-induced inflammation. *Microbes and Infection*. 2020;22(6–7):254–262. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.021>
- Ahmed-Belkacem A., Guichou J. F., Brillet R., Ahnou N., Hernandez E., Pallier C., Pawlotsky J. M. Inhibition of RNA binding to hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase: a new mechanism for antiviral intervention. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(14):9399–

9409. <https://doi.org/10.1093/nar/gku632>
18. Ortega J. T., Suárez A. I., Serrano M. L., Baptista J., Pujol F. H., Rangel H. R. The role of the glycosyl moiety of myricetin derivatives in anti-HIV-1 activity in vitro. *AIDS Research and Therapy*. 2017;14(1). <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0183-6>
 19. Da Silva F. M. A., Da Silva K. P. A., De Oliveira L. P. M., Costa E. V., Koolen H. H., Pinheiro M. L. B., De Souza A. Q. L., De Souza A. D. L. Flavonoid glycosides and their putative human metabolites as potential inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2020;115. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200207>
 20. Bachmetov L., Gal-Tanamy M., Shapira A., Vorobeychik M., Giterman-Galam T., Sathiyamoorthy P., Golan-Goldhirsh A., Benhar I., Tur-Kaspa R., Zemel R. Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;19(2):e81-e88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01507.x>
 21. Kehinde I., Ramharack P., Nlooto M., Gordon M. The pharmacokinetic properties of HIV-1 protease inhibitors: A computational perspective on herbal phytochemicals. *Heliyon*. 2019;5(10):e02565. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02565>
 22. Jo S., Kim S., Shin D. H., Kim M. S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;35(1):145–151. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480>
 23. Glanz V. Y., Myasoedova V. A., Grechko A. V., Orekhov AN. Inhibition of sialidase activity as a therapeutic approach. *Drug Design Development and Therapy*. 2018;12:3431–3437. <https://doi.org/10.2147/dddt.s176220>
 24. Ikematsu H., Kawai N., Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010–2011 season in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(4):529–533. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0377-8>
 25. Choi H. J., Song J. H., Park K. S., Kwon D. H. Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;37(3–4):329–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.03.002>
 26. Langeder J., Grienke U., Chen Y., Kirchmair J., Schmidtke M., Rollinger J. M. Natural products against acute respiratory infections: Strategies and lessons learned. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019;248:112298. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112298>
 27. Ji S., Li R., Wang Q., Miao W. J., Li Z. W., Si L. L., Qiao X., Yu S. W., Zhou D. M., Ye M. Anti-H1N1 virus, cytotoxic and Nrf2 activation activities of chemical constituents from *Scutellaria baicalensis*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;176:475–484. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.018>
 28. Ono K., Nakane H. Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *The Journal of Biochemistry*. 1990;108(4):609–613. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123251>
 29. Shiomi K., Kuriyama I., Yoshida H., Mizushima Y. Inhibitory effects of myricetin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase and human cancer cell proliferation. *Food Chemistry*. 2013;139(1–4):910–918. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.01.009>
 30. Palchykovska L. G., Vasylenko O. V., Platonov M. O., Starosyla D. B., Porva J. I., Rymar S. J., Atamaniuk V. P., Samijlenko S. P., Rybalko S. L. Antiviral properties of herbal flavonoids – inhibitors of the DNA and RNA synthesis. *Biopolymers and Cell*. 2013;29(2):150–156. <https://doi.org/10.7124/bc.000813>
 31. Mir S. A., Dar A., Hamid L., Nisar N., Malik J. A., Ali T., Bader G. N. Flavonoids as promising molecules in the cancer therapy: An insight. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2023;6:100167. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2023.100167>
 32. Song J. H., Mun S. H., Mishra S., Kim S. R., Yang H., Choi S. S., Kim M. J., Kim D. Y., Cho S., Ham Y., Choi H. J., Baek W. J., Kwon Y. S., Chang J. H., Ko H. J. Quercetin-3-Methyl ether induces early apoptosis to overcome HRV1B immune evasion, suppress viral replication, and mitigate inflammatory pathogenesis. *Biomolecules & Therapeutics*. 2025;33(2):388–398. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2024.204>
 33. Chen Z., Wang W., Zeng K., Zhu J., Wang X., Huang W. Potential antiviral activity of rhamnocitrin against influenza virus H3N2 by inhibiting cGAS/STING pathway in vitro. *Scientific Reports*. 2024;14(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79788-z>
 34. Yuan C., Ma Z., Xie J., Li W., Su L., Zhang G., Xu J., Wu Y., Zhang M., Liu W. The role of cell death in SARS-CoV-2 infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01580-8>
 35. Chu M., Xu L., Zhang M. B., Chu Z. Y., Wang Y. D. Role of baicalin in anti-influenza virus A as a potent inducer of IFN- γ . *BioMed Research International*. 2015;2015:1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/263630>
 36. Fanunza E., Iampietro M., Distinto S., Corona A., Quartu M., Maccioni E., Horvat B., Tramontano E. Quercetin blocks Ebola virus infection by counteracting the VP24 Interferon-Inhibitory function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64(7). <https://doi.org/10.1128/aac.00530-20>
 37. Williams R. J., Spencer J. P. E., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;36(7):838–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>
 38. Dong W., Wei X., Zhang F., Hao J., Huang F., Zhang C., Liang W. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Scientific Reports*. 2014;4(1). <https://doi.org/10.1038/srep07237>
 39. Hang N. T., Van Phuong N. Flavonoids as potential agents for development of multi-target drugs for Covid-19 treatment: An in silico study. *Vietnam Journal of Chemistry*. 2022;60(3):281–296. <https://doi.org/10.1002/vjch.202100108>
 40. Anighoro A., Bajorath J., Rastelli G. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;57(19):7874–7887. <https://doi.org/10.1021/jm5006463>
 41. Stefan S. M., Rafehi M. Medicinal polypharmacology—a scientific glossary of terminology and concepts. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1419110>
 42. Available from <https://www.ecopharm.ua/ru/nauca/coronavirusna-infektsiya/spectr-antyyvyrusnogo-dejstvyya>
 43. Yazawa K., Kurokawa M., Obuchi M., Li Y., Yamada R., Sadanari H., Matsubara K., Watanabe K., Koketsu M., Tsuchida Y., Murayama T. Anti-Influenza virus activity of Tricin, 4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2011;22(1):1–11. <https://doi.org/10.3851/imp1782>
 44. Šudomová M., Berchová-Bimová K., Mazurakova A., Šamec D., Kubatka P., Hassan S. T. S. Flavonoids target human herpesviruses that infect the nervous system: mechanisms of action and therapeutic insights. *Viruses*. 2022;14(3):592. <https://doi.org/10.3390/v14030592>
 45. Murayama T., Li Y., Takahashi T., Yamada R., Matsubara K., Tsuchida Y., Li Z., Sadanari H. Anti-cytomegalovirus effects of tricin are dependent on CXCL11. *Microbes and Infection*. 2012;14(12):1086–1092. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.05.017>
 46. El-Hawary S. S., Ali T. F. S., El-Ela S. O. A., Elwekeel A., Abdelmohsen U. R., Owis A. I. Secondary metabolites of *Livistona decipiens* as potential inhibitors of SARS-CoV-2. *RSC Advances*. 2022;12(30):19505–19511. <https://doi.org/10.1039/d2ra01306a>
 47. Arkhypova M. A., Palchykovska L. G., Platonov M. O., Zavelevich M. P., Deriabin O. M., Atamaniuk V. P., Starosyla D. B., Rybalko S. L. Inhibition of influenza virus reproduction by active components of «Proteflazidum» flavonoid composition: putative molecular targets of interaction. *Mikrobiologichnyi Zhurnal*. 2024;86(1):26–38. <https://doi.org/10.15407/microbiolj86.01.026>
 48. Spivak M. Ya., Rybalko S. L., Starosyla D. B., Zavelevich M. P., Oleksiienko I. P., Diadiun S. T., Rudenko A. V., Atamaniuk V. P. Study of the effects of flavonoidcontaining composition Proteflazid on modeled papillomavirus infection in vitro. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2018;10(10):103–111. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.10.103> (in Ukrainian).
 49. Deriabin O. M., Zavelevich M. P., Starosyla D. B., Palchykovska L. G., Platonov M. O., Atamaniuk V. P., Rybalko S. L. Natural polyphenols as inhibitors of interaction of coronaviruses with cells: literature review and experimental data. *Ukrainian Medical Journal*. 2020;137. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.137.178833> (in Russian).

Відомості про авторів:

Новик А. М. — директор ТОВ «НБК «Екофарм».

Завелевич М. П. — к. б. н., старший науковий співробітник Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України.
ORCID: 0000-0001-6778-7205

Рибалко С. Л. — д. мед. н., проф., завідувач лабораторією експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-1913-1380

Атаманиук В. П. — начальник відділу ТОВ «НБК «Екофарм».
ORCID: 0000-0002-8591-1633

Трохимчук Т. Ю. — к. б. н., старший науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0008-8208-0855

Архипова М. А. — PhD (біологія), старший науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0001-5860-2870

Старосила Д. Б. — к. б. н., провідний дослідник The George Washington University, Washington DC, USA, старший науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0003-0210-2361

Васильченко О. В. — к. х. н., науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-8631-6203

Боровиков В. М. — к. мед. н, асистент кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика.
ORCID: 0000-0002-0572-7730

Information about the authors:

Novyk A. M. — Director of LLC "Ecopharm Research and Production Company".

Zavelevich M. P. — PhD in biology, Senior Researcher R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6778-7205

Rybalko S. L. — Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0002-1913-1380

Atamaniuk V. P. — Head of Department LLC "Ecopharm Research and Production Company".
ORCID: 0000-0002-8591-1633

Trokhymchuk T. Yu. — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0009-0008-8208-0855

Arkhyppova M. A. — PhD in biology, senior researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0001-5860-2870

Starosyla D. B. — Candidate of Biological Sciences, Lead Researcher of The George Washington University, Washington DC, USA, Senior Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0003-0210-2361

Vasylichenko O. V. — Candidate of Chemical Sciences, Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0002-8631-6203

Borovykov V. M. — PhD, assistant professor (dermatology) P. L. Shchupryk National Healthcare University of Ukraine.
ORCID: 0000-0002-0572-7730