

ФЛАВОНОИДЫ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19. ЧАСТЬ I: ОПЫТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

© 2023 г. Я. Ф. Зверев¹, *, А. Я. Рыкунова¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, 656038 Россия

*e-mail: zveryasha@mail.ru

Поступила в редакцию 24.04.2023 г.

После доработки 14.06.2023 г.

Принята к публикации 17.06.2023 г.

Первая часть обзора посвящена анализу благоприятного влияния флавоноидов на профилактику, течение и исходы COVID-19. Флавоноиды как вторичные метаболиты многих растений помимо хорошо известных антиоксидантных, противовоспалительных, иммуномодулирующих, антитромботических, противоопухолевых эффектов проявляют противовирусную активность и низкую цитотоксичность. Рассмотрены основные этапы репликации SARS-CoV-2 и патогенеза COVID-19 с целью выявления возможных мишеней флавоноидов. Проанализировано действие этих полифенольных соединений на SARS-CoV-2 как в системах *in vitro*, так и на животных моделях, адекватно воспроизводящих симптомы COVID-19. Обсуждаются результаты первых клинических исследований, касающихся профилактики этого заболевания и целесообразности использования флавоноидов, главным образом кверцетина, как средств адъювантной терапии.

Ключевые слова: флавоноиды, SARS-CoV-2, COVID-19, эксперименты *in vitro*, *in vivo*, клинический опыт

DOI: 10.56304/S0234275823020126

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних трех лет заболевание, вызываемое коронавирусом-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и получившее название COVID-19, держит систему здравоохранения всех стран “в боевой готовности” и вызывает огромный научный интерес не только среди вирусологов и клиницистов, но и фармакологов, сфокусировавших свои усилия на поиске лекарственных средств, способных облегчить течение этого тяжелого заболевания и по возможности обеспечить его профилактику [1].

В этой связи вполне логичен большой интерес, который проявляют в последнее время к флавоноидам. Флавоноиды — вторичные метаболиты растений, общая химическая структура которых представлена на рис. 1. Для некоторых соединений, входящих в состав основных групп флавоноидов (рис. 2), уже известна терапевтическая эффективность в отношении ряда заболеваний и их благоприятное воздействие на течение COVID-19. Многочисленные исследования позволили выявить у флавоноидов выраженную противовоспалительную, антиоксидантную, иммуномодулирующую, антикоагулянтную активность [2–4]. Особенно интригующим выглядят сведения относительно противовирусного действия флавоноидов, обна-

руженного при различных вирусных заболеваниях, в том числе при COVID-19, осложненном цитокиновым штормом и тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [5–15]. Хотя противовирусный эффект большинства флавоноидов в отношении SARS-CoV-2 пока не подтвержден клиническими исследованиями, а их предсказанная эффективность базируется в основном на результатах молекулярного докинга и моделирования, а также экспериментов *in vitro*, применение флавоноидов в комплексном лечении COVID-19 весьма перспективно.

Поиск литературы для подготовки обзора был проведен с использованием базы данных PubMed и Scopus, вплоть до 01 апреля 2023 года. Поиск сосредоточен на вопросах, касающихся патогенеза

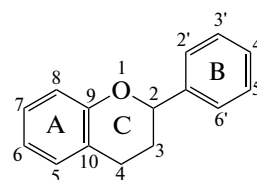


Рис. 1. Общая структура флавоноидов.
Fig. 1. General structure of flavonoids.

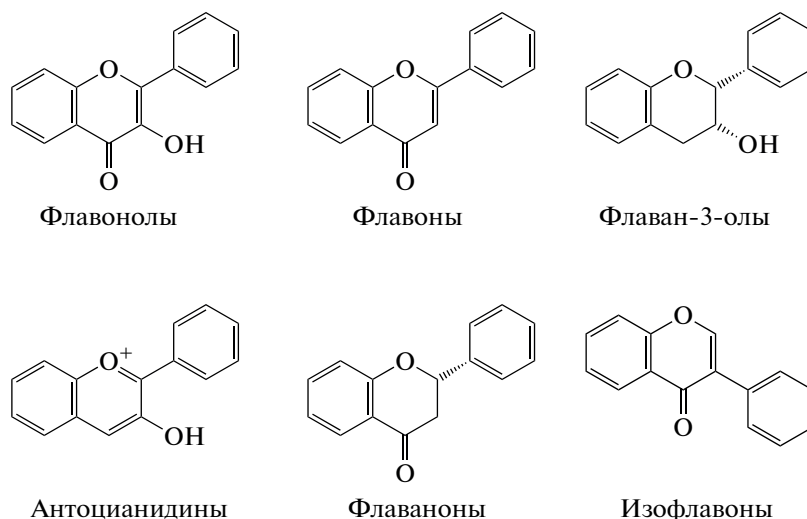


Рис. 2. Основные группы флавоноидов.
Fig. 2. Main groups of flavonoids.

COVID-19, механизмах взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой-хозяином и его репликации. Рассмотрены возможные мишени воздействия на структурные элементы и функционирование вируса со стороны флавоноидов с использованием ключевых слов “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “3CL^{pro}”, “PL^{pro}”, “RdRp”, “S-protein”, а также “флавоноиды”, “флавоноиды и SARS-CoV-2 *in vitro*, *in vivo* и в клинической практике”. Ряд полифенолов (куркумин, ресвератрол и некоторые другие) был исключен. Всего проанализировано 295 статей на русском и английском языках в основном за последние 3 года.

Мишени SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 – вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности – проникает внутрь клетки-хозяина с помощью локализованного на поверхности вириона белка шипа (S). Этот белок связывается с молекулами ангиотензинконвертирующего фермента-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), экспрессированными на клетках различных органов и тканей, включая альвеолярный эпителий II типа, эндотелиальные, почечные, кардиальные, кишечные клетки и нейроны головного мозга. Начальный этап инфекционного цикла коронавируса, который может служить мишенью для лекарственных средств, состоит из следующих стадий: распознавание вирусспецифического клеточного рецептора и связывание с ним; конформация S-белка вируса в результате протеолиза; слияние мембраны вируса с мембраной клетки-хозяина; проникновение вируса в клетку-хозяина в виде эндосомы путем эндоцитоза.

В состав S-белка входит два функциональных домена: субъединица S1, содержащая рецептор-

связывающий домен (RBD), и субъединица S2. Именно RBD связывается с карбоксипептидазным доменом ACE2, инициируя следующие этапы репликации SARS-CoV-2, в том числе запускаемый субъединицей S2 процесс слияния мембран клетки-хозяина и вируса, а затем эндоцитоз последнего. В этом процессе принимают активное участие сериновые протеазы клетки-хозяина: TMPRSS2 и фурин, – которые расщепляют S-белок на две функциональные субъединицы [16, 17].

Процесс репликации SARS-CoV-2 представлен на рис. 3. Попав в цитозоль, две трети геномной РНК на рибосомах клетки-хозяина транслируются в два полипротеина pp1a и pp1ab. Эти полипротеины подвергаются аутопротеолитическому расщеплению с помощью двух цистеиновых протеаз вируса: 3-химотрипсинподобной протеазы (3CL^{pro}), называемой также основной протеазой (M^{pro}), которая расщепляет аминокислотную последовательность после остатка глутамина, и папаинподобной протеазы (PL^{pro}). В результате этого протеолиза образуется 16 неструктурных белков, которые затем объединяются в репликационно-транскрипционный комплекс. Важнейшую роль в функционировании этого комплекса играет РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp). Этот фермент обеспечивает многоэтапную репликацию полноразмерной комплементарной цепи РНК. Оставшаяся треть геномной РНК через транскрипцию коротких субгеномных РНК обуславливает трансляцию четырех структурных белков: S (белок шипа), E (белок оболочка), M (мембранный белок) и N (нуклеопротеин). Затем в аппарате Гольджи эндоплазматического ретикулума происходит сборка новых вирусных частиц, после чего зрелые вирионы покидают клетку путем экзоцитоза [1, 13, 18–21].

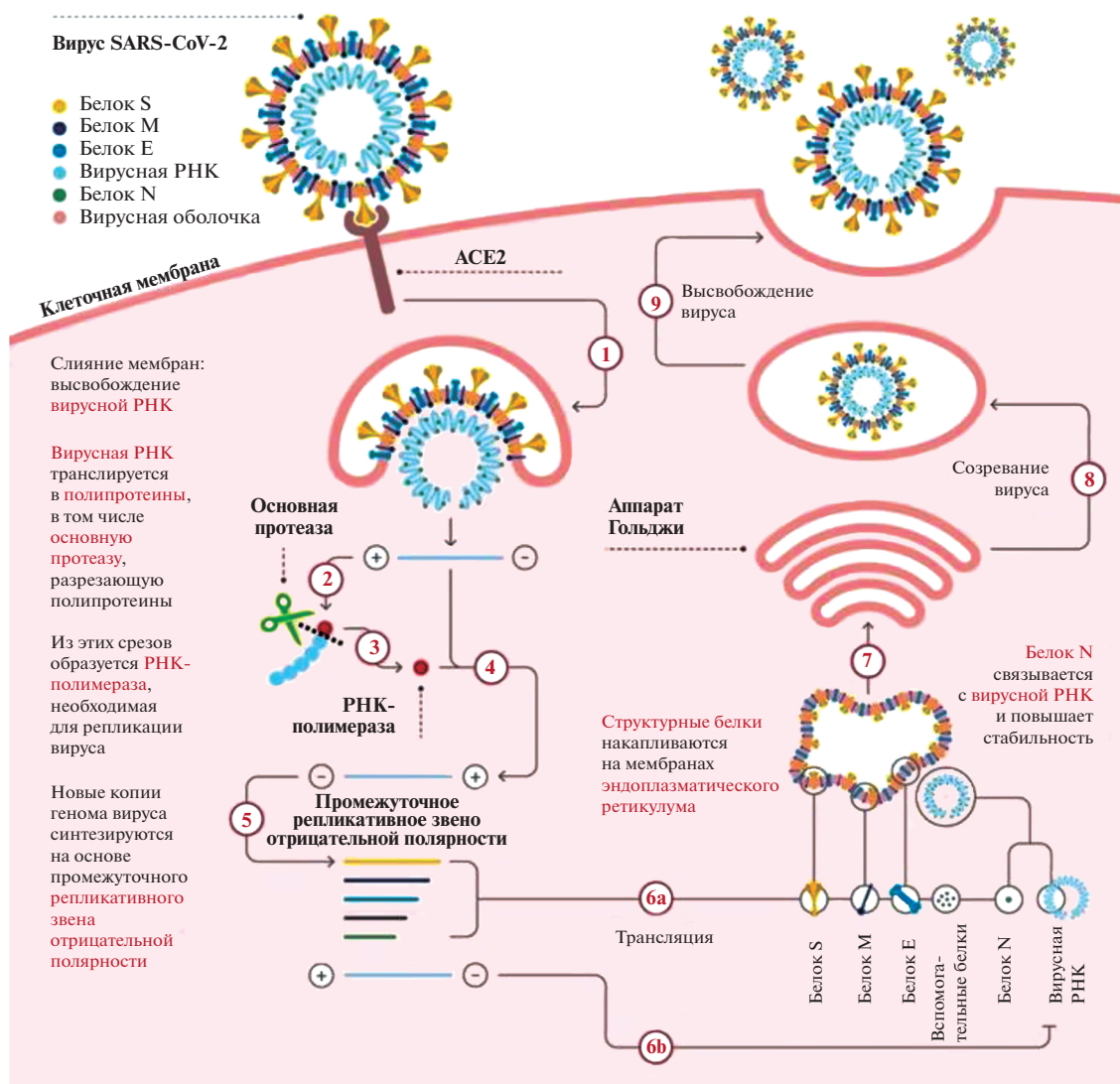


Рис. 3. Цикл репликации SARS-CoV-2.
Fig. 3. SARS-CoV-2 replication.

На основании описанного выше жизненного цикла SARS-CoV-2 можно выделить ряд возможных мишеней для воздействия на его репликацию. К ним относятся S-белок, протеазы 3CL^{pro} и PL^{pro}, а также RdRp.

Основные звенья патогенеза COVID-19

Тот факт, что ACE2 представляет собой первичную клеточную мишень SARS-CoV-2, стал причиной пристального внимания к роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе COVID-19. Установлено, что нормальное функционирование РАС зависит от сбалансированности уровней ACE и ACE2 во многих органах и клетках, включая легкие, эндотелий сосудов, сердце, кишечник, почки, головной мозг и другие

[22–25]. ACE катализирует превращение ангиотензина I (AngI) в ангиотензин II (AngII) – основной эффекторный гормон РАС. *In vitro* установлено, что кроме хорошо известного вазоконстрикторного эффекта AngII обладает выраженным провоспалительным действием за счет активации циклооксигеназы типа 2 и, как следствие, индукции вазоактивных простагландинов и активных форм кислорода (АФК). Повышенная продукция АФК приводит к активации оси AngII/ATR1/NADPH с последующим повреждением митохондрий и стимуляцией апоптоза. Этому же способствует увеличение высвобождения цитохрома c, активация каспазы-3 и каскада p38 MAPK/JNK. Что касается роли ACE2, этот фермент, расщепляя AngII, катализирует образование ангиотензина 1–7 (Ang1–7), действующего как антагонист AngII. Взаимодействуя с ре-

цептором MAS, Ang 1–7 оказывает выраженный вазодилатирующий, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [26–28]. После взаимодействия SARS-CoV-2 с ACE2 функциональный баланс PAC сдвигается в сторону AngII. Показано, что уровень AngII положительно коррелирует с вирусной нагрузкой и повреждением легких [28]. Таким образом, одним из факторов, запускающих воспалительную реакцию при COVID-19, по-видимому, является вышеописанный механизм. Так, Horne & Vohl [29], исследуя роль природных активаторов и ингибиторов ACE2, показали, что у мышей, зараженных SARS-CoV-2, заболевание протекало в тяжелой форме, если в их рацион входил диетический жир (ингибитор ACE2), и в более легкой в случае ресвератрола (активатор ACE2). Из этого можно сделать вывод, что при воздействии на начальный этап заболевания следует учитывать баланс описанных выше эффекторных гормонов, как и состояния PAC в целом. Это звено патогенеза COVID-19 может стать важной мишенью в предупреждении и лечении COVID-19. К сожалению, на сегодняшний день этот подход остается практически неразработанным.

Возникающая в результате проникновения вируса деструкция пневмоцитов обуславливает активацию локального иммунного ответа, рекрутируя макрофаги и моноциты с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), IL-1 β и TNF α . Это вносит вклад в развитие синдрома, называемого цитокиновым штормом [25, 28, 30, 31]. Считается, что именно этот процесс играет ключевую роль в патогенезе острого повреждения легких при COVID-19 [8, 30, 32, 33]. Таким образом, применение противовоспалительных средств следует рассматривать как важнейший способ борьбы с тяжелым течением COVID-19.

Итак, в результате попадания вируса в организм возникает мощная воспалительная реакция, приводящая к развитию цитокинового шторма с возможным неблагоприятным исходом, особенно у пожилых людей и у лиц с хроническими заболеваниями. После распознавания вирусных антигенов иммунной системой активируется врожденный и адаптивный иммунитет с рекрутированием к месту вирусной инвазии значительного количества иммунокомпетентных клеток. Этому способствует индуцированный SARS-CoV-2 пироптоз — в первую очередь в эпителиальных клетках дыхательных путей с выходом провоспалительных цитокинов за пределы гибнущих клеток. Это способствует активации молекулярных паттернов, ассоциированных с попавшими в клетку вирусами. Молекулярные паттерны распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR) на мембранах макрофагов и эпителиальных клеток, что индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-6, IL-1 β , TNF α ,

IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A [7, 34]. Эти молекулы обеспечивают рекрутирование иммунных клеток, в первую очередь моноцитов и Т-лимфоцитов, из крови к очагу вирусной инфекции. В описываемых процессах важное значение имеют вышеупомянутые TLR, относящиеся к подсемейству паттернраспознающих рецепторов (pattern/pathogen-recognition receptors, PRR). PRR способны распознавать вирусы, в том числе SARS-CoV-2, во внеклеточной среде и на эндосомах и тем самым воздействовать на сигнальный каскад, обеспечивающий продукцию и активацию провоспалительных цитокинов [35]. Другой важный воспалительный медиатор, активируемый SARS-CoV-2, — инфламасома NLRP3, которая также принадлежит к семейству PRR и экспрессирована в клетках врожденного иммунитета, а также в различных органах [36]. В результате вышеперечисленных процессов в организме хозяина развивается мощная воспалительная реакция — цитокиновый шторм. Часто это приводит к осложненному течению COVID-19 с такими клиническими проявлениями, как ОРДС, тромбоз, сепсис, полиорганная недостаточность, и неблагоприятному исходу [7, 8, 37–39]. Для предупреждения тяжелого течения COVID-19 прибегают к применению препаратов глюкокортикоидных гормонов, антикоагулянтов и антибиотиков. Не исключено и использование иммуносупрессивных средств.

Следует подчеркнуть, что в ответ на вирусную инфекцию в организме мобилизуется ряд механизмов, направленных на борьбу с воспалением путем регуляции иммунной защиты и окислительно-восстановительного гомеостаза. Не останавливаясь на рассмотрении всех механизмов, отметим важную роль, которую играет транскрипционный фактор Nrf2. Этот фактор привлек особое внимание в ходе пандемии COVID-19, когда выяснилось, что тяжесть заболевания прямо коррелирует с возрастом и интенсивностью воспалительной реакции, а обратно — с экспрессией Nrf2 [40]. Nrf2 регулирует экспрессию около 250 генов, вовлеченных в клеточный гомеостаз, обеспечивая, наряду с другими факторами, реактивность антиоксидантных и детоксицирующих ферментов и многочисленных цитопротекторных белков, позволяющих поддерживать редокс-баланс клетки и удалять белки, поврежденные в условиях клеточного стресса [41]. Известно, что в физиологических условиях функция Nrf2 ограничена регуляторным адаптерным белком Keap1. Вирусная инфекция индуцирует окислительный стресс. В этих условиях Nrf2 высвобождается из комплекса с Keap1, транслоцируется к ядру и стимулирует транскрипцию генов, кодирующих синтез белков, обладающих противовоспалительным, антиоксидантным действием и повышающих активность иммунной системы в отношении бактериальных и вирусных патогенов [42–45]. Предполагают,

что в условиях невысокого уровня окислительного стресса происходит образование АФК, достаточное для активации Nrf2, что обеспечивает стимуляцию антиоксидантных ферментов с возвращением к безопасному содержанию АФК и выживанию клетки [46]. Однако при высоком уровне АФК чрезмерная активация Nrf2 приводит к его накоплению в ядре и, в конце концов, к гибели клетки [46, 47]. Заметим, что избыточная активация Nrf2 маловероятна при вирусной инфекции, так как вирусу необходимо поддерживать окислительный стресс на оптимальном уровне для сохранения своего метаболизма и недопущения гибели клетки-хозяина [48]. Возвращаясь к инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, отметим гипотезу J. McCord и соавт. [49], согласно которой у лиц молодого возраста окислительный стресс, индуцируемый вирусом, вызывает активацию Nrf2, достаточную для борьбы с инфекцией и защиты клетки от самоуничтожения. У пожилых пациентов и лиц с хроническими заболеваниями уровня активации Nrf2, по-видимому, недостаточно для эффективного противодействия репликативному циклу вируса [49]. В любом случае активацию Nrf2 в аспекте противовоспалительного и антиоксидантного эффекта можно рассматривать как благоприятный фактор в патогенетической терапии COVID-19 [50, 51].

ФЛАВОНОИДЫ И SARS-CoV-2 В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

*Влияние флавоноидов
на активность 3CL^{pro} SARS-CoV-2*

Широко применяемые сегодня методы виртуального скрининга требуют подтверждения в экспериментах с использованием различных клеточных технологий. С этой целью наиболее часто используют резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET), иммуноферментный анализ (ИФА), поверхностный плазмонный резонанс (SPR), термический сдвиг (TSA), изометрическую титрационную калориметрию (ИТС), исследование цитопатического эффекта (CPE) и другие [52–57].

Флавонолы. При мониторинге ингибирующего действия флавонолов на ферментативную активность протеазы 3CL^{pro} SARS-CoV-2 высокая эффективность выявлена только для кверцетина, что подтверждено и симуляцией с использованием технологии молекулярной динамики [58]. В скрининге библиотеки из 150 соединений кверцетин проявил себя как довольно мощный ингибитор основной протеазы SARS-CoV-2 при применении методов FRET, TSA и ИТС с рассчитанной константой ингибирования $K_i \sim 7$ мкМ [59]. Авторы предположили, что этот флавонол оказы-

вает дестабилизирующее влияние на термическую стабильность протеазы 3CL^{pro}. Отметим, что *in vitro* активность кверцетина как ингибитора 3CL^{pro}, как правило, превосходит эффект его гликозилированных производных [13, 59]. В этой связи было высказано предположение, согласно которому ингибирование протеазы 3CL^{pro} SARS-CoV-2 в определенной степени зависит от сайта гликозилирования молекулы кверцетина и расположения гидроксильных групп в его структуре [60]. Однако существует и иная точка зрения. Так, согласно В. Rizzuti и соавт. [61], введение углеводного звена в молекулу кверцетина (как пример, молекула рутина) не влияет на взаимодействие с 3CL^{pro}, а увеличение массы молекулы, хотя и приводит к некоторому ослаблению связывания с протеазой, компенсируется увеличением растворимости полученного соединения.

В некоторых исследованиях циркулирующие в человеческой популяции сезонные коронавирусы HCoV-229E и HCoV-OC43 используют в качестве адекватной модели для скрининга средств, предназначенных для возможного лечения COVID-19. Эти вирусы вызывают слабо выраженные респираторные симптомы и их исследование разрешено в условиях лабораторий с уровнем безопасности BSL-2. Показано, что кверцетин в наномолярных концентрациях ингибировал репликацию HCoV-229E в клетках Huh-7 [62].

Согласно данным Y. Kato и соавт. [63], другой флавонол – мирисетин – по эффективности связывания с 3CL^{pro} SARS-CoV-2 превосходил кверцетин и его производные. При скрининге 15 природных соединений с использованием анализа FRET мирисетин оказался наиболее эффективным ингибитором 3CL^{pro} SARS-CoV-2 (IC_{50} 3.684 ± 0.076 мкМ); при этом в концентрации 50 мкМ он не проявлял цитотоксического действия в течение 48 ч наблюдения [64]. Н. Su и соавт. [65], используя тот же метод анализа, показали, что мирисетин и дигидромирисетин в концентрации 10 мкМ ингибировали ферментативную активность 3CL^{pro} более чем на 90%, а их полумаксимальная токсическая концентрация (CC_{50}) в клетках Vero E6 была гораздо выше. В то же время эффективность остальных 17 исследованных флавоноидов как ингибиторов 3CL^{pro} была низкой.

Для другого распространенного флавонола – кемпферола – показано, что в концентрациях 62.50–125.00 мкг/мл он значительно ослаблял развитие CPE в клетках Vero E6, инфицированных SARS-CoV-2 [66]. В ряде работ сообщалось, что изорамнетин, галангин и гербацетин также ингибируют ферментативную активность 3CL^{pro} SARS-CoV-2 [10, 63, 67, 68].

Флавоны. Что касается флавонов как ингибиторов протеазы 3CL^{pro}, то наибольший интерес

прикован к байкалеину и его гликозиду байкалину. В клеточной линии Vero CCL-8, инфицированной SARS-CoV-2, байкалеин и байкалин в концентрации 20 мкМ подавляли репликативную активность вируса на 99.8 и 98% соответственно [69]. Н. Liu и соавт. [70] заражали SARS-CoV-2 клетки Vero, предварительно обработанные байкалеином, и оценивали концентрацию вирусной РНК в них. Показано, что байкалеин эффективно ингибировал репликацию SARS-CoV-2 (эффективная концентрация 50%-ного ингибирования (EC_{50}) 2.9 мкМ) [70]. В аналогичных экспериментах на клетках Vero E6 байкалин и байкалеин дозозависимо подавляли репликацию вируса (EC_{50} 10.27 и 1.69 мкМ соответственно) [71]. В другой работе, выполненной в аналогичных условиях, для байкалина значение EC_{50} составило 27.87 мкМ [19]. Для обоих соединений продемонстрирована очень низкая токсичность ($CC_{50} > 200$ мкМ) [71, 72]. Проведенный FRET-анализ позволил выяснить, что подавление репликации SARS-CoV-2 под действием байкалеина и байкалина в значительной степени обусловлено ингибированием протеазы 3CL^{pro} с IC_{50} 0.94 и 6.41 мкМ соответственно [71]. В ряде работ исследованы и другие флавоны как потенциальные ингибиторы 3CL^{pro} SARS-CoV-2 [10, 59, 60, 67, 70, 73].

Флаваноны. Из флаванонов, способных умеренно ингибировать активность 3CL^{pro} SARS-CoV-2, отметим гесперидин, гликозилированное производное флаванона гесперетина, и в большей степени нарингенин. По сведениям, приведенным Т. Nguyen и соавт. [60], нарингенин, гликозилированное производное флаванона нарингина, на 57% угнетал активность фермента 3CL^{pro}, экспрессированного в клетках *Escherichia coli*. Эффект нарингенина при этом более чем в 2.5 раза превосходил ингибирующую активность нарингина, что авторы связывают с гликозилированием молекулы нарингенина в положении C₇. По результатам FRET-анализа IC_{50} нарингенина составила 50 ± 10 мкМ [60]. В исследовании *in vitro*, проведенном итальянскими авторами, добавление нарингина перед заражением клеток Vero E6 сезонными коронавирусами человека: HCoV-OC43 и HCoV-229E – значительно ингибировало их репликацию [74]. Кроме того, авторы оценивали цитопатическое действие SARS-CoV-2 в клетках Vero E6 и влияние на него нарингенина. Показано, что нарингенин в концентрациях 62.5 и 250 мкМ более чем на 90% снижал CPE вируса через 48 ч и этот эффект сохранялся в течение 72 ч наблюдения; при этом обработка нарингенином не вызывала цитотоксического эффекта. Авторы полагают, что описанное ингибирующее действие нарингенина в значительной степени обусловлено таргетированием эндолизосомных двупоровых каналов (Two-Pore Channels; TPCs). Это предпо-

ложение обосновывается полученными результатами, согласно которым нокаун гена *TPC2*, кодирующего одноименный белок, локализованный в лизосомах, угнетал репликацию вируса HCoV-229E в клетках Huh7.5 через 24, 48 и 72 ч после заражения [74]. Ранее установлено, что TPCs работают на перекрестке регулирующих (пато)физиологических сигналов, координируя и потенциально дерегулируя транспортный поток через эндолизосомную сеть [75]. С одной стороны, проникновение некоторых вирусов в клетку зависит от TPCs в эндолизосомных компартментах, а их блокирование нарушает внутриклеточный трафик и репликацию вирусов [75–77]. С другой стороны, появились сведения, согласно которым нарингенин способен ингибировать эти каналы [78]. Таким образом, логично рассматривать и нарингенин, и другие флаваноны как перспективные средства в комплексной профилактике и лечении COVID-19 и продолжать их углубленное изучение [79, 80].

Флаван-3-олы. Эксперименты с применением клеточных технологий продемонстрировали, что многие флаван-3-олы обладают способностью ингибировать активность протеазы 3CL^{pro} SARS-CoV-2. Такой эффект был зафиксирован у эпигаллокатехина-3-галлата (EGCG), галлокатехина галлата (GCG), эпигаллокатехина (EGC), катехина галлата (CG), эпикатехина галлата (ECG), эпикатехина (EC) [60]. И среди перечисленных катехинов, без сомнения, наибольшего внимания заслуживает EGCG. Так, этот флавоноид проявлял высокую ингибирующую активность в отношении 3CL^{pro} SARS-CoV-2. Правда, в этих экспериментах значения IC_{50} сильно варьировали в зависимости от методических условий: от 0.847 [81] до 171 мкМ [60]. Близкое значения для EGCG в отношении 3CL^{pro} SARS-CoV-2 получено и в экспериментах W.-C. Chiou и соавт. [82]: IC_{50} 4.24 ± 0.16 мкМ и снижение протеазной активности на 91% в присутствии 20 мкМ EGCG. Кроме того, в работах корейских авторов, М. Jang и др. [83, 84], продемонстрировано ингибирующее действие EGCG как на 3CL^{pro} SARS-CoV-2, так и на репликацию сезонных коронавирусов человека: HCoV-OC43 и HCoV-229E. Инкубация SARS-CoV-2 с 1.73 мкг/мл EGCG перед внесением в клетки Vero на 50% уменьшала образование бляшек [85]. Сходным образом EGCG ингибировал образование бляшек и при инфицировании вирусом HCoV-OC43 клеток RD, а с помощью количественной ОТ-ПЦР было определено снижение уровня РНК и вирусного белка в средах инфицированных клеток [84].

*Влияние флавоноидов
на активность PL^{pro} SARS-CoV*

Касаясь влияния флавоноидов на активность PL^{pro} SARS-CoV-2, отметим, что здесь литературных данных значительно меньше, чем в отношении 3CL^{pro}. Это может быть обусловлено двумя причинами. Во-первых, таких исследований проведено намного меньше. Во-вторых, не исключено, что влияние флавоноидов на эту протеазу коронавируса существенно слабее. По-видимому, обе причины имеют значение.

Первоначальный скрининг с использованием молекулярного моделирования позволил из 300 фенольных соединений отобрать для исследования с применением клеточных технологий 30 наиболее перспективных в отношении влияния на протеазу PL^{pro}. Среди них оказались два флавоноида: рутин и цианидин-3-О-гликозид, — проявившие эффект в микромолярном диапазоне. Эти соединения в концентрации 100 мкМ ингибировали активность PL^{pro} SARS-CoV-2 на 38 и 20% соответственно [86]. Проведенный скрининг катехинов зеленого чая показал, что один из экстрактов, содержащий 56.6% ECG, 5.7% кемпферола, 4.4% EGCG и 3.8% кверцетина мощно подавлял ферментативную активность PL^{pro}. Интересно, что ингибирующий эффект этого экстракта в 10 раз превосходил действие одного ECG (IC₅₀ 0.13 ± 0.001 мкМ vs 11.62 ± 0.47 мкМ). Следовательно, и другие флавоноиды, входящие в состав экстракта, проявляют выраженную антипротеазную активность [87]. Показано, что гликозилированный флавоноид байкалин кроме ингибирования 3CL^{pro} SARS-CoV-2 дозозависимо угнетал активность PL^{pro} этого вируса (IC₅₀ 178 мкМ); причем протеаза PL^{pro} была более чувствительна к байкалину, чем 3CL^{pro} [88]. Хотя в другом исследовании с использованием FRET-анализа показано, что степень ингибирования байкалином и байкалеином PL^{pro} SARS-CoV-2 уступала эффекту в отношении 3CL^{pro} [65].

Еще в 2017 г. J. Park и соавт. [89] продемонстрировали, что ингибирующий эффект в отношении PL^{pro} SARS-CoV-1 у пренилированных флавоноидов значительно выше, чем у не имеющих этих заместителей. Так, наиболее мощным ингибитором PL^{pro} (более сильным, чем в случае 3CL^{pro}) оказался пренилированный флавоноид папирифлавонол А, превзошедший эффект кемпферола, кверцетина и кверцетин-β-галактозида, с показателем IC₅₀ 3.7 мкМ. По мнению авторов, присутствие пренильных групп в молекуле флавоноида обеспечивает более сильные гидрофобные взаимодействия с молекулой протеазы. Усиление ингибирующей активности, вероятно, способствовало и увеличению числа гидроксильных групп во флавоноидной структуре [89]. Сходным действием, по-видимому, обладают и геранилированные фла-

воноиды (вид пренилированных соединений), у которых геранильный фрагмент присоединен к флавоноидной структуре в положении С₁₀. Разработанная таким образом серия геранилированных флавоноидов, таких как томентин А, томентин В, томентин С, томентин D и томентин Е, обладала значительно более высокой ингибиторной активностью в отношении PL^{pro} SARS-CoV-1, чем исходные соединения [90].

В исследовании Solnier & Fladerer. [91] фактически подтверждено предположение о том, что пренилированные и геранилированные флавоноиды ингибируют ферментативную активность PL^{pro} SARS-CoV-2. Так, авторами продемонстрировано, что пять геранилированных флавоноидов, названных томентинами (А–Е), обладающих особым 3,4-дигидро-2Н-пирановым мотивом с циклизированной геранильной цепью, вызывали мощное ингибирование PL^{pro} SARS-CoV-2 в ходе FRET-анализа (IC₅₀ от 5.0 до 12.5 мкМ), как и пренилированный и геранилированный флавоноид папирифлавонол А (IC₅₀ < 7.3 мкМ). Таким образом, эти соединения можно рассматривать как средства, таргетирующие протеазу PL^{pro}. Скорее всего, сродство PL^{pro} SARS-CoV-2 выше к пренилированным флавоноидам благодаря повышенной гидрофобности этих молекул.

*Влияние флавоноидов на активность
PHK-зависимой PHK-полимеразы SARS-CoV-2*

При применении клеточных технологий удалось также продемонстрировать способность ряда флавоноидов ингибировать активность RdRp. Блокирование полимеразной активности ведет к прямому подавлению репликации вируса на стадии считывания генетического материала: синтеза геномных и матричных вирусных РНК. Многообещающие результаты, полученные в ходе молекулярного моделирования, позволили предположить возможность блокирования активности этой полимеразы под действием лютеолина и кверцетина [92]. В экспериментах на клетках авторы подтвердили, что в концентрации 25 мкМ оба ингибировали активность RdRp более чем на 80%, а в концентрации 100 мкМ — на 100%; при этом IC₅₀ лютеолина и кверцетина составили 4.6 ± 0.3 и 6.9 ± 1.0 мкМ соответственно.

Из 10 многообещающих полифенолов растительного происхождения, выявленных в результате докин-скрининга, обратил на себя внимание силибинин. Этот флавонолигнан продемонстрировал высокий индекс селективности в отношении ферментов SARS-CoV-2, в том числе в отношении RdRp (IC₅₀ 0.042 мкМ) [93]. Но еще до этого способность напрямую подавлять активность RdRp SARS-CoV-2 была обнаружена у байкалина и байкалеина с более мощным действием послед-

него [69]. Было продемонстрировано, что оба флавонола угнетают репликацию вируса в клетках Vero и на клеточной линии легких человека Calu3. Авторы установили, что байкалин и байкалеин подавляли репликацию SARS-CoV-2 на ранних стадиях — через 6–8 ч после заражения клеток — без воздействия на процесс проникновения вируса в клетку-хозяина. На синтетической 14-нуклеотидной матрице РНК, содержащей соответствующий промотор, оценивали активность рекомбинантного фермента RdRp SARS-CoV-2, полученного в бакуловирусной системе экспрессии. Показано, что в присутствии байкалина и особенно байкалеина снижался уровень синтезируемых полимеразой продуктов — РНК, комплементарных использованной матрице. Ни одно из этих соединений не относится к аналогам нуклеозидов, которые RdRp встраивает в образующуюся РНК в ходе репликации, поэтому авторы предположили, что флавоноиды связываются с RdRp в местах, отличных от активного центра фермента, что стерически или аллостерически влияет на процесс катализа.

Влияние флавоноидов на S-белок SARS-CoV-2 и ACE2 клетки-хозяина

Анализируя эксперименты *in vitro*, можно констатировать, что ряд флавоноидов способен нарушать проникновение коронавируса в клетку-хозяина путем связывания с ACE2 RBD S-белка SARS-CoV-2 или воздействия на активность этих структур. Y. Zhan и соавт. [94] применили метод жидкостной хроматографии для анализа связывания флавоноидов с ACE2, экспрессированным на мембранах клеток HEK293 (этот метод назван ACE2/cell membrane chromatography; ACE2-CMC). Исследованные соединения: кверцетин и изорамнетин — удерживались на такой колонке в течение 6.5 и 5.4. мин соответственно, в то время как на контрольной колонке удержания не было. Используя технологию поверхностного плазмонного резонанса (SPR), авторы рассчитали и константы диссоциации (K_d) комплексов кверцетина и изорамнетина с ACE2: 5.92 ± 0.92 и 2.51 ± 0.68 мкМ соответственно. Кроме того, эти флавоноиды ингибировали проникновение псевдотипированного S-белком SARS-CoV-2 вируса в клетки HEK293 ($IC_{50} \sim 50$ мкМ). Следует заметить, что использование псевдотипированных вирусов на основе лентивирусной платформы считается адекватным альтернативным подходом для изучения функций компонентов особо опасных патогенов, в том числе SARS-CoV-2, что позволяет работать в лабораториях, не отвечающих критериям биобезопасности BSL-3 и BSL-4 [95, 96].

X. Liu и др. [97] сообщали, что кверцетин, рутин и кверцетин-3-О-гликозид в концентрации 10 мкМ на 42–48% ингибировали активность ACE2. J. Gao и соавт. [98], используя метод ACE2-CMC на

клетках HEK-293T, детектировали удерживание на колонке флавоноидов ороксолина А, вогонина, скутелларина и необаикалина на 10.90, 5.46, 4.37 и 2.97 мин соответственно; а методом SPR подтвердили формирование соответствующих комплексов [98].

Интересны и эксперименты с использованием метода ИФА. В конкурентном варианте ИФА показано, что флаванон прополиса гесперетин ингибировал связывание ACE2 с S-белком SARS-CoV-2 (IC_{50} 11.13 мкМ) [99]. В аналогичных экспериментах с EGCG выявлено его дозозависимое связывание с RBD S-белка SARS-CoV-2 и конкурентное ингибирование взаимодействия RBD с ACE2. Кроме того, после 24- и 48-часовой инкубации EGCG угнетал проникновением псевдотипированных S-белком SARS-CoV-2 лентивирусов в клетки HEK-293T [85]. Антоцианидин пеларгонидин в концентрации 50 мкМ на 40% ингибировал связывание S-белка SARS-CoV-2 с ACE2, а в концентрации 100 мкМ на 70% снижал проникновение вируса в клетки Vero E6 (по результатам анализа бляшкообразования) [100].

При скрининге возможных природных ингибиторов SARS-CoV-2, реплицирующегося в клетках Vero E6, Н. Крылова и соавт. [101] выявили вирулицидное действие препарата Максар[®], представляющего собой полифенольный комплекс древесины маакии амурской (*Maackia amurensis*). Этот препарат включает более 20 полифенольных соединений, большую часть которых составляют флавоноиды. В экспериментах на клеточной культуре Максар[®] проявил дозозависимую ингибирующую активность против SARS-CoV-2, непосредственно воздействуя на репликацию вируса, при низкой цитотоксичности.

*Флавоноиды и SARS-CoV-2 в экспериментах *in vivo**

При попытках моделирования COVID-19 у животных исследователи столкнулись с двумя серьезными проблемами. Первая обусловлена необходимостью соблюдать повышенную безопасность при работе с SARS-CoV-2, что доступно далеко не в каждой лаборатории. Вторая проблема связана с выбором подходящих животных для моделирования адекватного заболевания. Болезнь, близкую к COVID-19, сегодня удается воспроизвести лишь у некоторых видов обезьян и хомяков. Так, используя модель COVID-подобного заболевания у карликовых хомяков Роборовского (*Phodopus roborovskii*), уже на 4 сутки после заражения удалось значительно облегчить симптомы легочного повреждения при применении комбинации, включавшей кверцетин и ингибитор тирозинкиназ дазатиниб. Все 5 животных, получавших такое лечение, выжили, не проявляя явных признаков заболевания и умеренно теряя в весе. В то же

время 3 из 5 хомяков на фоне плацебо уже в этот ранний период заболевания были подвергнуты эвтаназии из-за критического состояния [102]. Другие же грызуны не восприимчивы к этому заболеванию. Правда, удалось вывести трансгенных мышей, в клетки которых внедрили ген человеческого рецептора ACE2. Полученная животная модель позволяет исследовать действие уже существовавших препаратов, как и вновь разрабатываемых, а также вакцин. Такие трансгенные мыши (hACE2) легко заражаются SARS-CoV-2 при интраназальном введении. В результате у животных развивается заболевание, напоминающее COVID-19: с воспалительным процессом в легких вплоть до цитокинового шторма [103]. Это важное подспорье в поиске вакцин и препаратов для лечения COVID-19. J. Song и соавт. [104] проводили эксперимент на hACE2-трансгенных мышях. Животных, инфицированных интраназально SARS-CoV-2, разделяли на две группы: контрольной вводили 0.5%-ный раствор NaCl, подопытной давали флавоноид байкалеин в виде суспензии в дозе 200 мг/кг в течение 5 сут (первое введение – через 1 ч после заражения). Через 3 и 5 сут определяли вирусную нагрузку в легочной ткани. Оказалось, что байкалеин существенно снижал вирусную нагрузку и значительно уменьшал инфильтрацию легочной ткани воспалительными клетками по сравнению с мышами контрольной группы; причем эти животные к окончанию периода наблюдения намного меньше теряли в весе, чем контрольные. S. Lee и др. [102] трансгенным мышам K18-hACE2, зараженным SARS-CoV-2, перорально вводили флавоноид фисетин или комбинацию кверцетина с дазатинибом, что значительно смягчало легочную патологию в этой группе животных по сравнению с нелечеными.

Второе направление экспериментов *in vivo* – использование вышеназванных суррогатных вирусов на основе HCoV-OC43, вызывающих у мышей заболевание, подобное COVID-19. Самцов мышей линии C57BL/6 заражали HCoV-OC43 с помощью интраназальной инъекции вируса. После инфицирования животным давали с питьем EGCG в дозе 10 мг/кг или экстракт полифенолов зеленого чая, содержавшего более 60% этого катехина, в течение 2 недель. Результаты сканирующей электронной микроскопии показали, что тестируемые соединения значительно снижали число вирионов и вирусных белков в инфицированных клетках. Кроме того, проведенное лечение снижало уровень РНК коронавируса в клетках легочной ткани мышей [105].

Следует сказать, что, несмотря на пока немногочисленные исследования соединений растительного происхождения в качестве ингибиторов репликации вирусов семейства *Coronaviridae*, они открывают возможности для доклинических ис-

пытаний новых противовирусных препаратов в экспериментах *in vivo*.

Опыт применения флавоноидов при COVID-19 в клинике

В процессе распространения COVID-19 расширилась практика применения природных соединений для лечения и профилактики заболевания. Этому способствовали глубокие традиции народной медицины многих стран, а также исторически обусловленное весьма доброжелательное отношение людей к использованию растительных продуктов при самых различных болезнях [106–108]. Особенно большое внимание было уделено применению средств китайской традиционной медицины. Использование традиционных прописей позволило рекомендовать их широкий прием с ожидаемым благоприятным воздействием на различные звенья патогенеза COVID-19 [109–114]. Проведенный метаанализ показал, что применение средств китайской народной медицины на 55% снизило прогрессирование заболевания до тяжелых форм, а смертность пациентов, находившихся в критическом состоянии, – на 49% [115]. А такие флавоноиды, как кверцетин, кемпферол, лютеолин, байкалеин, нарингенин, стали важными компонентами китайской народной медицины, применяемыми для облегчения течения COVID-19 [8]. Подобный подход характерен и для индийской аюрведической и других видов традиционной народной медицины [116, 117].

Естественными и логичными выглядят попытки использовать флавоноиды для лечения и профилактики COVID-19. Полифенольные соединения, обладающие выраженной противовоспалительной, иммуномодулирующей, антиоксидантной активностью, угнетающие агрегацию тромбоцитов и процесс свертывания крови, имеют явный потенциал воздействия на ряд звеньев патогенеза инфекции SARS-CoV-2. В связи с этим нет ничего удивительного в том, что появились теоретические обоснования применения флавоноидов для лечения COVID-19. Они коснулись гесперидина, диосмина, лютеолина, EGCG, байкалеина, кемпферола [118–123]. Но большинство сведений относительно целесообразности и перспективности клинического использования флавоноидов, без сомнения, принадлежит кверцетину [124–126]. В 2020–2023 гг. в различных странах появился ряд обзоров, посвященных клиническому опыту применения кверцетина для лечения и профилактики COVID-19 [127–132]. И хотя общая выборка участников испытаний пока явно недостаточна для исчерпывающих заключений, кое-какие предварительные выводы и рекомендации уже назрели. И эти выводы в большинстве случаев позволяют рассматривать кверцетин как многообещающее

средство для адьювантной терапии COVID-19. Так, в обзоре M. Imran и соавт. [129] приведен анализ 15 клинических исследований, посвященных обсуждаемой проблеме, и перечислено более 50 патентов на композиции, включающие кверцетин, на 8 марта 2022 г. Правда, следует отметить, что далеко не по всем зарегистрированным испытаниям уже опубликованы клинические результаты. Сходная проблема возникла и перед авторами другого обзора, W. Rizky и соавт. [131], когда из 12 обнаруженных клинических исследований, посвященных изучению клинической эффективности кверцетина при COVID-19, исчерпывающие сведения были опубликованы лишь в трех работах.

В одном из первых рандомизированных клинических исследований [133] сравнивали эффект фитосомы с кверцетином (Quercetinum Phytosome®) в комплексе со стандартной терапией на протяжении 30 сут у 76 амбулаторных пациентов с ранними симптомами COVID-19, подтвержденного ПЦР-анализом. Контрольная группа включала такое же число пациентов, получавших перорально стандартную терапию в виде анальгетиков/жаропонижающих средств, стероидных препаратов и антибиотиков. Фитосомы с кверцетином были изготовлены с применением фосфолипидов подсолнечника для увеличения всасывания флавоноида из желудочно-кишечного тракта, что позволило повысить его биодоступность в 20 раз. Добавление кверцетина в суточной дозе 1000 мг к стандартному лечению дало хороший эффект, выразившийся в достоверном снижении частоты и продолжительности последующей госпитализации, числа пациентов, нуждавшихся в инвазивной кислородотерапии при развитии критического состояния с необходимостью помещения в отделение интенсивной терапии (ОИТ). В группе, получавшей кверцетин, ни один пациент не попал в ОИТ и не умер, тогда как в контрольной группе таких было 8 и 3 соответственно. Во втором рандомизированном открытом контролируемом исследовании этого же коллектива авторов 21 амбулаторный пациент с диагностированным COVID-19 получал по 1500 мг фитосомы с кверцетином (600 мг чистого кверцетина) в течение первой недели и по 1000 мг (400 мг чистого кверцетина) в течение второй. В результате у 16 пациентов к концу первой недели тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным (в контрольной группе – у 2), а у 12 все симптомы уменьшились (в контрольной группе – у 4). Через 2 недели у всех пациентов, получавших добавку кверцетина, был подтвержден отрицательный тест на SARS-CoV-2. Кроме того, в этой группе определили достоверное снижение содержания в сыворотке крови уровня таких лабораторных биомаркеров воспаления как лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок, ферритин и D-димер. Важным является и зафиксированное увеличение клиренса вируса по сравне-

нию с контрольной группой, что указывает на его более интенсивное удаление из организма.

Попутно отметим, что ускорение элиминации SARS-CoV-2 из организма натолкнуло на еще на одну возможную мишень патогенетической терапии [102]. Установлено, что SARS-CoV-2, как и другие вирусы, воздействуя на клетки-хозяина, вызывает их преждевременное старение (virus-induced senescence; VIS), которое сопровождается повышенной секрецией и накоплением ряда признаков, соответствующих сенолитических или геронтологических факторов. К ним относятся провоспалительные цитокины, компоненты внеклеточного матрикса и стимуляторы гиперкоагуляции [134], уровень которых существенно повышен в сыворотке больных COVID-19. Таким образом, VIS-клетки являются триггером цитокинового шторма при COVID-19, а лекарственные средства, препятствующие их секреции и накоплению (так называемые сенолитики), могут внести ощутимый вклад в борьбу с вирусной инфекцией, в том числе с коронавирусной. Мы полагаем, что следует со всей серьезностью отнестись к гипотезе S. Lee и соавт. [102]. В проведенном ими исследовании комбинация кверцетина с дозатинибом и флавоноид фисетин проявляли цитотоксичность в отношении клеток VIS и смягчали симптомы легочного повреждения, ассоциированного с COVID-19, у зараженных SARS-CoV-2 хомяков и трансгенных мышей.

Возвращаясь к клиническому применению кверцетина при COVID-19, отметим двухэтапное назначение этого флавоноида в виде добавки к стандартной терапии 100 пациентам с пневмонией на фоне COVID-19 средней тяжести [135]. В течение первых 10 дней наряду с базисным лечением больные получали внутривенно кверцетин/поливинилпирролидон (в первые 4 сут по 1000 мг, в следующие 6 сут по 500 мг кверцетина). Затем на протяжении 10 сут принимали таблетки, содержащие по 480 мг кверцетина в сочетании с пектином. Результаты лечения показали, что использование кверцетина способствовало улучшению газообмена и восстановлению функции легких на 2 сут раньше по сравнению с группой контроля, а также предотвращало прогрессирование COVID-ассоциированной коагулопатии, предупреждая резкое возрастание сывороточного уровня D-димера.

Обращает на себя внимание ряд клинических испытаний, в которых кверцетин давали в комбинации с другими лекарственными средствами. У 30 пациентов с тяжелой формой COVID-19 оценивали эффективность добавления кверцетина (по 1000 мг в течение 7 сут) к противовирусному препарату ремдесивиру (16 пациентов) или фавипиравиру (14 пациентов). Прием кверцетина способствовал более ранней выписке больных из стационара и в большей степени снижал в сыворотке

крови уровень биомаркеров воспалительного процесса [136]. Отметим также совместное использование кверцетина с рядом витаминов. Так, назначение 52 госпитализированным пациентам со среднетяжелой степенью COVID-19 1000 мг кверцетина, 1000 мг аскорбиновой кислоты и 100 мг бромелайна ежедневно на протяжении 10 сут в дополнение к стандартной терапии (гидроксихлорохин + фавипиравир) приводило к более быстрому восстановлению лабораторных показателей легочной функции [137]. Приведенные данные подтверждают гипотезу относительно благоприятного синергического эффекта кверцетина и витамина С при COVID-ассоциированной пневмонии. Наряду с известными полезными эффектами кверцетина аскорбиновая кислота также оказывает прямое вирулицидное действие, стимулирует функциональную активность лимфоцитов, увеличивает выработку интерферона- α , ослабляет воспаление, нормализует функцию эндотелия и митохондрий [127]. Что касается бромелайна, предполагают, что действие этого протеолитического фермента растительного происхождения реализуется через ингибирование экспрессии генов, кодирующих некоторые провоспалительные факторы. Недавно в опытах *in vitro* выявлена анти-SARS-CoV-2-активность бромелайна и обсуждается его потенциальная терапевтическая эффективность при COVID-19 [138, 139].

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании 25 амбулаторных пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 на протяжении 14 сут принимали наряду со стандартным лечением капсулы, содержавшие по 260 мг кверцетина, 168 мг растительного полифенола куркумина и 360 МЕ холекальциферола. Пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение [140]. Уже к концу первой недели у больных, получавших кверцетин, ПЦР-тест на вирусную РНК был отрицательным у 15 пациентов, а в контрольной группе лишь у 5. Острые симптомы, ассоциированные с COVID-19, также исчезали быстрее в опытной группе (у 15 против 10). В большей степени у пациентов, принимавших добавку с кверцетином, в сыворотке крови уровень С-реактивного белка снижался быстрее, чем в контрольной: с 34 до 11 мг/дл vs с 36 до 22 мг/дл. Еще в одном исследовании [141] был использован тот же методический подход: тестируемая группа пациентов с начальной стадией COVID-19 получала капсулы, содержавшие лишь кверцетин и куркумин. Уже после 7 дней лечения у большинства пациентов экспериментальной группы (18 из 25) результат ПЦР-теста был отрицательным (в контрольной группе у 6 из 25); острые симптомы COVID-19 разрешались к концу первой недели у 10 (40%) пациентов опытной группы и лишь у 4 (16%) из контрольной.

Наличие витамина D в составе препарата, исследованного в работе А. Khan и др. [140], можно объяснить известным противовирусным и противовоспалительным действием кальциферолов. Эти эффекты могут быть обусловлены недавно выявленной способностью витамина D индуцировать кателицидины и дефензины – антимикробные пептиды, важные для функционирования иммунной системы. Возможно, они напрямую или опосредованно супрессируют репликацию SARS-CoV-2 и ослабляют действие провоспалительных цитокинов. Кроме того, следует иметь в виду, что дефицит витамина D служит фактором риска легочных заболеваний вплоть до развития ОРДС [142].

Что касается куркумина, в ряде экспериментальных и клинических исследований установлена противовирусная, противовоспалительная, антиоксидантная, антибактериальная, сахаропонижающая, противоопухолевая активность этого полифенольного соединения. Доказана терапевтическая эффективность куркумина при различных легочных заболеваниях. Все это позволяет рассматривать куркумин как потенциальный терапевтический препарат при COVID-19 [141, 143]

Другим важным направлением в условиях пандемии COVID-19, по-видимому, является использование кверцетина в моноварианте или в комбинации с другими средствами для профилактики заболевания. Так, 60 не инфицированных SARS-CoV-2 лиц в течение 3 мес принимали ежедневно по 2 фитосомы (250 мг кверцетина/фитосома), а контрольная группа принимала плацебо [144]. Каждые 3 недели участники исследования проходили экспресс-диагностику на SARS-CoV-2. За время наблюдения COVID-19 был зарегистрирован у одного пациента из тестируемой группы и у четырех из группы контроля. Анализ показал, что фактор защиты от заражения COVID-19 в тестируемой группе оказался на 14% выше, чем в контрольной [145]. Наконец, в ходе 20-недельного испытания 53 человека тестируемой группы получали ежедневно многокомпонентный безрецептурный состав, включавший 25 мг цинка, 10 капель жидкого экстракта хинного дерева, 400 мг кверцетина, 1000 мг витамина С, 1000 IU витамина D3, 400 IU витамина Е и 500 мг L-лизина. 60 человек составили группу контроля [146]. Выявлены существенные различия между группами. В тестируемой группе появление гриппоподобных симптомов было зафиксировано менее чем у 4% лиц, ни у одного из которых не было положительного теста на SARS-CoV-2. В контрольной же группе у 20% появились симптомы, похожие на грипп, 3/4 из которых (15% от общего числа участников контрольной группы) были COVID-положительными. Отметим, что в этом исследовании кверцетин был использован в качестве ионофора цинка. Известны иммуномодулирующие эффекты

соединений цинка. Они опосредуют ряд иммунных реакций, включая функциональную активность НК-клеток, нейтрофилов, макрофагов, клеток реснитчатого эпителия легких. При использовании препаратов цинка стремятся достичь высокого внутриклеточного содержания этого двухвалентного металла, не превышая существенно его сывороточной концентрации [147, 148]. Действуя в качестве ионофора цинка, кверцетин облегчает его проникновение в клетку, что и способствует подавлению вирусной репликации [146, 149].

Относительно витамина Е известна его способность активировать иммунную систему, модулируя функцию Т-клеток, макрофагов и НК-клеток [150]. Вероятно, оптимизирует функцию иммунной системы и добавленный в состав комбинированного препарата L-лизин [151].

Исходя из изложенных результатов клинических исследований и учитывая недостатки в виде небольшой выборки, нарушений рандомизации, иногда отсутствия групп сравнения, нехватки лабораторных исследований, неоднозначной трактовки полученных результатов, приведенные данные необходимо подвергнуть доскональному анализу и осмыслению и на этой платформе разработать стратегию дальнейших исследований флавоноидов как перспективных препаратов для профилактики и лечения COVID-19.

Флавоноиды как объект молекулярного моделирования при COVID-19

После неконтролируемого распространения пандемии COVID-19 поиск препаратов, способных повлиять на развитие вирусной инфекции, приобрел первостепенное значение. В этой ситуации особо следует отметить виртуальный скрининг. В ходе использования этого метода за сравнительно короткий промежуток времени удалось проанализировать огромное число полифенольных соединений растительного происхождения, в том числе флавоноидов, предположительно способных проявить положительный эффект в отношении ряда структурных и неструктурных компонентов SARS-CoV-2. Процедура виртуального скрининга с помощью молекулярного докинга позволяет оценить степень комплементарности молекулярной структуры исследуемых флавоноидов как лигандов в соответствующей полости молекулярной мишени, роль которой играют белки SARS-CoV-2 [152]. Аффинность связывания лиганда и его эффективность прогнозируют по шкале докинга. Лиганды, имеющие показатель энергии связи менее –6.5 ккал/моль, рассматривают как наиболее перспективные агенты для ингибирования SARS-CoV-2 [153]. В то же время исследователи отдают отчет в том, что результаты молекулярного моделирования носят предварительный характер, не

застрахованы от ошибок и нуждаются в экспериментальном подтверждении как *in vitro*, так и *in vivo*, прежде чем будут рекомендованы к клиническим испытаниям.

Во второй части обзора мы представим данные, касающиеся молекулярного докинга флавоноидов с белками SARS-CoV-2. В качестве вирусных мишеней рассмотрим ферменты 3CL^{pro} (M^{pro}), PL^{pro} и RdRp, а также S-белок. Кроме того, лиганды могут быть нацелены и на клеточные факторы, вовлеченные в цикл репликации SARS-CoV-2: например, ACE2 и TMPRSS2, которые участвуют в процессе проникновения вируса в клетку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карева Е.Н., Булгакова В.А., Сереброва С.Ю., Пшеничная Н.Ю., Олейникова О.М., Поромов А.А., Волчкова Е.В., Фисенко В.П. Пандемия COVID-19: особенности механизма действия лекарственных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2021, 84(3), 28–40. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-28-40>
2. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2017, 5(4), 5–13. <https://doi.org/10.17816/RCF1545-13>
3. Зверев Я.Ф. Антитромбоцитарная активность флавоноидов. *Вопросы питания*, 2017, 86(6), 6–20. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00001>
4. Зверев Я.Ф. Антитромботическая активность флавоноидов. *Растительные ресурсы*, 2018, 54(2), 171–189.
5. Кунакова Р.В., Зайнуллин Р.А. Природные соединения растительного происхождения в борьбе с коронавирусом. *Вестник Академии наук Республики Башкортостан*, 2020, 35(2), 87–92. <https://doi.org/10.24411/1728-5283-2020-10210>
6. Андреев С., Шершакова Н., Кожихова К., Шатилов А., Тимофеева А., Турецкий Е., Хаитов М. Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19. *Российский аллергологический журнал*, 2020, 17(2), 18–32. <https://doi.org/10.36691/RJA1362>
7. Gour A., Manhas D., Bag S., Gorain B., Nandi U. Flavonoids as potential phytotherapeutics to combat cytokine storm in SARS-CoV-2. *Phytother. Res.*, 2021, 35(8), 4258–4283. <https://doi.org/10.1002/ptr.7092>
8. Liskova A., Samec M., Koklesova L., Samuel S.M., Zhai K., Al-Ishad R.K., Abotaleb M., Nosal V., Kajo K., Ashrafizadeh M., Zarrabi A., Brockmueller A., Shakibaei M., Sabaka P., Mozos I., Ullrich D., Prosecky R., La Rocca G., Caprnda M., Büsselberg D., Rodrigo L., Kruzliak P., Kubatka P. Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, 138, 111430. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111430>
9. Palit P., Mukhopadhyay A., Chattopadhyay D. Phytopharmacological perspective of Silymarin: a potential prophylactic or therapeutic agent for COVID-19,

- based on its promising immunomodulatory, anti-coagulant and anti-viral property. *Phytother. Res.*, 2021, 35(8), 4246–4257.
<https://doi.org/10.1002/ptr.7084>
10. Saied E.M., El-Maradny Y.A., Osman A.A., Darwish A.M.G., Nahas H.H.A., Niedbala G., Piekutowska M., Abdel-Rahman M., Balbool B.A., Abdel-Azeem A.M. A comprehensive review about the molecular structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): insights into natural products against COVID-19. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11), 1759.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111759>
 11. Badshah S.L., Faisal S., Muhammad A., Poulson B.G., Enwas A.H., Jaremko M. Antiviral activities of flavonoids. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, 140, 111596.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111596>
 12. Ghidoli M., Colombo F., Sangiorgio S., Landoni M., Giupponi L., Nielsen E., Pilu R. Food containing bioactive flavonoids and other phenolic or sulfur phytochemicals with antiviral effect: can we design a promising diet against COVID-19? *Front. Nutr.*, 2021, 8, 661331.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.661331>
 13. Kaul R., Paul P., Kumar S., Büsselberg D., Dwivedi V.D., Chaari A. Promising antiviral activities of natural flavonoids against SARS-CoV-2 targets: systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(20), 11069.
<https://doi.org/10.3390/ijms222011069>
 14. Mhatre S., Srivastava T., Naik S., Patravale V. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: a review. *Phyto-medicine*, 2021, 85, 153286.
<https://doi.org/10.1016/j.phytomed.2020.153286>
 15. Tabari M.A.K., Iranpanah A., Bahramsoltani R., Rahimi R. Flavonoids as promising antiviral agents against SARS-CoV-2 infection: a mechanistic review. *Molecules*, 2021, 26(13), 3900.
<https://doi.org/10.3390/molecules26133900>
 16. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schraeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herller G., Wu N.-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cells*, 2020, 181, 271–280.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S. Multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol. Cell.*, 2020, 78(4), 779–784.e.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
 18. Сноптницкий М.В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций. *Вестник войск РХБ защиты*. 2020, 4(1), 32–65.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65>
 19. Godinho P.I.C., Soengas R.G., Silva V.L.M. Therapeutic potential of glycosyl flavonoids as anti-coronaviral agents. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6), 546.
<https://doi.org/10.3390/ph14060546>
 20. Mouffouk C., Mouffouk S., Mouffouk S., Hambaba L., Haba H. Flavonols as potential antiviral drugs targeting SARS-CoV-2 proteases (3CL^{pro} and PL^{pro}), spike protein, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) and angiotensin-converting enzyme II receptor (ACE2). *Eur. J. Pharmacol.*, 2021, 891, 173759.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173759>
 21. Russo M., Moccia S., Spagnuolo C., Tedesco I., Russo G.L. Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chem. Biol. Interact.*, 2020, 328, 109211.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109211>
 22. Hikmet F., Méar L., Edvinsson Å., Micke P., Uhlén M., Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol. Syst. Biol.*, 2020, 16(7), e9610.
<https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
 23. Lanza K., Perez L.G., Costa L.B., Cordeiro T.M., Palmeira V.A., Ribeiro V.T., Silva A.C.S.E. Covid-19: the rennin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin. Sci. (Lond)*, 2020, 134(11), 1259–11264.
<https://doi.org/10.1042/CS20200492>
 24. Cantero-Navarro E., Fernández-Fernández B., Ramos A.M., Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R.R., Sánchez-Niño M.D., Sanz A.B., Ruiz-Ortega M., Ortiz A. Renin-angiotensin system and inflammation update. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2021, 529, 111254.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111254>
 25. Chen R., Wang K., Yu J., Howard D., French L., Chen Z., Wen C., Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front. Neurol.*, 2021, 11, 573095.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095>
 26. Vajapey R., Rini D., Waltson J., Abadir P. The impact of age-related dysregulation of the angiotensin system on mitochondrial redox balance. *Front. Physiol.*, 2014, 5, 439.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00439>
 27. Muchtaridi M., Fauzi M., Ikram N.K.K., Gazzali A.M., Wahab H.A. Natural flavonoids as potential angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors for anti-SARS-CoV-2. *Molecules*, 2020, 25(17), 3980.
<https://doi.org/10.3390/molecules25173980>
 28. Cárdenas-Rodríguez N., Bandala C., Vanoye-Carlo A., Ignacio-Mejía I., Gómez-Manzo S., Hernández-Cruz E.Y., Pedraza-Chaverri J., Carmona-Aparicio L., Hernández-Ochoa B. Use of antioxidants for the neuro-therapeutic management of COVID-19. *Antioxidants*, 2021, 10, 971.
<https://doi.org/10.3390/antiox10060971>
 29. Horne J.L., Vohl M.-C. Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, ACE 2, and SARS-CoV illness severity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2020, 318(5), E830–E833.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00150.2020>
 30. Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. *Cytokine*, 2020, 133, 155151.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151>
 31. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, 20(6), 363–374.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
 32. Abssi Z., Higazi A.A.R., Kinaneh S., Armaly Z., Skorecki K., Heyman S.N. ACE 2, COVID-19 infection, inflammation, and coagulopathy: missing pieces in the puzzle. *Front. Physiol.*, 2020, 11, 574753.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.574753>
 33. Behl T., Kaur I., Bungau S., Kumar A., Uddin M.S., Kumar C., Pal G., Sahil, Shrivastava K., Zengin G., Arora S. The dual impact of ACE2 in COVID-19 and

- ironical actions in geriatrics and pediatrics with possible therapeutic solutions. *Life Sci.*, 2020, 257, 118075. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118075>
34. Костюк С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л., Анисько Л.А., Полуян О.С. Цитокиновый шторм при COVID-19. *Медицинские обзоры: клиническая практика и здоровье*, 2021, 1, 41–52.
 35. Roshanravan N., Seif F., Ostadrahimi A., Pouraghaei M., Ghaffari S. Targeting cytokine storm to manage patients with COVID-19: a mini-review. *Arch. Med. Res.*, 2020, 51(7), 608–612. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.012>
 36. Ratajczak M.Z., Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*, 2020, 34(7), 1726–1729. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0887-9>
 37. Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Асауленко З.П., Богданов А.Н., Вологжанин Д.А., Гарбузов Е.Ю., Готов О.С., Камилова Т.А., Клиценко О.А., Минаева Е.М., Мосенко С.В., Хоботников Д.Н., Щербак С.Г. Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (ретроспективное клиническое исследование). *Клиническая практика*, 2021, 12(1), 5–15. <https://doi.org/10.17816/clinpract63552>
 38. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и “цитокиновый шторм”. Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 2020, 9(4), 13–25. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>
 39. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines of COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, 54, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>
 40. Mendonca P., Soliman K.F.A. Flavonoids activation of the transcription factor Nrf 2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity. *Antioxidants*, 2020, 9(8), 659. <https://doi.org/10.3390/antiox9080659>
 41. Silva-Palacios A., Ostogla-Chavarria M., Zazueta C., Konigsberg M. Nrf 2: molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Res. Rev.*, 2018, 47, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.06.003>
 42. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалицева Н.В., Меньщикова Е.Б. Лабиринты регуляции Nrf2. *Биохимия*, 2017, 82(5), 749–759.
 43. Hong F., Sekhar K.R., Freeman M.L., Liebler D.C. Specific patterns of electrophile adduction trigger Keap1 ubiquitination and Nrf2 activation. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280(36), 31768–31775. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503346200>
 44. Kobayashi A., Kang M-I., Watai Y., Tong K.I., Shibata T., Uchida K., Yamamoto M. Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol. Cell. Biol.*, 2006, 26(1), 221–229. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.1.221-229.2006>
 45. Battino M., Giampieri F., Pistollato F., Suredda A. de Oliveira M.R., Pittà V., Fallarion F., Nabavi S.F., Atanasov A.G., Nabavi S.M. Nrf 2 as a regulator of innate immunity: a molecular Swiss army knife! *Biotechnol. Adv.*, 2018, 36(2), 358–370. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.012>
 46. Zucker S.N., Fink E.E., Bagati A., Mannava S., Bianchi-Smiraglia A., Bogner P.N., Wawrzyniak J.A., Foley C., Leonova K.I., Grimm M.J., Moparthy K., Ionov Y., Wang J., Liu S., Sexton S., Kandel E.S., Bakin A.V., Zhang Y., Kaminski N., Segal B.H., Nikiforov M.A. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf 9. *Mol. Cell.*, 2014, 53(6), 916–928. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.01.033>
 47. Chhunchha B., Kubo E., Singh D.P. Sulforaphane-induced Klf/Prdx6 axis acts as a molecular switch to control redox signaling and determines fate of cells. *Cells*, 2019, 8(10), 1159. <https://doi.org/10.3390/cells8101159>
 48. Lee C. Therapeutic modulation of virus-induced oxidative stress via the Nrf2-dependent antioxidative pathway. *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 2018, 2018, 6208067. <https://doi.org/10.1155/2018/6208067>
 49. McCord J.M., Hybertson B.M., Cota-Gomez A., Geraci K.P., Gao B. Nrf 2 activator PB125[®] as a potential therapeutic agent against COVID-19. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(6), 518. <https://doi.org/10.3390/antiox9060518>
 50. Mills E.L., Ryan D.G., Prag H.A., Dikovskaya D., Menon D., Zaslona Z., Jedrychowski M.P., Costa A.S.H., Higgins M., Hams E., Szpyt J., Runtsch M.C., King M.S., McGouran J.F., Fischer R., Kessler B.M., McGettack A.F., Hughes M.M., Carroll R.G., Booty L.M., Knatko E.V., Meakin P.J., Ashford M.L.J., Modis L.K., Brunori G., Sévin D.C., Fallon P.G., Caldwell S.T., Kunji E.R.S., Chouchani E.T., Frezza C., Dinkova-Kostova A.T., Hartley R.C., Murphy M.P., O'Neill L.A. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf 2 via alkylation of KEAP 1. *Nature*, 2018, 556(7699), 113–117. <https://doi.org/10.1038/nature25986>
 51. Olagnier D., Farahani E., Thyrted J., Blay-Cadanet J., Herengt A., Idorn M., Hait A., Hernaez B., Knudsen A., Iversen M.B., Schilling M., Jørgensen S.E., Thomsen M., Reinert L.S., Lappe M., Hoang H-D., Gilchrist V.H., Hansen A.L., Ottosen R., Nielsen C.G., Møller C., van der Horst D., Peri S., Balachandran S., Huang J., Jakobsen M., Svenningsen E.B., Poulsen T.B., Bartsch L., Thielke A.L., Luo Y., Alain T., Rehwinkel J., Alcami A., Hiscott J., Mogensen T.H., Paludan S.R., Holm C.K. SARS-CoV-2-mediated suppression of NRF2- signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1), 4938. doi: 10.38/s41467-020-18764-3
 52. Зайковская А.В., Гладышева А.В., Карташов М.Ю., Таранов О.С., Овчинникова А.С., Шиповалов А.В., Пьянков О.В. Изучение в условиях *in vitro* биологических свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к различным генетическим вариантам. *Проблемы особо опасных инфекций*, 2022, 1, 94–100. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-94-100>
 53. Olaru A., Bala C., Jaffrezic-Renault N., Aboul-Enen H.Y. Surface plasmon resonance (SPR) biosensors in pharmaceutical analysis. *Crit. Rev. Anal.*

- Chem.*, 2015, 45(2), 97–105.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2014.881250>
54. Brown A.S., Ackerley D.F., Calcott M.J. High-throughput screening for inhibitors of the SARS-CoV-2 protease using a FRET-biosensor. *Molecules*, 2020, 25(20), 4666. <https://doi.org/10.3390/molecules25204666>
 55. Liu L., He F., Yu Y., Wang Y. Application of FRET biosensors in mechanobiology and mechanopharmacological screening. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, 8, 595497. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.595497>
 56. Yan K., Rawle D.J., Le T.T., Suhrbier A. Simple rapid *in vitro* screening method for SARS-CoV-2 anti-virals that identifies potential cytotoxicity-associated false positives. *Virology*, 2021, 18(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01587-z>
 57. Bhayani J.A., Ballicora M.A. Determination of dissociation constants of protein ligands by thermal shift. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022, 590, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.12.041>
 58. Verma S., Pandey A.K. Factual insights of the allosteric inhibition mechanism of SARS-CoV-2 main protease by quercetin: an *in silico* analysis. *3. Biotech.*, 2021, 11(2), 67. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02630-6>
 59. Abian O., Ortega-Alarcon D., Jimenez-Alesanco A., Ceballos-Laita L., Vega S., Reybern H.T., Rizzuti B., Velazquez-Campoy A. Structural stability of SARS-CoV-2 3CL^{PRO} and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, 164, 1693–1703. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.235>
 60. Nguyen T.T.H., Jung J.-H., Kim M.-K., Lim S., Choi J.-M., Chung B., Kim D.-W., Kim D. The inhibitory effects of plant derivate polyphenols on the main protease of SARS coronavirus 2 and their structure-activity relationship. *Molecules*, 2021, 26(7), 1924. <https://doi.org/10.3390/molecules26071924>
 61. Rizzuti B., Grande F., Conforti F., Jimenez-Alesanco A., Ceballos-Laita L., Ortega-Alarcon D., Vega S., Reybern H.T., Abian O., Velazquez-Campoy A. Rutin is a low micromolar inhibitor of SARS-CoV-2 main protease 3CL^{PRO}: implications for drug design of quercetin analogs. *Biomedicine*, 2021, 9(4), 375. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9040375>
 62. Zhu Y., Scholle F., Kisthardt S.C., Xie D.-Y. Flavonoids and dihydroflavonols inhibit the main protease activity of SARS-CoV-2 and the replication of human coronavirus 229E. *Virology*, 2022, 571, 21–33. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2022.04.005>
 63. Kato Y., Higashiyama A., Takaoka E., Nishikawa M., Ikushiro S. Food phytochemicals, epigallocatechin gallate and myricetin, covalently bind to the active site of the coronavirus main protease *in vitro*. *Adv. Redox Res.*, 2021, 3, 100021. <https://doi.org/10.1016/j.arres.2021.100021>
 64. Xiao T., Cui M., Zheng C., Wang M., Sun R., Gao D., Bao J., Ren S., Yang B., Lin J., Li X., Li D., Yang C., Zhou H. Myricetin inhibits SARS-CoV-2 viral replication by targeting M^{PRO} and ameliorates pulmonary inflammation. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12, 669642. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.669642>
 65. Su H., Yao S., Zhao W., Zhang Y., Liu J., Shao Q., Wang Q., Li M., Xie H., Shang W., Ke C., Feng L., Jiang X., Shen J., Xiao G., Jiang H., Zhang L., Ye Y., Xu Y. Identification of pyrogallol as a warhead in design of covalent inhibitors for the SARS-CoV-2 3CL protease. *Nat. Commun.*, 2021, 12(1), 3623. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23751-3>
 66. Khan A., Heng W., Wang Y., Qiu J., Wei X., Peng S., Saleem S., Khan M., Ali S.S., Wei D.-Q. *In silico* and *in vitro* evaluation of kaempferol as a potential inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease (3CL^{PRO}). *Phytother. Res.*, 2021, 35(6), 2841–2845. <https://doi.org/10.1002/ptr.6998>
 67. Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2020, 35(1), 145–151. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480>
 68. Bahun M., Jukić M., Oblak D., Kranjc L., Bajc G., Butala M., Božarčar K., Bratkovič T., Podlipnik Č., Ulrich N. Inhibition of the SARS-CoV-2 3CL^{PRO} main protease by plant polyphenols. *Food Chem.*, 2022, 373(B), 131594. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131594>
 69. Zandi K., Musall K., Oo A., Cao D., Liang B., Hassan-darvish P., Lan S., Slack R.L., Kirby K.A., Bassit L., Amblard F., Kim B., AbuBakar S., Sarafianos S.G., Schnazi R.F. Baicalein and baicalin inhibit SARS-CoV-2 RNA-dependent-RNA polymerase. *Microorganisms*, 2021, 9(5), 893. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050893>
 70. Liu H., Ye F., Sun Q., Liang H., Li C., Li S., Liu R., Huang B., Tan W., Lai L. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease *in vitro*. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2021, 36(1), 497–503. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1873977>
 71. Su H., Yao S., Zhao W., Li M., Liu J., Shang W., Xie H., Ke C., Gao M., Yu K., Liu H., Shen J., Tang W., Zhang L., Zuo J., Jiang H., Bai F., Wu Y., Ye Y., Xu Y. Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease *in vitro*. *bioRxiv*, 2020.04.13.038687. <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.038687>
 72. Su H.-X., Yao S., Zhao W.-F., Li M.-J., Liu J., Shang W.-J., Xie H., Ke C.-Q., Hu H.-C., Gao M.-N., Yu K.-Q., Liu H., Shen J.-S., Tang W., Zhang L.-K., Xiao G.-F., Ni L., Wang D.-W., Zuo J.-P., Jiang H.-L., Bai F., Wu Y., Ye Y., Xu Y.-C. Anti-SARS-CoV-2 activates *in vitro* of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2020, 41(9), 1167-1177. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0483-6>
 73. Jo S., Kim S., Kim D.Y., Kim M.-S., Shin D.H. Flavonoids with inhibitory activity against SARS-CoV-2 3CL^{PRO}. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2020, 35(1), 1539–1544. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1801672>
 74. Clementi N., Scagnolari C., D'Amori A., Palombi F., Criscuolo E., Frasca F., Pierangeli A., Mancini N., Antonelli G., Clementi M., Carpaneto A., Filippini A. Narangenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Pharmacol. Res.*, 2021, 163, 105255. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105255>
 75. Marchant J.S., Patel S. Two-pore channels at the intersection of endolysosomal membrane traffic. *Biochem. Soc. Trans.*, 2015, 43, 434–441. <https://doi.org/10.1042/BST20140303>
 76. Sakurai Y., Kolokoltsov A.A., Chen C.-C., Tidwell M.W., Bauta W.E., Klugbauer N., Grimm C., Wahl-Schott C.,

- Biel M., Davey R.A.* Ebola virus. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment. *Science*, 2015, 347, 995–998. <https://doi.org/10.1126/science.1258758>
77. *Grimm C., Chen C.-C., Wahl-Schott C., Biel M.* Two-pore channels: catalyzers of endolysosomal transport and function. *Front. Pharmacol.*, 2017, 8, 45. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00045>
78. *Pafumi I., Festa M., Papacci F., Lagostena L., Giunta C., Gutta V., Cornara L., Favia A., Palombi F., Gambale F., Filippini A., Carpaneto A.* Naringenin impairs two-pore channel 2 activity and inhibits VEGF-induced angiogenesis. *Sci. Rep.*, 2017, 7, 5121. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04974-1>
79. *Agrawal P.K., Agrawal C., Blunden G.* Pharmacological significance of hesperidin and hesperetin, two citrus flavonoids, as promising antiviral compounds for prophylaxis against and combating COVID-19. *Nat. Prod. Commun.*, 2021, 16(10), 1–15. <https://doi.org/10.1177/1934578X211042540>
80. *Agrawal P.K., Agrawal C., Blunden G.* Naringenin as a possible candidate against SARS-CoV-2 infection and the pathogenesis of COVID-19. *Nat. Prod. Commun.*, 2021, 16(12), 1–16. <https://doi.org/10.1177/1934578X211066723>
81. *Du A., Zheng R., Disoma C., Li S., Chen Z., Li S., Liu P., Zhou Y., Shen Y., Liu S., Zhang Y., Dong Z., Yang Q., Alsaadawe M., Razzaq A., Peng Y., Chen X., Hu L., Peng J., Zhang Q., Jiang T., Mo L., Li S., Xia Z.* Epigallocatechin-3-gallate, an active ingredient of traditional Chinese medicines, inhibits the 3CL^{pro} activity of SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, 176, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.01>
82. *Chiou W.-C., Chen J.-C., Chen Y.-T., Yang J.-M., Hwang L.-H., Lyu Y.-S., Yang H.-Y., Huang C.* The inhibitory effects of PGG and EGCG against the SARS-CoV-2 3C-like protease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022, 591, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.12.106>
83. *Jang M., Park Y.-i., Cha Y.-E., Park P., Namkoong S., Lee J.I., Park J.* The polyphenols EGCG and theaflavin inhibit the activity of SARS-CoV-2 3CL-protease *in vitro*. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2020, 2020, 5630838. <https://doi.org/10.1155/2020/5630838>
84. *Jang M., Park R., Park Y.-i., Cha Y.-E., Yamamoto A., Lee J.I., Park J.* EGCG, a green tea polyphenol, inhibits human coronavirus replication *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, 547(4), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.02.016>
85. *Henss L., Auste A., Schiirmann C., Schmidt C., von Rhein C., Mühlebach M.D., Schnierle B.S.* The green tea catechin epigallocatechin gallate inhibits SARS-CoV-2 infection. *J. Gen. Virol.*, 2021, 102(4), 001574. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001574>
86. *Pitsillou E., Liang J., Ververi K., Hung A., Karagiannis T.C.* Interaction of small molecules with the SARS-CoV-2 pain-like protease: *in silico* studies and *in vitro* validation of protease activity inhibition using an enzymatic inhibition assay. *J. Mol. Graph. Model.*, 2021, 104, 107851. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2021.107851>
87. *Montone C.M., Aita S.A., Arnoldi A., Capriotti A.L., Cavaliere C., Cerrato A., Lammi C., Provesana S., Ragnaldi G., Laganà A.* Characterization of the trans-epithelial transport of green tea (*C. sinensis*) catechin extracts with *in vitro* inhibitory effect against the SARS-CoV-2 papain-like protease activity. *Molecules*, 2021, 26(21), 6744. <https://doi.org/10.3390/molecules26216744>
88. *Lin C., Tsai F.-J., Hsu Y.-M., Ho T.-J., Wang G.-K., Chiu Y.-J., Ha H.-A., Yang J.-S.* Study of baicalin toward COVID-19 treatment: *in silico* target analysis and *in vitro* inhibitory effects on SARS-CoV-2 proteases. *Biomed. Hub.*, 2021, 6(3), 122–137. <https://doi.org/10.1159/000519564>
89. *Park J.-Y., Yuk H.J., Ryu H.W., Lim S.H., Kim K.S., Park K.H., Ryu Y.B., Lee W.S.* Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2017, 32(1), 504–512. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1265519>
90. *Cho J.K., Curtis-Long M.J., Lee K.H., Kim D.W., Ryu H.W., Yuk H.J., Park K.H.* Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*. *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21(11), 3051–3057. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.03.027>
91. *Solnier J., Fladerer J.-P.* Flavonoids: a complementary approach to conventional therapy of COVID-19? *Phytochem. Rev.*, 2021, 20(4), 773–795. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09720-6>
92. *Munafó F., Donati E., Brindani N., Ottonello G., Armirotti A., De Vivo M.* Quercetin and luteolin are single-digit micromolar inhibitors of the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Sci. Rep.*, 2022, 12(1), 10571. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14664-2>
93. *Hamdy R., Mostafa A., Abo Shama N.M., Soliman S.S.M., Fayed B.* Comparative evaluation of flavonoids reveals the superiority and promising inhibition activity of silibinin against SARS-CoV-2. *Phytother. Res.*, 2022, 36(7), 2921–2939. <https://doi.org/10.1002/ptr.7486>
94. *Zhan Y., Ta W., Tang W., Hua R., Wang J., Wang C., Lu W.* Potential antiviral activity of isorhamnetin against SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus *in vitro*. *Drug Dev. Res.*, 2021, 82(8), 1124–1130. <https://doi.org/10.1002/ddr.21815>
95. *Рудометова Н.Б., Щербakov Д.Н., Карпенко Л.И.* Получение и характеристика псевдовирuсов SARS-CoV-2. *Медицинский академический журнал*, 2022, 22(2), 249–253. <https://doi.org/10.17816/MAJ108600>
96. *Crawford K.H.D., Eguia R., Dingens A.S., Loes A.N., Malone K.D., Wolf C.R., Chu H.Y., Tortorici M.A., Velesler D., Murphy M., Pettie D., King N.P., Balazs A.B., Bloom J.D.* Particles with SARS-CoV-2 spike protein for neutralization assays. *Viruses*, 2020, 12(5), 513. <https://doi.org/10.3390/v12050513>
97. *Liu X., Raghuvanshi R., Ceylan F.D., Bolling B.W.* Quercetin and its metabolites inhibit recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) activity. *J. Agric. Food Chem.*, 2020, 68(47), 13982–13989. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05064>
98. *Gao J., Ding Y., Wang Y., Liang P., Zhang L., Liu R.* Oroxylin A is a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-spiked pseudotyped virus blocker obtained from *Radix Scutellariae* using angiotensin-con-

- verting enzyme II/cell membrane chromatography. *Phytother. Res.*, 2021, 35, 3194–3204. <https://doi.org/10.1002/ptr.7030>
99. Güler H.I., Şal F.A.Y., Can Z., Kara Y., Yildiz O., Beldiz A.O., Çanakçı S., Kolaylı S. Targeting CoV-2 spike RBD and ACE-2 interaction with flavonoids of *Anatolian propolis* by *in silico* and *in vitro* studies in terms of possible COVID-19 therapeutics. *Turk. J. Biol.*, 2021, 45(4), 530–548. <https://doi.org/10.3906/biy-2104-5>
 100. Biagioli M., Marchiano S., Roselli R., Giorgio C.D., Bellini R., Bordoni M., Gidari A., Sabbatini S., Francischi D., Fiorillo B., Catalanotti B., Distrutti E., Carino A., Zampella A., Costantino G., Fiorucci S. Discovery of a AHR pelargonidin agonist that counter-regulates Ace2 expression and attenuates ACE2-SARS-CoV-2 interaction. *Biochem. Pharmacol.*, 2021, 188, 114564. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114564>
 101. Крылова Н.В., Федорев С.А., Иунихина О.В., Муценко Н.П., Потт А.Б., Персиянова Е.В., Тарбева Д.В., Щелканов М.Ю. Средство, обладающее противовирусным действием в отношении коронавируса SARS-CoV-2. Патент RU2788762C1, Публ. 24.01.2023, Бюл. № 3.
 102. Lee S., Yu Y., Trimpert J., Benthani F., Mairhofer M., Richter-Pechanska P., Wyler E., Belenki D., Kaltenbrunner S., Pammer M., Kausche L., Firsching T.C., Dieteri K., Schotsaert M., Martinez-Romero C., Singh G., Kunz S., Niemeyer D., Ghanem R., Salzer H.J.F., Paar C., Müllleder M., Uccellini M., Edward G., Michaelis E.G., Khan A., Lau A., Schönlein M., Habringer A., Tomasits J., Adler J.M., Kimeswenger S., Gruber A.D., Hoetzenecker W., Steinkellner H., Purfürst B., Motz R., Di Piero F., Lamprecht B., Osterrieder N., Landthaler M., Drosten C., Garcia-Sastre A., Langer R., Rasler M., Eils R., Reimann M., Fan D.N.Y., Schmitt C.A. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. *Nature*, 2021, 599(7884), 283–289. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03995-1>
 103. Sun S-H., Chen Q., Gu H-J., Yang G., Wang Y-X., Huang X-Y., Liu S-S., Zhang N-N., Li X-F., Xiong R., Guo Y., Deng Y-Q., Huang W-J., Liu Q., Liu Q-M., Shen Y-L., Zhou Y., Yang X., Zhao T-Y., Fan C-F., Zhou Y-S., Qin C-F., Wang Y-C. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell. Host. Microbe*, 2020, 28(1), 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.020>
 104. Song J., Zhang L., Xu Y., Yang D., Zhang L., Yang S., Zhang W., Wang J., Tian S., Yang S., Yuan S., Liu A., Lv Q., Li F., Liu H., Hou B., Peng X., Lu Y., Du G. The comprehensive study on the therapeutic effects of baicalin for the treatment of COVID-19 *in vivo* and *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.*, 2021, 183, 114302. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114302>
 105. Park R., Jang M., Park Y-I., Park Y., Jung W., Park J., Park J. Epigallocatechin gallate (EGCG), a green tea polyphenol, reduces coronavirus replication in a mouse model. *Viruses*, 2021, 13(12), 2533. <https://doi.org/10.3390/v13122533>
 106. Koshak A.E., Koshak E.A., Mobeireek A.F., Badawi M.A., Wail S.O., Malibary H.S., Atwah A.F., Alhamad M.M., Almalki R.A., Madani T.A. *Nigella sativa* for the treatment of COVID-19: an open-label randomized controlled clinical trial. *Complement. Ther. Med.*, 2021, 61, 102769. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102769>
 107. Aljowaie R.M., Andleeb S., Kangal A., Al-Ghamdi A.A., Rehman K.U., Javed R., Mahmood A., Eisa Y.H. Prospect of herbal medication as prevention against COVID variants. *J. King. Saud. Univ. Sci.*, 2023, 35(1), 102360. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102360>
 108. Soltani A., Jaam M., Nazar Z., Stewart D., Shaito A. Attitudes and beliefs regarding the use of herbs and supplementary medications with COVID-19: a systematic review. *Res. Soc. Adm. Pharm.*, 2023, 19, 343–355. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.11.004>
 109. Huang Y.F., Bai C., He F., Xie Y., Zhou H. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmacol. Res.*, 2020, 158, 104939. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104939>
 110. Luo E., Zhang D., Luo H., Liu B., Zhao K., Zhao Y., Bian Y., Wang Y. Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China. *Clin. Med.*, 2020, 15, 34. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00317-x>
 111. Niu W., Wu F., Cui H., Cao W., Chao Y., Wu Z., Fan M., Liang C. Network pharmacology analysis to identify phytochemicals in traditional Chinese medicines that may regulate ACE2 for the treatment of COVID-19. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, 2020, 2020, 7493281. <https://doi.org/10.1155/2020/7493281>
 112. Zhang H-T., Huang M-X., Liu X., Zheng X-C., Li X-H., Chen G-Q., Xia J-Y., Hong Z-S. Evaluation of the adjuvant efficacy of natural herbal medicine on COVID-19: a retrospective matched case-control study. *Am. J. Chinese Med.*, 2020, 48(4), 1–14. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500391>
 113. Niu W.H., Wu F., Cao W.Y., Wu Z-G., Chao Y-C., Liang C. Network pharmacology for the identification of phytochemicals to traditional Chinese medicine for COVID-19 that may regulate interleukin-6. *Biosci. Rep.*, 2021, 41, BSR20202583. <https://doi.org/10.1042/BSR20202583>
 114. Chen F., Yao W., Kou Q., Li L., Jingjing Q. Clinical efficacy of combination therapy of *FuXi-Tiandi-7Wuxing Decoction* and anti-viral drugs in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a prospective interventional study. *J. Herb. Med.*, 2023, 100627. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100627>
 115. Kang X., Jin D., Jiang L., Zhang Y., Zhang Y., An X., Duan L., Yang C., Zhou R., Duan Y., Sun Y., Lian F. Efficacy and mechanisms of traditional Chinese medicine for COVID-19: a systematic review. *Chin. Med.*, 2022, 17, 30. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00587>
 116. Maurya D.K., Sharma D. Evaluation of traditional ayurvedic Kadha for prevention and management of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) using *in silico* approach. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2022, 40(9), 3949–3964. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1852119>
 117. Alam S., Sarker M.R., Afrin S., Richi F.T., Zhao C., Zhou J.-Q., Mohamed I.N. Traditional herbal medicines, bioactive metabolites, and plant products against

- COVID-19: Update on clinical trials and mechanism of actions. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12, 67148. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671498>
118. Chen H., Du Q. Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection. *Preprints.org*, 2020, 2020010358. <https://doi.org/10.20944/preprints202001.0358.v3>
 119. Utomo R.Y., Ikawati M., Putri D.D.P., Salsabila A.S.D., Meiyanto E. The chemopreventive potential of diosmin and hesperidin for COVID-19 and its comorbid diseases. *Indones. J. Cancer Chemoprevent.*, 2020, 11(3), 154–167. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev11iss3pp154-167>
 120. Li K., Liang Y., Cheng A. Antiviral properties of baicalin: a concise review. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 2021, 31(4), 408–419. <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00182-1>
 121. Talley T.E., Fatimawali, Niode N.J., Idroes R., Zidan B.M.R.M., Mitra S., Celik I., Nainu F., Ağagündüz D., Emran T.B., Capasso R. A comprehensive review of the potential use of green tea polyphenols in the management of COVID-19. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2021, 2021, 7170736. <https://doi.org/10.1155/2021/7170736>
 122. Theoharides T.C. Luteolin supplements: all that glitters is not gold. *Biofactors*, 2021, 47(2), 242–244. <https://doi.org/10.1002/biof.1689>
 123. Bijelić K., Hitl M., Kladar N. Phytochemicals in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 – clinical evidence. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(11), 1614. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111614>
 124. Aucoin M., Cooley K., Saunders P.R., Cardozo V., Remy D., Cramer H., Abad C.N., Hannan N. The effect of quercetin on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: a rapid review. *Adv. Integr. Med.*, 2020, 7(4), 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.007>
 125. Pawar A., Pal A. Molecular and functional resemblance of dexamethasone and quercetin: a paradigm worth exploring in dexamethasone-nonresponsive COVID-19 patients. *Phytother. Res.*, 2020, 34(12), 3085–3088. <https://doi.org/10.1002/ptr.6886>
 126. Saeedi-Boroujeni A., Mahmoudian-Sani M.M. Anti-inflammatory potential of quercetin in COVID-19 treatment. *J. Inflamm.*, 2021, 18, 3. <https://doi.org/10.1186/s12950-021-00268-6>
 127. Colunga Biancatelli R.M.L., Berill 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>
 128. Petric D. Quercetin and COVID-19. *Preprints*, 2021. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.31112.24327>
 129. Imran M., Thabet H.K., Alagel S.I., Alzahrami A.R., Abida A., Alshammari M.K., Kamal M., Diwan A., Asdaq S.M.B., Alshehri S. The therapeutic and prophylactic potential of quercetin against COVID-19: an outlook on the clinical studies, inventive compositions, and patent literature. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(15), 876. <https://doi.org/10.3390/antiox11050876>
 130. Raqhav A., Giri R., Agarwal S., Kala S., Jeong G-B. Protective role of engineered extracellular vesicles loaded quercetin nanoparticles as anti-viral therapy against SARS-CoV-2 infection: a prospective review. *Front. Immunol.*, 2022, 13, 1040027. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1040027>
 131. Rizky W., Jihwaprani M.C., Al A., Nur A., Mushtaq M. The pharmacological mechanism of quercetin as adjuvant therapy of COVID-19. *Life Res.*, 2022, 5(3), 3. <https://doi.org/10.53388/life2022-0205-302>
 132. Di Pierro F., Khan A., Iqtadar S., Mumtaz S.U., Chaudhry M.N.A., Bertuccioli A., Derosa G., Maffioli P., Togni S., Riva A., Allegrini P., Recchia M., Zerbinati N. Quercetin as a possible complementary agent for early-stage COVID-19. Concluding results of a randomized clinical trial. *Front. Pharmacol.*, 2023, 13, 1096853. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1096853>
 133. Di Pierro F., Derosa G., Maffioli P., Bertuccioli A., Togni S., Riva A., Allegrini P., Khan A., Khan S., Khan B.A., Altaf N., Zahid M., Ujjan I.D., Nigar R., Khushk M.I., Phulpoto M., Lail A., Devrajani B.R., Ahmed S. Possible therapeutic effects of adjuvant quercetin supplementation against early-stage COVID-19 infection: a prospective, randomized, controlled, and open-label study. *Int. J. Gen. Med.*, 2021, 14, 2359–2366. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318720>
 134. Wiley C.D., Liu S., Limbad C., Zawadzka A.M., Beck J., Demaria M., Artwood R., Alimirah F., Lopez-Dominguez J.-A., Kuehnemann C., Danielson S.R., Basisty N., Kasler H.G., Oron T.R., Desprez P.-Y., Mooney S.D., Gibson B.W., Schilling B., Campisi J., Kapahi P. SILAC analysis reveals increased secretion of hemostasis-related factors by senescent cells. *Cell Rep.*, 2019, 28(13), 3329–3337.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.049>
 135. Зупанец И.А., Голубовская О.А., Тарасенко О.А., Безуглая Н.П., Пасечник М.Ф., Карабинёв С.А., Конча В.С., Мороз Л.В., Максимчук Г.В., Кобринская Е.Я., Фищук Р.Н., Шульга Д.И., Морочковский Р.С., Зошак М.С. Эффективность кверцетина у больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной болезнью (COVID-19). *Запорожский медицинский журнал*, 2021, 23(5), 636–643. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231714>
 136. Shohan M., Nashibi R., Mahmoudian-Sani M.-R., Abolnezhadian F., Ghafourian M., Alavi S.M., Shahrani A., Khodadadi A. The therapeutic efficacy of quercetin in combination with antiviral drugs in hospitalized COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Eur. J. Pharmacol.*, 2022, 914, 174615. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174615>
 137. Onal H., Arslan B., Ergun N.Ü., Topuz Ş., Semerci S.Y., Kurnaz M.E., Molu Y.M., Bozkurt M.A., Süner N., Kocataş A. Treatment of COVID-19 patients with quercetin: a prospective, single center, randomized, controlled trial. *Turk. J. Biol.*, 2021, 45(4), 518–529. <https://doi.org/10.3906/biy-2104-16>
 138. Sagar S., Rathinavel A.K., Lutz W.E., Struble L.R., Khurana S., Schnaubelt A.T., Mishra N.K., Guda C., Broadhurst M.J., Reid S.P.M., Bayles K.W., Borg-

- stahl G.E.O., Radhakrishnan P. Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, TMPRSS2, and spike protein. *Clin. Transl. Med.*, 2021, 11(2), e281. <https://doi.org/10.1002/ctm2.281>
139. Sayiner S., Velioglu-Ögünç A., Şehirli A.Ö. Bromelain: a potential therapeutic application in SARS-CoV-2 infected patients. *Ann. Antivir. Antiretrovir.*, 2021, 5(1), 015–018. <https://doi.org/10.17352/aaa.000011>
140. Khan A., Iqtadar S., Mumtaz S.U., Heinrich M., Pascual-Figal D.A., Livingstone S., Abaidullah S. Oral co-supplementation of curcumin, quercetin, and vitamin D3 as an adjuvant therapy for mild to moderate symptoms of COVID-19 – Results from a pilot open-label, randomized controlled trial. *Front. Pharmacol.*, 2022, 13, 898062. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.898062>
141. Ujjan I.D., Khan S., Nigar R., Ahmed H., Ahmad S., Khan A. The possible therapeutic role of curcumin and quercetin in the early-stage of COVID-19. Results from a pragmatic randomized clinical trial. *Front. Nutr.*, 2023, 9, 1023997. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1023997>
142. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhatta H.P. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
143. Babaei F., Nassiri-Asl M., Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): new treatment option against COVID-19. *Food Sci. Nutr.*, 2020, 8, 5215–5227. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1858>
144. Rondanelli M., Perna S., Gasparri C., Pentrangolini G., Allegrini P., Cavioni A., Faliva M.A., Mansueto F., Pattelli Z., Peroni G., Tartara A. Riva A. Promising effects of 3-month period of Quercetin Phytosome® supplementation in the prevention of symptomatic COVID-19 disease in healthcare workers: a pilot study. *Life*, 2022, 12(1), 66. <https://doi.org/10.3390/life12010066>
145. Arslan B., Ergun N.U., Topuz S., Semerci S.Y., Suner N., Kocatas A., Onal H. Synergistic effect of quercetin and vitamin C against COVID-19: is a possible guard for front liners? *SSRN*, 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3682517>
146. Margolin L., Luchins J., Margolin D., Margolin M., Lefkowitz S. 20-week study of clinical outcomes of over-the-counter COVID-19 prophylaxis and treatment. *J. Evid. Based Integr. Med.*, 2021, 26, 2515690X211026193. <https://doi.org/10.1177/2515690X211026193>
147. Skranjinska D., Bobrowska-Korczak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients*, 2019, 11(10), 2273. <https://doi.org/10.3390/nul1102273>
148. Wessels I., Rolles B., Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front. Immunol.*, 2020, 11, 1712. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01712>
149. Dabbagh-Bazarbachi H., Clergeaud G., Quesada I.M., Ortiz M., O'Sullivan C.K., Fernández-Larrea J.B. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: from Hepa 1–6 cells to a liposome model. *J. Agric. Food Chem.*, 2014, 13, 8085–8093. <https://doi.org/10.1021/jf5014633>
150. Lewis E.D., Meydani S.N., Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 2019, 71(4), 487–494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>
151. Sugeng M.W., Adriani M., Wirjatmadi B. The effect of zinc and lysine supplementation on infection rate and CD4 count in elderly. *Biochem. Physiol.*, 2015, S5, 002. <https://doi.org/10.4172/2168-9652.S5-002>
152. Гуреев М.А., Кадочников В.В., Прозоров Ю.Б. Молекулярный докинг и его верификация в контексте виртуального скрининга. *СПб: Университет ИТМО*, 2018, 50 с.
153. Shah B., Modi P., Sagar S.R. *In silico* studies on therapeutic agents for COVID-19: drug repurposing approach. *Life Sci.*, 2020, 252, 117652. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117652>

Flavonoids as Complementary Medicines for Therapy and Prevention of COVID-19. Part I: Experimental and Clinical Applications

Ya. F. Zverev^{a, #}, and A. Ya. Rykunova^a

^aAltai State Medical University, Barnaul, 656038 Russia

[#]e-mail: zveryasha@mail.ru

Abstract—The first part of the review is devoted to the analysis of the favorable effect of flavonoids on the prevention, course and outcomes of COVID-19. In addition to the well-known antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, antithrombotic and antitumor effects, flavonoids, secondary metabolites of many plants, exhibit antiviral activity and low cytotoxicity. The basic stages of SARS-CoV-2 replication and COVID-19 pathogenesis are considered in order to identify possible targets for flavonoids. The effect of these polyphenolic compounds on SARS-CoV-2 both in *in vitro* systems and in animal models that adequately reproduce COVID-19 symptoms have been analyzed. The results of the first clinical trials on the prevention of this disease and the feasibility of using flavonoids, mainly quercetin, as adjuvant therapy are discussed.

Keywords: flavonoids, SARS-CoV-2, COVID-19, *in vitro*, *in vivo*, clinical experience