

## О НОВЫХ ПОКАЗАНИЯХ К ПРИМЕНЕНИЮ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РУТАНА

Салихов Ш.И.<sup>1</sup>, Зиявитдинов Ж.Ф.<sup>1</sup>, Ощепкова Ю.И.<sup>1</sup>, Бердиев Н.Ш.<sup>1</sup>,  
Карамов Э.В.<sup>2</sup>, Куш А.А.<sup>2</sup>, Андропова В.Л.<sup>2</sup>, Фёдорова Н.Е.<sup>2</sup>, Юрлов К.И.<sup>2</sup>,  
Гайдаров А.О.<sup>2</sup>, Тургиев А.С.<sup>2</sup>, Иванов А.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академика А.С. Садыкова АН РУз,  
г. Ташкент,

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии  
им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта» Российской  
академии наук, г. Москва

### XULOSA

**Tadqiqotning maqsadi.** *Rhus coriaria* zaharli pechak polifenollari tomonidan Orthoherpesviridae subfamilies viruslarining ko'payishini bostirishni o'rganish.

**Materiallar va tadqiqot usullari.** Zaharli pechak polifenollari *Rhus coriaria* ning Orthoherpesviridae oilasiga mansub viruslarning (Alphaherpesvirinae kichik oilasidan HSV-1 va HSV-2, Betaherpesvirinae kichik oilasidan CMV va Gammaherpesvirinae kichik oilasidan Epstein-Barr virusi (EBV)) ko'payishiga ta'sirini o'rganish.

**Olingan natijalar.** Rutan va uning asosiy komponentlarining (1,2,3,4,6-penta-O-galloil-β-D-glyukoza [R5], 3-bis-O-galloil-1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza [R6], 2,4-bis-O-galloil-1,3,6-tri-O-galloil-β-D-glyukoza [R7] va 2,3,4-bis-O-galloil-1,6-di-O-galloil-β-D-glyukoza [R8]) Orthoherpesviridae oilasi viruslariga (Alphaherpesvirinae kichik oilasidan HSV-1 va HSV-2, Betaherpesvirinae kichik oilasidan CMV va Gammaherpesvirinae kichik oilasidan Epstein-Barr virusi (EBV)) qarshi faolligi. Polifenol R5 HSV-1 va HSV-2 ni bir xil samaradorlik bilan inhibe qildi, Rutan va R7 esa HSV-1 ga nisbatan faolroq edi. Rutan va R5 shuningdek, CMV va EBV ning hujayra ichidagi replikasiyasini inhibe qildi (R6–R8 polifenollar faol emas edi).

**Xulosa.** Sumakpolifenollari birinchi marta OIV, gripp va SARS-CoV-2 dan tashqari, uchta Orthoherpesviridae subfamilyalarining ko'payishini bostirishi ko'rsatildi. Ushbu natijalar Rutanning HSV, CMV yoki EBV bilan kasallangan immuniteti zaif bemorlarda qo'llash uchun katta salohiyatini namoyish etadi, ular uchun standart davolash rejimlari samarasiz.

**Kalit so'zlar:** 1-turdagi herpes simplex virusi, 2-turdagi herpes simplex virusi, Epstein-Barr virusi, sitomegalovirus, polifenollar, sumak.

Ранее нами было показано, что полифенолы растений являются высокоэффективными ингибиторами репликации ВИЧ [24], вируса гриппа [40] и SARS-CoV-2 [37, 39]. На основе полифенолов сумаха дубильного (*Rhus coriaria*) создан фармакопейный

### SUMMARY

**The aim of the study.** Study of suppression of reproduction of viruses of the Orthoherpesviridae subfamilies by polyphenols of poison ivy *Rhus coriaria*.

**Material and research methods.** To study the effect of poison ivy polyphenols *Rhus coriaria* on the reproduction of viruses of the Orthoherpesviridae family (HSV-1 and HSV-2 from the subfamily Alphaherpesvirinae, CMV from the subfamily Betaherpesvirinae and Epstein-Barr virus (EBV) from the subfamily Gammaherpesvirinae).

**Results.** The activity of Rutan and its major components (1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucose [R5], 3-bis-O-galloyl-1,2,4,6-tetra-O-galloyl-β-D-glucose [R6], 2,4-bis-O-galloyl-1,3,6-tri-O-galloyl-β-D-glucose [R7] and 2,3,4-bis-O-galloyl-1,6-di-O-galloyl-β-D-glucose [R8]) against viruses of the Orthoherpesviridae family (HSV-1 and HSV-2 from the subfamily Alphaherpesvirinae, CMV from the subfamily Betaherpesvirinae and Epstein-Barr virus (EBV) from the subfamily Gammaherpesvirinae). Polyphenol R5 inhibited HSV-1 and HSV-2 with equal efficacy, while Rutan and R7 were more active against HSV-1. Rutan and R5 also inhibited the intracellular replication of CMV and EBV (polyphenols R6–R8 were inactive).

**Conclusion.** For the first time, sumac polyphenols have been shown to suppress the reproduction of all three Orthoherpesviridae subfamilies, in addition to HIV, influenza, and SARS-CoV-2. These results demonstrate the significant potential of Rutan for use in immunocompromised patients infected with HSV, CMV, or EBV, for whom standard treatment regimens are ineffective.

**Keywords:** Herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, polyphenols, sumac.

препарат Рутан – средство лечения гриппа и новой коронавирусной инфекции [38]. Настоящая работа посвящена активности Рутана и его компонентов против вирусов семейства Orthoherpesviridae (вирусов простого герпеса I [HSV-1] и II [HSV-2] типов

из подсемейства Alphaherpesvirinae, CMV из подсемейства Betaherpesvirinae и вируса Эпштейна–Барр (EBV) из подсемейства Gammaherpesvirinae).

Семейство Orthoherpesviridae насчитывает более двухсот видов, из которых для человека патогенны девять [3]. Из-за высокого уровня инфицированности человеческой популяции (до 100% населения, в зависимости от страны) и практически бессимптомного течения (у лиц с сохранным иммунитетом) патогенности вирусов семейства Orthoherpesviridae не придают должного значения. Между тем, глобальный ущерб только от поражения гениталий HSV составил в 2016 году свыше 20 миллиардов долларов [4]. Всё более широкое распространение получают высокорезистентные штаммы HSV, в отношении которых стандартная схема лечения не эффективна, а вызываемые ими поражения глаз и центральной нервной системы приводят к инвалидизации и гибели пациентов [1, 7, 16, 48]. Инфекция, вызываемая CMV, может быть пусковым механизмом нейродегенеративных заболеваний [28, 41] и злокачественных опухолей [46, 49]; ганцикловир, фоскарнет и цидофовир, одобренные в качестве средств её лечения, весьма токсичны, а их длительное применение приводит к появлению резистентных штаммов [2,9]. Отдалёнными последствиями инфекции EBV также являются нейродегенеративные [36] онкологические [29,35] и тяжёлые аутоиммунные заболевания [8,26]. При этом средств специфической химиотерапии инфекции EBV нет [15], а разработка вакцины невозможна из-за отсутствия модели на животных [18]. Пациентам назначают токсичные препараты (рекомендованные для терапии инфекций, вызываемых HSV и CMV), которые способны подавлять репликацию генома EBV, но при этом быстро индуцируют мутации резистентности, делающие лечение неэффективным. Считается, что наличие эффективной профилактической вакцины против EBV могло бы ежегодно предотвращать 200 тысяч случаев рака. Таким образом, поиск и создание новых препаратов, эффективных против вирусов семейства Orthoherpesviridae, является важной проблемой современной фармакологии.

Нами впервые показано, что полифенолы сумача способны подавлять – помимо ВИЧ, вируса гриппа и SARS-CoV-2 – репродукцию представителей всех трёх подсемейств Orthoherpesviridae.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Химикаты.** Ацетонитрил (Sigma-Aldrich, США), метанол (Sigma-Aldrich, США), трифторуксусная кислота (Sigma-Aldrich, США), муравьиная кислота (Sigma-Aldrich, США), хлороформ и Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Химпром, Россия), диметилсульфоксид (LabBase, Корея), ацетон, уксусная кислота и этилацетат (Навоiazот, Узбекистан), этанол (Биокимё, Узбекистан).

**Получение Рутана, выделение и идентификация его компонентов** в соответствии с модификацией разработанной ранее технологии [38].

**Общие принципы оценки противовирусной активности.** Все вирусы и клетки были получены соответственно из Государственной коллекции вирусов и Российской коллекции клеточных культур Института вирусологии им. Д.И. Ивановского (подразделение Научно-исследовательского центра эпидемиологии и Микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России).

Для приготовления маточных растворов исследуемых препаратов и препаратов сравнения во всех случаях использовался ДМСО. Рабочие растворы готовили путём разведения маточных растворов соответствующими средами культивирования; конечная концентрация ДМСО не превышала 1%. Препараты сравнения служили положительным контролем; в качестве отрицательного контроля использовались рабочие растворы без полифенолов и препаратов сравнения.

В каждой вирус-клеточной системе для полифенолов и препаратов сравнения определялись диапазоны цитотоксичности. Полумаксимальные цитотоксические концентрации (ЦК50) определяли из кривых зависимости доли клеток, сохранивших жизнеспособность после инкубации с препаратом (относительно количества клеток, инкубированных в отсутствие препарата), от его концентрации по уравнениям нелинейной регрессии (4 параметра).

Исследования противовирусной активности проводили в концентрациях вне установленных диапазонов цитотоксичности. О противовирусной активности судили по разнице между уровнями репродукции вируса в отсутствие (контроль) и в присутствии препарата (опыт):

$$A = A_k - A_o,$$

где  $A_k$  и  $A_o$  – уровни репродукции вируса в контроле и в опыте. Для каждой концентрации препарата рассчитывали коэффициент ингибирования репродукции вируса (КИ), или индекс защиты:

$$КИ = [(A_k - A_o) / A_k] \times 100 (\%) \dots \dots \dots (1);$$

Полумаксимальную эффективную концентрацию препаратов (ИК50) определяли из кривых зависимости КИ от концентрации по уравнениям нелинейной регрессии (4 параметра). Индекс селективности (ИС) рассчитывали по формуле [17]:

$$ИС = ЦК50 / ИК50 \dots \dots \dots (2).$$

**HSV-1 и HSV-2.** Изучение влияния полифенолов на репродукцию HSV-1 и HSV-2 проводилось как описано ранее [10, 25]. Титр вирусных стоков определялся методом Sarisky и соавт. [42]. В качестве препарата сравнения использовали гексагидрат тринатриевой соли фосфомуравьиной кислоты – фоскарнет производства Sigma Aldrich (США). Для каждого препарата, помимо ИК50, определялась концентрация, обеспечивающая полное (максимальное) подавление репродукции вируса (ИК95). Был использован индекс 95 (а не 100), так как в отсутствие препаратов цитопатические эффекты наблюдались в 95–100% инфицированных клеток, а в культурах

неинфицированных клеток, не подвергавшихся воздействию препаратов, ~5% теряли жизнеспособность к концу периода инкубации (через 48 часов).

**СМV.** Эталонный штамм CMVAD169 размножали в культуре фибробластов эмбрионов человека (ФЭЧ). Диплоидные ФЭЧ культивировали в среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Биолот, Россия), 2 mM L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина (оба от Gibco, США). Клетки инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе Sanyo (Япония) при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Пассирование производили раз в 2-3 дня, после того как монослой был полностью сформирован. Клеточная культура не была контаминирована внеклеточными и внутриклеточными микроорганизмами, судя по результатам ПЦР-тестирования с помощью набора MucReport (Евроген, Россия). Инфекционный титр CMV определяли модифицированным методом бляшкообразования [51] и выражали количеством бляшкообразующих единиц (БОЕ), содержащихся в 1 мл [12]. В работе использовался вирус с инфекционным титром не менее  $5 \times 10^5$  БОЕ/мл. Цитотоксичность препаратов определяли согласно протоколу, описанному ранее [22].

**Иммуноцитохимическое выявление СМV-инфицированных клеток.** Для детекции инфицированных клеток и вирус-индуцированных бляшек опытные и контрольные культуры окрашивали смесью моноклональных антител (МкАТ) к сверххранному IE1-p72 (Santa Cruz Biotechnology, США) и раннему pp65 (Abcam, Великобритания) белкам CMV. На 5 сутки после заражения клетки фиксировали охлажденным метанолом в течение 20 мин. Затем наносили смесь МкАТ и инкубировали при 37°С в течение 1 ч. Результат иммуноцитохимической реакции проявляли с помощью антивидовых антимышиных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена (ImmunoResearch, США). В качестве субстрата использовали раствор диаминобензидина (0,5 мг/мл, AppliChem, Германия) с 0,03% пероксида водорода (Реахим, Россия). Реакцию останавливали промыванием монослоя клеток дистиллированной водой. Окрашенные препараты исследовали в световом микроскопе (Olympus, Япония) при увеличении 400× для подсчета количества инфицированных клеток.

**Определение активности полифенолов в отношении СМV.** Использовались две схемы воздействия: профилактическая и терапевтическая.

**Профилактическая схема.** На монослой ФЭЧ наносили 500 мкл поддерживающей среды ДМЕМ, содержащей препараты, и инкубировали в течение 1 часа при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Затем культуральную жидкость (КЖ) отбирали, клетки промывали чистой средой ДМЕМ 3 раза, вносили вирус до конечного титра 300 БОЕ/мл и инкубировали в течение 1 часа при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. После инкубации монослой клеток промывали чистой средой ДМЕМ 3 раза, вносили поддерживающую среду

ДМЕМ и продолжали культивирование.

**Терапевтическая схема.** Монослой ФЭЧ инфицировали вирусом до конечного титра 300 БОЕ/мл. После адсорбции вируса в течение 1 часа при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> монослой промывали чистой средой ДМЕМ 3 раза, вносили по 500 мкл разведений исследуемых препаратов непосредственно после адсорбции вируса и продолжали культивирование.

Через 5 дней инкубации в культурах подсчитывалось количество клеток, содержащих вирусные белки (окрашенных вирус-специфическими моноклональными антителами) и количество вирус-индуцированных бляшек.

Для оценки влияния препаратов на продукцию инфекционно-активных вирионов отбирали КЖ от клеток, обработанных препаратами по терапевтической и комбинированной схемам. Отобранную КЖ вносили в неинфицированные клетки ФЭЧ и инкубировали в течение 5 суток. Об инфекционной активности вируса в опытных и контрольных образцах судили по количеству образовавшихся вирусспецифических бляшек.

Значения КИ и ИС определяли по формулам (1) и (2). Значения ИК50 рассчитывали из кривых зависимости КИ от концентрации препаратов. В качестве положительного контроля использовался ганцикловир (Roche, Швейцария) – препарат, рекомендованный для лечения инфекции СМV.

**EBV.** В качестве экспериментальной модели использовалась В-лимфобластоидная EBV-позитивная клеточная линия клеток B95-8, одной из отличительных характеристик которых является способность поддерживать репликацию ДНК EBV без потери жизнеспособности; данный феномен получил название аберрантной латентной инфекции [27, 34]. Клетки культивировали в смеси сред RPMI-1640, ДМЕМ и Игла MEM в равных соотношениях с 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Биолот, Россия).

Для оценки цитотоксичности клетки B95-8 в концентрации 500 тыс клеток в 1 мл, инкубировали с препаратами при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 72 часов. Далее эксперимент проводился, как описано ранее [22].

Для оценки активности в отношении EBV клетки B95-8 в концентрации 500 тыс клеток в 1 мл инкубировали с полифенолами в течение 48 часов при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Для оценки противовирусной активности выявляли содержание ДНК EBV в клетках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве положительного контроля использовали препарат ганцикловир (ГЦВ) производства Roche (Швейцария), обладающий противовирусной активностью в отношении EBV. Концентрацию, при которой содержание геномной ДНК EBV снижалось на 50% по отношению к контролю, принимали за ИК50. ИС рассчитывали как отношение ЦК50 к ИК50.

Выделение ДНК осуществляли с использованием набора ДНК-сорб-В (Интерлабсервис, Россия) в

соответствии с инструкцией производителя. Реакцию ПЦР проводили, используя набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК вирусов EBV, CMV, и вирусов герпеса 6-го типа (HHV6-A/B) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» (АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL Выявление и количественное определение ДНК EBV, CMV и HHV6) того же производителя. Ген GAPDH использовался в качестве эндогенного внутреннего контроля. Предел обнаружения соответствовал 1 копии на 1 реакцию.

**Статистический анализ.** Все эксперименты проводились в трёх повторностях, по крайней мере, три раза независимо друг от друга. Значения представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (S.D.). Статистическую значимость различий между двумя группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с использованием GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). Множественные сравнения оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием апостериорного критерия Даннетта. Значимым считалось значение  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Субстанция препарата Рутан была получена в соответствии с модификацией разработанной ранее технологии [38] из листьев сумаха *R. coriaria*, произрастающего на территории Республики Узбекистан. Сумма водорастворимых полифенолов, представленных пятью мажорными компонентами (R5, R6, R7, R8 и R9 в соотношении 39.2 : 14.8 : 26.3 : 8.4 : 6.7 соответственно) была выделена фракционированием методом гидрофобной хроматографии с выходом 83% от массы полифенольного комплекса.

**Активность полифенолов в отношении HSV-1 и HSV-2 изучалась в клетках Vero E6.** Об уровне репликации вирусов судили по количеству клеток с вирус-индуцированными цитопатическими эффектами (ЦПЭ). Из представленных в таблице 1 данных видно, что все исследованные препараты, за исключением R6 и R8, обладают способностью к дозозависимому подавлению репродукции HSV-1 и HSV-2. Активность R6 (в отношении обоих вирусов) и R8 (в отношении HSV-2) проявлялась только в субтоксических концентрациях. R5 одинаково эффективно подавлял оба вируса, тогда как Рутан и R7 были более активны против HSV-1.

Таблица 1

**Противовирусная активность полифенолов в культуре клеток Vero E6, инфицированных эталонными штаммами HSV-1 или HSV-2 (множественность заражения 0,1 БОЕ/кл).**

| Препарат  | ЦК50   | HSV-1L2 |         |     | HSV-2BH |       |      |
|-----------|--------|---------|---------|-----|---------|-------|------|
|           |        | ИК50    | ИК95    | ИС  | ИК50    | ИК95  | ИС   |
|           | мкг/мл | мкг/мл  |         |     | мкг/мл  |       |      |
| Рутан     | 172.16 | 6.25    | 12.50   | 28  | 12.50   | 25.00 | 14   |
| R5        | 187.71 | 12.50   | 25.00   | 15  | 12.50   | 25.00 | 15   |
| R6        | 69.62  | 25.00   | > 25.00 | 3   | 31.25   | 50.00 | 2    |
| R7        | 165.00 | 5.95    | 8.32    | 28  | 8.32    | 31.25 | 20   |
| R8        | 106.00 | 10.00   | 31.25   | 11  | 31.25   | 62.50 | 3    |
| Фоскарнет | >125   | 15.60   | 62.50   | > 8 | 7.80    | 31.25 | > 16 |

Хотя способность полифенола R5 подавлять HSV-1 и HSV-2 хорошо документирована и в целом согласуется с результатами настоящей работы, прямое сопоставление наших (табл. 1) и полученных ранее данных не представляется корректным из-за большого разброса в опубликованных значениях ЦК50 и ИК50 [21,32,33]. Причиной несовпадения опубликованных количественных результатов являются, вероятно, различия в постановке экспериментов и источниках полифенолов (и, следовательно, в составе / чистоте исследовавшихся веществ).

**Активность полифенолов в отношении CMV.** Противовирусную активность в отношении CMV (штамм AD169) изучали в двух вариантах постановки эксперимента, которые моделировали профилактическое и терапевтическое воздействие и различались последовательностью внесения в культуру ФЭЧ) исследуемых препаратов и вируса. В профилактической схеме внесение препарата в культуру клеток происходит до их инфицирования вирусом, причём

клетки отмываются от препарата; в терапевтической – препарат вносится в инфицированную культуру, отмывую от внеклеточного вируса. Таким образом, при профилактической схеме постановки эксперимента получаемый результат позволяет судить главным образом о способности препарата влиять на адсорбцию вирионов и их проникновение; при терапевтической – оценивается преимущественно влияние препарата на внутриклеточную репликацию, т.е. этапы жизненного цикла, следующие за проникновением [22, 50]. Следует иметь в виду, что ни один из вариантов постановки не позволяет полностью разграничить события, происходящие вне и внутри клетки: профилактическая схема не исключает попадания препарата во внутриклеточные компартменты и его последующего влияния на репликацию, а терапевтическая – воздействия препарата на распространение вируса от инфицированных клеток к неинфицированным (хотя в передачу инфекции клетке свободным вирионом и инфицированными клетками вовлечены различные



механизмы [39,40], в том числе – для CMV [20]).

Для оценки влияния препаратов на внутриклеточную репликацию вируса подсчитывалось количество клеток, содержащих вирусные белки (окрашенных вирус-специфическими моноклональными антителами), и определялась их доля (%) от общего количества клеток в популяции.

Кроме того, оценивалось влияние продукции инфекционно-активных вирионов; для этого КЖ от зараженных клеток, отобранная после их обработки препаратами, вносилась в свежую культуру; через 5 дней в ней подсчитывалось число очагов инфекции, соответствующее количеству БОЕ – т.е., инфекционно-активных вирионов [12] – в КЖ.

В терапевтической схеме воздействия Рутан снижал количество CMV-инфицированных клеток в 10 раз: в контрольных необработанных культурах количество клеток, содержащих вирусные белки, составляло  $5593 \pm 457$  клеток на лунку, в то время как при воздействии 20 мкг/мл Рутана оно уменьшалось до  $542 \pm 73$ . Статистически значимые различия наблюдались также при обработке клеток Рутаном в более низких концентрациях. Снижение количества инфицированных клеток в популяции ФЭЧ на 50% отмечено при концентрации Рутана, равной 5,9 мкг/мл (ИК50), что соответствует ИС = 28.8 с учетом значения ЦК50, равного 170 мкг/мл. Обработка зараженных ФЭЧ Рутаном в концентрации 20 мкг/мл снижала продукцию инфекционно-активных вирионов CMV на 94%, в концентрации 10 мкг/мл и 5 мкг/мл – на 75% и 53,7 %, соответственно. Расчётное зна-

чение ИК50 составило 4.0 мкг/мл, что соответствует ИС = 42.5 с учетом значения ЦК50, равного 170 мкг/мл (табл. 2).

Полифенол R5 в концентрациях 10 мкг/мл и 20 мкг/мл эффективно снижал количество зараженных ФЭЧ, на 71% и 86%, соответственно. Расчётное значение ИК50 составило 7.4 мкг/мл, что соответствует ИС = 20.5 с учетом значения ЦК50, равного 150 мкг/мл. Обработка зараженных ФЭЧ полифенолом R5 также приводила к снижению продукции инфекционно-активных вирионов CMV. Расчётное значение ИК50 составило 6.4 мкг/мл, ИС= 23.4 (табл. 2).

В профилактической схеме воздействия Рутан и R5 продемонстрировали выраженные противовирусные свойства. Подсчеты показали, что значения ИС для Рутана и R5 в профилактической схеме воздействия составили соответственно 50 и 58, т.е. оба препарата оказались более эффективны, чем в терапевтической схеме, а ганцикловир не проявлял активности (табл. 2).

Полифенолы R6–R8 не влияли на репродукцию CMV ни в одном из вариантов постановки эксперимента. Результаты, полученные нами для полифенола R5, отличаются от описанных ранее Kim с соавт. [5], которым не удалось обнаружить активность 1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкозы против CMV. Возможно, это связано с тем, вирус-клеточная система этих авторов (штамм CMV Towne и первичные фибробласты человека) отлична от использованной в настоящей работе.

Таблица 2

Активность полифенолов против CMV

| Препарат    | ЦК50, мкг/мл | Терапевтическая схема воздействия     |      |  |       | Профилактическая схема воздействия |    |
|-------------|--------------|---------------------------------------|------|--|-------|------------------------------------|----|
|             |              | Подавление внутриклеточной репликации |      | Ингибирование продукции инфекционного вируса |       |                                    |    |
|             |              | ИК50, мкг/мл                          | ИС   | ИК50, мкг/мл                                 | ИС    | ИК50, мкг/мл                       | ИС |
| Рутан       | 170          | 5.9                                   | 28.8 | 4.0  | 42.5  | 3.4                                | 50 |
| R5          | 150          | 7.4                                   | 20.5 | 6.4  | 23.4  | 2.2                                | 58 |
| Ганцикловир | 185          | 0.22                                  | 840  | <0.1   | <1850 | Не активен                         |    |

*Активность полифенолов в отношении EBV.* Влияние на репликацию EBV оценивали по количеству геномной ДНК вируса в клетках B95-8 – immortalized В-лимфобластоидной линии, происходящей от EBV-трансформированных В-лимфоцитов эдиповой игрунки (*Saguinus oedipus*) [31], обезьяны-эндемика Эквадора [14]. Препараты вносили в культуру клеток и инкубировали в течение 48 часов. В качестве положительного контроля использовали ганцикловир в концентрации 100 мкг/мл. Затем клетки промывали чистой средой, выделяли ДНК и определяли количество геномной ДНК EBV методом ПЦР в реальном времени. Показано, что обработка клеток Рутаном (1 мкг/мл) и R5 (10 мкг/мл) в течение 48 часов приводила к снижению количества внутриклеточной ДНК EBV на  $38 \pm 3\%$  и  $39 \pm 5\%$ , соответственно. Эти данные свидетельствуют о том,

что в клетках B95-8 Рутан и R5 подавляют репликацию ДНК EBV практически в той же степени, что и ганцикловир. Остальные препараты не обнаруживали никакой активности против EBV. Результаты по цитотоксическому и противовирусному действию соединений суммированы в таблице 3.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы продемонстрировали, что Рутан проявляет многообещающую активность в отношении различных представителей семейства Orthoherpesviridae. Его эффективность в большинстве случаев превышает противовирусную активность входящих в его состав полифенолов. Наиболее интересны в этом отношении показатели подавления репродукции CMV и EBV – вирусов, в отношении которых полифенолы R6–R8 не обнаруживают никакой активности, а R5 явно уступает Рутану (табл. 2 и 3).

Если бы активным ингредиентом Рутана являлся R5, а полифенолы R6–R8 были просто «балластом», мы наблюдали бы обратную картину. По всей вероятности, R6–R8 не имеют мишеней в жизненном цикле CMV и EBV, но каким-то образом способствуют воздействию полифенола R5 на его возможные мишени, о чём будет сказано ниже. Результаты экспериментов

с CMV свидетельствуют о наличии как минимум двух типов мишеней для R5, которые используются вирусом как на ранних, так и на промежуточных / поздних стадиях жизненного цикла. Это подтверждается активностью препарата в профилактической и терапевтической схемах постановки эксперимента (Табл. 3).

Таблица 3

Подавление полифенолами репликации EBV<sub>B95-8</sub>

|             | ЦК50, мкг/мл | Подавление репликации ДНК EBV |      |
|-------------|--------------|-------------------------------|------|
|             |              | ИК50, мкг/мл                  | ИС   |
| Рутан       | 63           | >1                            | <63  |
| R5          | 85           | >10                           | <8,5 |
| Ганцикловир | > 1000       | 100                           | >10  |

Выше уже говорилось о том, что противовирусная активность R5 (1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкозы) достаточно подробно изучена. В частности, показано, что один из механизмов подавления HSV-1 данным полифенолом состоит в нарушении экспрессии белков вирусного тегумента и влиянии на транспорт нуклеокапсида [21]. Учитывая структурное и функциональное сходство белков тегумента герпесвирусов подсемейств Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae и Gammaherpesvirinae [23, 45], можно предположить, что ингибирование репродукции CMV и EBV под влиянием R5 происходит таким же или сходным образом.

На этапах проникновения CMV может связываться с различными типами поверхностных рецепторов клетки, одним из которых является интегрин  $\alpha_v\beta_3$  [11, 30]. Сообщалось, что обработка клеток 1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкозой снижает экспрессию  $\beta_3$ -интегринов [19]. Таким образом, возможно, что высокая противовирусная активность R5 в профилактической схеме постановки эксперимента была обусловлена снижением экспрессии  $\alpha_v\beta_3$  под влиянием этого полифенола.

С учётом вышесказанного, вклад полифенолов R6–R8 в активность Рутана против CMV и EBV может заключаться в нарушении регуляции клеточных сигнальных путей (транскрипционных факторов, киназ и т. д.), что само по себе не влияет на репликацию вирусов, но усиливает противовирусную активность R5.

Способность Рутана и полифенола R5 подавлять репродукцию герпесвирусов, относящихся ко всем трём подсемействам семейства Orthoherpesviridae, может означать, что эти препараты активны и в отношении других герпесвирусов, а возможно являются пан-герпесвирусными ингибиторами (на сегодняшний день препараты с таким профилем фармакологической активности отсутствуют, хотя поиск их ведётся [43, 44]).

#### ВЫВОДЫ

В данном исследовании мы впервые продемонстрировали, что полифенолы сумаха способны подавлять, помимо ВИЧ, вируса гриппа и

SARS-CoV-2, репродукцию представителей подсемейств Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae и Gammaherpesvirinae семейства Orthoherpesviridae. Этот факт может иметь фундаментальное значение. Дальнейшие исследования позволят определить, можно ли считать какой-либо из полифенолов сумаха ингибитором всех вирусов герпеса, и каковы механизмы, лежащие в основе наблюдаемых эффектов.

Мы также впервые показали, что полифенолы сумаха 2,4-бис-О-галлоил-1,3,6-три-О-галлоил-β-D-глюкоза (R7) и 2,3,4-бис-О-галлоил-1,6-ди-О-галлоил-β-D-глюкоза (R8) подавляют *in vitro* HSV-1 и HSV-2.

Наши текущие результаты свидетельствуют о значительной перспективности Рутана при назначении пациентам с ослабленным иммунитетом, инфицированным вариантами HSV, CMV или EBV, не поддающимся лечению по стандартным схемам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Antony, F.; Kinha, D.; Nowinska, A.; Rouse, B.T.; Suryawanshi, A. The immunobiology of corneal HSV-1 infection and herpetic stromal keratitis. Clin Microbiol Rev 2024, 37, e0000624, doi:10.1128/cmr.00006-24.
2. Avery, R.K.; Arav-Boger, R.; Marr, K.A.; Kraus, E.; Shoham, S.; Lees, L.; Trollinger, B.; Shah, P.; Ambinder, R.; Neofytos, D.; et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. Transplantation 2016, 100, e74-80, doi:10.1097/TP.0000000000001418.
3. Azab, W.; Osterrieder, K. Initial Contact: The First Steps in Herpesvirus Entry. Adv Anat Embryol Cell Biol 2017, 223, 1-27, doi:10.1007/978-3-319-53168-7\_1.
4. Chaikunapruk, N.; Lee, S.W.H.; Kulchaitanaroaj, P.; Rayanakorn, A.; Lee, H.; Looker, K.J.; Hutubessy, R.; Gottlieb, S.L. Estimated global and regional economic burden of genital herpes simplex virus infection among 15-49 year-olds in 2016. BMC Glob Public Health 2024, 2, 42, doi:10.1186/s44263-024-00053-6.

5. Chen, N.; Zhang, B.; Deng, L.; Liang, B.; Ping, J. Virus-host interaction networks as new antiviral drug targets for IAV and SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* 2022, 11, 1371-1389, doi:10.1080/22221751.2022.2071175.
6. Cifuentes-Munoz, N.; El Najjar, F.; Dutch, R.E. Viral cell-to-cell spread: Conventional and non-conventional ways. *Adv Virus Res* 2020, 108, 85-125, doi:10.1016/bs.aivir.2020.09.002.
7. de Sousa, R.M.P.; Garcia, L.S.; Lemos, F.S.; de Campos, V.S.; Machado Ferreira, E.; de Almeida, N.A.A.; Maron-Gutierrez, T.; de Souza, E.M.; de Paula, V.S. CRISPR/Cas9 Eye Drop HSV-1 Treatment Reduces Brain Viral Load: A Novel Application to Prevent Neuronal Damage. *Pathogens* 2024, 13, doi:10.3390/pathogens13121087.
8. Dreyfus, D.H. Autoimmune disease: A role for new anti-viral therapies? *Autoimmun Rev* 2011, 11, 88-97, doi:10.1016/j.autrev.2011.08.005.
9. Erice, A. Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999, 12, 286-297, doi:10.1128/CMR.12.2.286.
10. Fateev, I.V.; Sasmakov, S.A.; Abdurakhmanov, J.M.; Ziyaev, A.A.; Khasanov, S.S.; Eshboev, F.B.; Ashirov, O.N.; Frolova, V.D.; Eletskaia, B.Z.; Smirnova, O.S.; et al. Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazole-3-Thione Nucleosides Using E. coli Purine Nucleoside Phosphorylase. *Biomolecules* 2024, 14, doi:10.3390/biom14070745.
11. Feire, A.L.; Koss, H.; Compton, T. Cellular integrins function as entry receptors for human cytomegalovirus via a highly conserved disintegrin-like domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004, 101, 15470-15475, doi:10.1073/pnas.0406821101.
12. Fortunato, E.A. Using Diploid Human Fibroblasts as a Model System to Culture, Grow, and Study Human Cytomegalovirus Infection. *Methods Mol Biol* 2021, 2244, 39-50, doi:10.1007/978-1-0716-1111-1\_3.
13. Fortunato, E.A. Using Diploid Human Fibroblasts as a Model System to Culture, Grow, and Study Human Cytomegalovirus Infection. *Methods Mol Biol* 2021, 2244, 39-50, doi:10.1007/978-1-0716-1111-1\_3.
14. Hershkovitz, P. *Living New World monkeys (Platyrrhini) : with an introduction to Primates*; University of Chicago Press: Chicago, 1977; p. v.
15. Hoshino, Y.; Katano, H.; Zou, P.; Hohman, P.; Marques, A.; Tying, S.K.; Follmann, D.; Cohen, J.I. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. *J Virol* 2009, 83, 11857-11861, doi:10.1128/JVI.01005-09.
16. Huang, Z.; Li, S.; Zhong, L.; Su, Y.; Li, M.; Wang, X.; Wang, Z.; Wang, Z.; Ye, C.; Ren, Z.; et al. Effect of resveratrol on herpesvirus encephalitis: Evidences for its mechanisms of action. *Phytomedicine* 2024, 127, 155476, doi:10.1016/j.phymed.2024.155476.
17. Indrayanto, G.; Putra, G.S.; Suhud, F. Validation of in-vitro bioassay methods: Application in herbal drug research. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 2021, 46, 273-307, doi:10.1016/bs.podrm.2020.07.005.
18. Jean-Pierre, V.; Lupo, J.; Buisson, M.; Morand, P.; Germi, R. Main Targets of Interest for the Development of a Prophylactic or Therapeutic Epstein-Barr Virus Vaccine. *Frontiers in microbiology* 2021, 12, 701611, doi:10.3389/fmicb.2021.701611.
19. Jeon, W.K.; Lee, J.H.; Kim, H.K.; Lee, A.Y.; Lee, S.O.; Kim, Y.S.; Ryu, S.Y.; Kim, S.Y.; Lee, Y.J.; Ko, B.S. Anti-platelet effects of bioactive compounds isolated from the bark of *Rhus verniciflua* Stokes. *J Ethnopharmacol* 2006, 106, 62-69, doi:10.1016/j.jep.2005.12.015.
20. Jiang, X.J.; Adler, B.; Sampaio, K.L.; Digel, M.; Jahn, G.; Ettischer, N.; Stierhof, Y.D.; Scrivano, L.; Koszinowski, U.; Mach, M.; et al. UL74 of human cytomegalovirus contributes to virus release by promoting secondary envelopment of virions. *J Virol* 2008, 82, 2802-2812, doi:10.1128/JVI.01550-07.
21. Jin, F.; Ma, K.; Chen, M.; Zou, M.; Wu, Y.; Li, F.; Wang, Y. Pentagalloylglucose Blocks the Nuclear Transport and the Process of Nucleocapsid Egress to Inhibit HSV-1 Infection. *Jpn J Infect Dis* 2016, 69, 135-142, doi:10.7883/yoken.JJID.2015.137.
22. Klimova, R.; Andreev, S.; Momotyuk, E.; Demidova, N.; Fedorova, N.; Chernoryzh, Y.; Yurlov, K.; Turetskiy, E.; Baraboshkina, E.; Shershakova, N.; et al. Aqueous fullerene C60 solution suppresses herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures* 2020, 28, 487-499, doi:10.1080/1536383X.2019.1706495.
23. Klupp, B.G.; Mettenleiter, T.C. The Knowns and Unknowns of Herpesvirus Nuclear Egress. *Annu Rev Virol* 2023, 10, 305-323, doi:10.1146/annurev-virology-111821-105518.
24. Kornilaeva, G.V.; Siniavin, A.E.; Schultz, A.; Germann, A.; Moog, C.; von Briesen, H.; Turgiev, A.S.; Karamov, E.V. The Differential Anti-HIV Effect of a New Humic Substance-Derived Preparation in Diverse Cells of the Immune System. *Acta Naturae* 2019, 11, 68-76, doi:10.32607/20758251-2019-11-2-68-76.
25. Krasnov, V.P.; Andronova, V.L.; Belyavsky, A.V.; Borisevich, S.S.; Galegov, G.A.; Kandarakov, O.F.; Gruzdev, D.A.; Vozdvizhenskaya, O.A.; Levit, G.L. Large Subunit of the Human Herpes Simplex Virus Terminase as a Promising Target in Design of Anti-Herpesvirus Agents. *Molecules* 2023, 28, doi:10.3390/molecules28217375.
26. Lemus, Y.B.; Martinez, G.A.; Lugo, L.P.; Escorcía, L.G.; Penata, E.Z.; Llanos, N.S.; Bonfanti, A.C.; Acosta-Hoyos, A.J.; Quiroz, E.N. Gene profiling of Epstein-Barr Virus and human endogenous retrovi-

- rus in peripheral blood mononuclear cells of SLE patients: immune response implications. *Sci Rep* 2024, 14, 20236, doi:10.1038/s41598-024-70913-6.
27. Ma, L.; Wang, T.M.; He, Y.Q.; Liao, Y.; Yan, X.; Yang, D.W.; Wang, R.H.; Li, F.J.; Jia, W.H.; Feng, L. Multiplex assays reveal anti-EBV antibody profile and its implication in detection and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2024, 155, 1874-1885, doi: 10.1002/ijc.35061.
28. Ma, X.; Liao, Z.; Tan, H.; Wang, K.; Feng, C.; Xing, P.; Zhang, X.; Hua, J.; Jiang, P.; Peng, S.; et al. The association between cytomegalovirus infection and neurodegenerative diseases: a prospective cohort using UK Biobank data. *EClinicalMedicine* 2024, 74, 102757, doi:10.1016/j.eclinm.2024.102757.
29. Maeda, E.; Akahane, M.; Kiryu, S.; Kato, N.; Yoshikawa, T.; Hayashi, N.; Aoki, S.; Minami, M.; Uozaki, H.; Fukayama, M.; et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Jpn J Radiol* 2009, 27, 4-19, doi:10.1007/s11604-008-0291-2.
30. Mahmud, J.; Chan, G.C. Analysis of Cytomegalovirus Glycoprotein and Cellular Receptor Interactions. *Methods Mol Biol* 2021, 2244, 199-211, doi:10.1007/978-1-0716-1111-1\_10.
31. Miller, G.; Shope, T.; Lisco, H.; Stitt, D.; Lipman, M. Epstein-Barr virus: transformation, cytopathic changes, and viral antigens in squirrel monkey and marmoset leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1972, 69, 383-387, doi:10.1073/pnas.69.2.383.
32. Mishra, N.N.; Kesharwani, A.; Agarwal, A.; Polachira, S.K.; Nair, R.; Gupta, S.K. Herbal Gel Formulation Developed for Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Activity Also Inhibits In Vitro HSV-2 Infection. *Viruses* 2018, 10, doi:10.3390/v10110580.
33. Pei, Y.; Chen, Z.P.; Ju, H.Q.; Komatsu, M.; Ji, Y.H.; Liu, G.; Guo, C.W.; Zhang, Y.J.; Yang, C.R.; Wang, Y.F.; et al. Autophagy is involved in anti-viral activity of pentagalloylglucose (PGG) against Herpes simplex virus type 1 infection in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2011, 405, 186-191, doi:10.1016/j.bbrc.2011.01.006.
34. Pennisi, R.; Trischitta, P.; Costa, M.; Venuti, A.; Tamburello, M.P.; Sciortino, M.T. Update of Natural Products and Their Derivatives Targeting Epstein-Barr Infection. *Viruses* 2024, 16, 124, doi: 10.3390/v16010124.
35. Rezk, S.A.; Zhao, X.; Weiss, L.M. Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoid proliferations, a 2018 update. *Hum Pathol* 2018, 79, 18-41, doi:10.1016/j.humphath.2018.05.020.
36. Robinson, W.H.; Steinman, L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science* 2022, 375, 264-265, doi:10.1126/science.abm7930.
37. Salikhov, S.I.; Abdurakhmanov, I.Y.; Egorov, A.M.; Turaev, A.S.; Oshchepkova, Y.I.; Ziyavitdinov, Z.F.; Berdiev, N.S. Complex of polyphenolic compounds with inhibitory activity against 3CL protease and method for its preparation. Patent UZ IAP 07461, 17.08.2023 2023.
38. Salikhov, S.I.; Abdurakhmonov, I.Y.; Oshchepkova, Y.I.; Ziyavitdinov, J.F.; Berdiev, N.S.; Aisa, H.A.; Shen, J.; Xu, Y.; Xu, H.E.; Jiang, X.; et al. Repurposing of Rutan showed effective treatment for COVID-19 disease. *Front Med (Lausanne)* 2023, 10, 1310129, doi:10.3389/fmed.2023.1310129.
39. Salikhov, S.I.; Aisa, A.; Shen, J.; Xu, Y.; Xu, H.; Xiao, G.; Jiang, X.; Zhang, L.; Ziyavitdinov, Z.F.; Oshchepkova, Y.I.; et al. An agent that blocks protease 3 CLpro and RNA polymerase RdRp of RNA viruses. Patent UZ IAP 06574, 21.09.2021 2021.
40. Salikhov, S.I.; Mavlyanov, S.M.; Abdulladzhanova, N.G.; Karamov, E.V. Agent with anti-influenza action. Patent UZ IAP 04524, 2012.
41. Sanami, S.; Shamsabadi, S.; Dayhimi, A.; Pirhayati, M.; Ahmad, S.; Pirhayati, A.; Ajami, M.; Hemati, S.; Shirvani, M.; Alagha, A.; et al. Association between cytomegalovirus infection and neurological disorders: A systematic review. *Rev Med Virol* 2024, 34, e2532, doi:10.1002/rmv.2532.
42. Sarisky, R.T.; Nguyen, T.T.; Duffy, K.E.; Wittrock, R.J.; Leary, J.J. Difference in incidence of spontaneous mutations between Herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44, 1524-1529, doi:10.1128/AAC.44.6.1524-1529.2000.
43. Schilling, M.; Bulli, L.; Weigang, S.; Graf, L.; Naumann, S.; Patzina, C.; Wagner, V.; Bauersfeld, L.; Goujon, C.; Hengel, H.; et al. Human MxB Protein Is a Pan-herpesvirus Restriction Factor. *J Virol* 2018, 92, doi:10.1128/JVI.01056-18.
44. Schumann, S.; Jackson, B.R.; Yule, I.; Whitehead, S.K.; Revill, C.; Foster, R.; Whitehouse, A. Targeting the ATP-dependent formation of herpesvirus ribonucleoprotein particle assembly as an antiviral approach. *Nat Microbiol* 2016, 2, 16201, doi:10.1038/nmicrobiol.2016.201.
45. Sucharita, S.; Krishnagopal, A.; van Drunen Littel-van den Hurk, S. Comprehensive Analysis of the Tegument Proteins Involved in Capsid Transport and Virion Morphogenesis of Alpha, Beta and Gamma Herpesviruses. *Viruses* 2023, 15, doi:10.3390/v15102058.
46. Wolacewicz, M.; Becht, R.; Grywalska, E.; Niedzwiedzka-Rystwej, P. Herpesviruses in Head and Neck Cancers. *Viruses* 2020, 12, doi:10.3390/v12020172.
47. Woulfe, J.; Hoogendoorn, H.; Tarnopolsky, M.; Munoz, D.G. Monoclonal antibodies against Epstein-Barr virus cross-react with alpha-synuclein in human brain. *Neurology* 2000, 55, 1398-1401, doi:10.1212/wnl.55.9.1398.
48. Xu, H.; Zhou, N.; Huang, Z.; Wu, J.; Qian, Y. Harmol used for the treatment of herpes simplex virus in-



- duced keratitis. Virol J 2024, 21, 118, doi:10.1186/s12985-024-02384-0.
49. Yu, C.; He, S.; Zhu, W.; Ru, P.; Ge, X.; Govindasamy, K. Human cytomegalovirus in cancer: the mechanism of HCMV-induced carcinogenesis and its therapeutic potential. Front Cell Infect Microbiol 2023, 13, 1202138, doi:10.3389/fcimb.2023.1202138.
  50. Zeng, A.H.; Ou, Y.Y.; Guo, M.M.; Dai, X.; Zhou, D.Z.; Chen, R. Human embryonic lung fibroblasts treated with artesunate exhibit reduced rates of proliferation and human cytomegalovirus infection in vitro. J Thorac Dis 2015, 7, 1151-1157, doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.05.
  51. Zhang, S.M.; Rehling, D.; Jemth, A.S.; Throup, A.; Landazuri, N.; Almlöf, I.; Gottmann, M.; Valerie, N.C.K.; Borhade, S.R.; Wakchaure, P.; et al. NUDT15-mediated hydrolysis limits the efficacy of anti-HCMV drug ganciclovir. Cell Chem Biol 2021, 28, 1693-1702 e1696, doi:10.1016/j.chembiol.2021.06.001.
  52. Zhong, P.; Agosto, L.M.; Munro, J.B.; Mothes, W. Cell-to-cell transmission of viruses. Current opinion in virology 2013, 3, 44-50, doi:10.1016/j.coviro.2012.11.004.

УДК: 547.992.2

## РУТАН – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

Салихов Ш.И.<sup>1</sup>, Карамов Э.В.<sup>2</sup>, Ощепкова Ю.И.<sup>1</sup>, Федякина И.Т.<sup>2</sup>, Гайдаров А.О.<sup>2</sup>, Тенцов Ю.Ю.<sup>2</sup>, Дергоусов А.А.<sup>2</sup>, Тургиев А.С.<sup>2</sup>, Иванов А.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академика А.С. Садыкова АН РУз, г. Ташкент,

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта» Российской академии наук, г. Москва

### XULOSA

**Tadqiqotning maqsadi.** Rutan va uning tarkibiy qismlarining in vitro sharoitida gripp virusi ko'payishini bostirish qobiliyatini baholash uchun tajribalarning dastlabki natijalarini tahlil qilish.

**Materiallar va tadqiqot usullari.** MDCK hujayra kulturasida A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 gripp virusi yordamida Rutan preparati va uning tarkibiy qismlarining in vitro sharoitida gripp virusining ko'payishini bostirish ta'sirini o'rganish.

**Olingan natijalar.** Rutan (O'zbekiston Respublikasida koronavirus infeksiyasini davolash uchun tasdiqlangan) preparatining faolligi va uning tarkibiy qismlari o'rganildi. Dori vositalarining aksariyati nisbatan yuqori faollikka ega ekanligi va keyingi rivojlanish mezonlariga javob berishi ko'rsatildi.

**Xulosa.** Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, turli xil ta'sir mexanizmlari orqali bir-biriga bog'liq bo'lmagan virus oilalarining replikatsiyasini bostiradigan polifenollar mavjud bo'lgan Rutan farmakopeya preparati keng spektrli antiviral vosita sifatida foydalanish uchun istiqbolli nomzod hisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** Rutan, sumak polifenollar.

Растущее число новых и возвращающихся вирусных зоонозов и прогнозируемое наличие в природных резервуарах около 1.7 миллиона неизвестных ви-

### SUMMARY

**Purpose of research.** Conducting an analysis of preliminary results of experiments to assess the ability of Rutan and its components to suppress the reproduction of the influenza virus in vitro.

**Material and research methods.** Study of the effect of the drug Rutan and its components to suppress the reproduction of the influenza virus in vitro using the influenza virus A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 in MDCK cell culture.

**Results.** The activity of Rutan (approved as a treatment for coronavirus infection in the Republic of Uzbekistan) and its components was studied. Most of the drugs were shown to have relatively high activity and meet the criteria for further development.

**Conclusion.** The obtained results suggest that the pharmacopoeial drug Rutan, which contains polyphenols that suppress the replication of viruses of unrelated families through various mechanisms of action, is a promising candidate for use as a broad-spectrum antiviral agent.

**Keywords:** Rutan, sumac polyphenols.

русов млекопитающих и птиц, до половины которых могут начать паразитировать в организме человека [5], позволяют считать невозможным своевременное