Check for updates

Обмен информацией о натуральных продуктах
Том 15 (12): 1–10
© Автор (ы) 2020 Рекомендации по повторному использованию статей: sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177 / 1934578X20976293 journals.sagepub.com/home/npx

SAGE

Кверцетин: противовирусное значение и возможные аспекты интеграции COVID-19

Паван К. Агравал[1], Чандан Агравал[1], и Джеральд Бланден[2]

Абстрактный

Кверцетин, встречающийся в естественных условиях пищевой флавоноид, хорошо известен для облегчения хронических заболеваний и процессов старения у людей, и его противовирусные свойства были исследованы в многочисленных исследованиях. Исследования in silico и in vitro продемонстрировали, что кверцетин может влиять на различные стадии проникновения и репликации коронавируса, такие как PLpro, 3CLpro и NTPase / хеликаза. Из-за своей плейотропной активности и отсутствия системной токсичности кверцетин и его производные могут представлять собой целевые соединения, которые будут протестированы в будущих клинических испытаниях, чтобы обогатить арсенал лекарств против коронавирусных инфекций. Есть данные, что кверцетин в сочетании, например, с витаминами C и D, может оказывать синергетическое противовирусное действие, которое может обеспечить либо альтернативный, либо дополнительный терапевтический / профилактический вариант из-за наложения противовирусных и иммуномодулирующих свойств. В этом обзоре суммируется противовирусное значение кверцетина и предлагается возможная стратегия эффективного использования природных полифенолов в нашем ежедневном рационе для предотвращения вирусной инфекции.

Ключевые слова

Кверцетин, флавоноиды, противовирусные препараты, COVID-19, интегративные соображения

Поступила: 25 октября 2020 г .; Принята в печать: 4 ноября 2020 г.

Тяжелый острый респираторный синдром - коронавирус-2 (SARS-CoV-2) представляет собой возникающую глобальную угрозу, которая ограничивает возможности здравоохранения во всем мире. Коронавирус, такой как SARS-CoV-2, может быть смертельным из-за его способности стимулировать часть врожденного иммунного ответа, называемого инфламмасомой, которая может вызывать неконтролируемое высвобождение провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкина (IL) -1B и IL- 18, что приводит к цитокиновому шторму и тяжелому, иногда необратимому повреждению респираторного эпителия.[1,2] Было показано, что вирус SARS-CoV-2 активирует инфламмасому NLRP3 (NOD-, LRR- и белок 3, содержащий пириновый домен).[3,4]

Среди различных полифенольных натуральных продуктов кверцетин (3,3 ′, 4 ′, 5,7-пентагидроксифлавон, рис. 1), флавоноид, в большом количестве обнаруженный во фруктах и овощах, включая лук, брокколи, гречку, каперсы, перец, овощи Brassica, яблоки, виноград, ягоды, чай и вино, а также многие орехи и семена. , кора, цветы, листья и специи,[5-8]

сообщалось как об одном из мощных ингибиторов NLRP3-опосредованного инфламмасомами продуцирования IL-1β, обычно действующего более чем на один элемент вовлеченных путей.[9] Однако стоит отметить, что диетическое потребление флавоноидов колеблется от 5 до 100 мг / день (кверцетин [Que] и его гликозиды составляют около 75%), в основном в зависимости от потребления фруктов и овощей и потребления чая. .[10,11] Que в значительной степени метаболизируется в кишечнике и печени.[12,13] так что его уровень в плазме обычно низкий. Однако после употребления продуктов, богатых кормом, уровень этого флавоноида в плазме увеличивается до различных диапазонов.

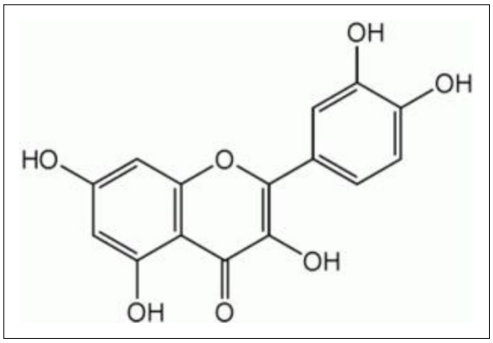
В природе Que преимущественно встречается в *O*-гликозидная форма, содержащая либо моносахаридный фрагмент, такой как глюкоза, галактоза и / или рамноза, либо дисахарид, обычно рутиноза (3-*O* - α-l-рамнопиранозил- (1 → 6) -*β*-d-глюкопиранозид), связанный с 3, 7 и 4'-положениями. Сахарный фрагмент обычно *O*-связан с Que, но это может быть *C*-также связаны. OH в C-3 является наиболее распространенной позицией, но *O*-гликозилирование может происходить по углеродам 4 'и 7.[14] 4'-*O*-глюкозид считается основным представителем гликозидов Que в луке.[15]

Эпидемиологические исследования показали тесную связь между потреблением богатой флавоноидами диетой и снижением частоты различных хронических возрастных заболеваний.[16] С диетической точки зрения гликозиды Que в основном содержатся в пище с незначительной долей самого Que,[12,13] за исключением красного вина.[17] Избыточное потребление флавоноидов, возможно, токсично, поскольку флавоноиды действуют как мутагены, прооксиданты и ингибиторы жизненно важных ферментов, ответственных за метаболизм.[18] В качестве диетического

[1]Natural Product Inc., Вестервиль, Огайо, США
[2]Школа фармацевтики и биомедицинских наук, Портсмутский университет, Портсмут, Великобритания

Автор, ответственный за переписку:
Паван К. Агравал, Natural Product Inc., 7963 Anderson Park Lane, Westerville, OH 43081, США.
Эл. Почта: agrawal@naturalproduct.us

Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: эта статья распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), которая разрешает некоммерческое использование, воспроизведение и распространение работы без дополнительного разрешения при условии, что оригинальная работа указана, как указано на страницах SAGE и Open Access (https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage).



Фигура 1. Структура кверцетина (Que).

составляющая, Que обладает уникальными биологическими свойствами, которые могут улучшить умственную / физическую работоспособность и снизить риск заражения.[19] Стоит отметить, что диетические добавки различаются, но часто содержат свободную форму Que - в соответствии с национальными кодами лекарств FDA 65448.-3085, 65448-3005.[20]

Que действует как поглотитель свободных радикалов, отдавая 2 электрона через о-хинон / хинонметид[21 год]; как in vitro, так и in vivo[22,23]

исследования указывают на то, что Que является мощным антиоксидантом. Было показано, что Que оказывает противоопухолевое, противовоспалительное, противоаллергическое, антиоксидантное, противодиабетическое, вазопротекторное, антигипертензивное, гиполипидемическое, антитромботическое и психостимулирующее действие, а также обладает способностью ингибировать перекисное окисление липидов, агрегацию тромбоцитов и др. проницаемость капилляров и стимуляция биогенеза митохондрий.[14,24-51]

Благоприятные эффекты Que при вирусных инфекциях

Существует огромное количество литературы, подтверждающей противовирусные свойства Que, как в экспериментах in vitro, так и in vivo. Ранние исследования in vivo показали, что пероральное лечение Que продемонстрировало положительный эффект у иммунокомпетентных мышей, инфицированных вирусом Менго.[52,53] Que также продемонстрировал дозозависимую противовирусную активность против вируса простого герпеса, HSV-1 и HSV-2, в культурах клеток.[54,55] Que подавляет несколько респираторных вирусов в культивируемых клетках.[56,57] Он подавляет цитопатические эффекты, вызываемые многими серотипами риновируса, эховируса (тип 7, 11, 12 и 19), вируса Коксаки (A21 и B1) и полиовируса (тип 1 Sabin).[58] Que проявляет противовирусную активность против вируса собачьей чумы, поскольку снижает вирусную экспрессию и улучшает жизнеспособность клеток.[59]

У мышей, инфицированных риновирусом, обработка Que снизила репликацию вируса и ослабила индуцированную вирусом холинергическую гиперчувствительность дыхательных путей.[60] Анализ in silico показал, что Que может быть потенциальным ингибитором нейраминидазы вирусов гриппа AH1N1 и H7N9.[61,62] Молекулярный анализ стыковки также показал, что Que может взаимодействовать с геликазой NS3 HCV, полимеразой NS5B и белками p7.[63,64] Эти результаты коррелируют с экспериментальными исследованиями, показывающими активность Que против HCV посредством ингибирования геликазы NS3 и белков теплового шока.[65–67]

В ходе исследования фазы I изучали потенциальный противовирусный эффект Que у пациентов с вирусом гепатита C (ВГС).[68] Результаты показали, что соединение было безопасным для всех пациентов, поскольку не было изменений в ферментах печени (аспартаттрансаминаза и аланинтрансаминаза), и около 25% пациентов показали «клинически значимое» снижение вирусной нагрузки.[68] Травяная формула, содержащая Que, была оценена на предмет ее воздействия на пациентов с оральным герпесом, вызванным ВПГ.[69]

В исследовании гриппа (H3N2) на животных начало инфекции было связано со значительным снижением легочных концентраций каталазы, восстановленного глутатиона и супероксиддисмутазы (антиоксидантов); добавление Que, вводимое одновременно с инокуляцией вирусом, приводило к значительному увеличению концентрации этих антиоксидантов в легких.[70]

Аналогичное исследование показало, что Que оказывает защитное действие от легкого до умеренного на морфологию легких и значительное снижение количества инфильтрирующих клеток.[71]

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало значительную степень тяжести инфекции нижних дыхательных путей (ИВДП) (снижение на 36%, $P = 0{,}020$) и общее количество дней болезни по ИВДП (сокращение на 31%, $P = 0{,}048$) у лиц (> 40 лет) из группы Que 1000 мг по сравнению с плацебо.[72] Использование травяной смеси, содержащей 1000 мг Que и некоторых других натуральных продуктов, у людей с ожирением отражает активацию генов, связанных с индуцированной интерфероном противовирусной активностью.[73]

Que и изокверцитрин (кверцетин-3-*O*-β-d-глюкопиранозид) были биологически активными соединениями в этилацетатной фракции *Elaeocarpus sylvestris* которые эффективно подавляли репликацию вируса герпеса человека.[74] Que ингибирует инфекцию, вызванную HSV-1, HSV-2 и ацикловир-устойчивым HSV-1, главным образом путем блокирования связывания вируса и проникновения в клетку-хозяина, а также подавляет активацию NF-jB, которая необходима для экспрессии гена HSV.[75,76] *Эпимедиум корейский*Nakai, который содержит Que в качестве основного активного компонента, как было показано, индуцирует секрецию интерферона I типа (IFN), снижая репликацию вируса HSV, болезни Ньюкасла и вируса везикулярного стоматита in vitro, а также подтипов гриппа A. (H1N1, H5N2, H7N3 и H9N2) in vivo.[77] Que подавляет репликацию клеток HeLa, инокулированных цитомегаловирусом, при половинном подавлении.
центрирование (IC_{50}) 3,2 ± 0,8 мкМ и с индексом селективности 22.[78] Репликация вируса денге 2 типа (DENV-2) в клетках Vero ингибируется Que на IC_{50} 35,7 мкг / мл, вызывая снижение рибонуклеиновой кислоты (РНК) DENV-2 на 67%. Это приписывается Способность Que либо блокировать проникновение вируса, либо ингибировать ферменты репликации вируса, такие как вирусные полимеразы.[79] Que и физетин подавляли инфекцию DENV-2 и DENV-3 в отсутствие или в присутствии усиливающих антител (> 90%, $P < 0{,}001$).[80] Спортсмены, принимающие добавку Que, защищены от вызванной стрессом восприимчивости к инфекциям верхних дыхательных путей.[81 год] что не связано с иммуномодуляцией.[82,83]

Данные in vitro предполагают, что Que может подавлять репликацию вируса гриппа, препятствуя 3 стадиям репликации вируса.[31,84: (1) блокирует эндоцитоз (захват вируса клеткой-хозяином) посредством ингибирования фосфатидилинозитол-3-киназы; (2) блокирует транскрипцию вирусного генома, ингибируя РНК-полимеразу и трансляцию вирусного белка, способствуя расщеплению эукариотического фактора инициации трансляции 4G, и (3) увеличивает клиренс вируса за счет усиления митохондриального противовирусного ответа.[84]

Противовирусная активность Que против широкого спектра штаммов вируса гриппа была продемонстрирована посредством его взаимодействия с белком гемагглютинина гриппа, тем самым подавляя слияние вирусных клеток.[85] Документально подтверждена эффективность Que против человеческого Т-лимфотропного вируса 1, а также вируса японского энцефалита (ЯЭ), болезни, переносимой комарами.[86] Кроме того, сообщалось, что Que подавляет DENV-2 и HCV, подавляя активность протеазы неструктурного протеина 3.[65,79,80]

Другие составы Que, такие как кверцетин-3-*O*-*β*-d-Сообщалось об эффективности глюкуронида, Que-обогащенного лецитина и кверцетин-7-рамнозида против вируса эпидемической диареи свиней (PEDV) и вируса гриппа A (IAV).[87-89]

Исследования экстрактов *Zanthoxylum armatum* а также *Гибискус сабдариффа* привело к идентификации Que как противовирусного компонента против норовируса, поскольку он способен значительно снижать титр вируса.[90] Основываясь на сравнительном исследовании противовирусной активности флавоноидов против норовируса мышей и калицивируса кошек, Que был идентифицирован как одно из активных соединений.[91]

Que был изучен на различных типах и моделях вирусных инфекций из-за его многообещающих противовирусных эффектов в ингибировании полимераз,[92] протеазы,[65] обратная транскриптаза,[93] подавление гиразы дезоксирибонуклеиновой кислоты и связывание белков вирусного капсида.[56,94] Аналогичным образом, 25 мкMQue блокировал секрецию IL-1β, IL-6, IFN-γ и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) в цельной крови человека, индуцированную липополисахаридом (LPS).[33] Que может также подавлять провоспалительные цитокины. 6-недельный режим приема 150 мг Que ежедневно людьми значительно снизил концентрации цитокина TNF-α в сыворотке.[33] Кроме того, Que однозначно блокировал эндоцитоз дендритными клетками (DC) и LPS-индуцированную миграцию DC.[95] Клинически показано, что Que блокирует высвобождение цитокинов тучными клетками человека, возможно, подавляя клинические проявления цитокинового шторма.[96] Среди различных флавоноидов было обнаружено, что in vitro Que снижает передачу сигналов воспаления NLRP3 и, следовательно, ядерный фактор, усиливающий каппа-легкую цепь активированных B-клеток (NF-kB), TNF-α, IL-6, IL. -1B и экспрессия IL-18; Продукция IL-1β ингибировалась при 10 мкМ.[97]

Таким образом, исследования показали, что Que проявляет противовирусные свойства против различных вирусов, включая респираторно-синцитиальный вирус, полиомиелит типа 1, парагриппа типа 3, HSV-1, IAV, вирус гепатита B, IAV H1N1, вирус Эпштейна-Барра. , энтеровирус 71, ADV, вирус Mayaro, переносимый членистоногими, вирус репродуктивного и респираторного синдрома свиней, вирус чумы собак, JEV, DENV-2, PEDV и вирус герпеса лошадей 1.[98-112]

Que и SARS-COV-2

Que был исследован на предмет его возможного противовирусного действия на нескольких членов семейства Coronaviridae. Насколько нам известно, один из первых отчетов об изучении противовирусного действия Que на коронавирусы появился в 1990 году, предполагая, что он снижает инфекционность коронавирусов человека и крупного рогатого скота, OC43 и NCDCV, соответственно, на 50% при концентрации 60 мкг / мл.[56] О другом Coronaviridae ветеринара проценты, PEDV, кверцетин 7-*O*-рамнозид ингибирует PEDV репликация в клетках Vero с IC_{50} 0,014 мкг / мл и Концентрация цитотоксичности 50% (CC_{50}) 100 мкг / мл.[113] Лютеолин и Que показали способность блокировать проникновение SARS-CoV в клетки-хозяева.[114] Лютеолин дозозависимым образом подавлял инфекцию SARS-CoV клеток Vero E6 с полуэффективная концентрация (EC_{50}) значение 10,6 мкМ (CC_{50} = 155 мкМ), в то время как Que противодействовал псевдотипу HIV-luc / SARS запись вируса с EC_{50} 83,4 мкМ.[114] Таким образом, Que предлагает большие перспективы в качестве потенциального препарата для клинического лечения атипичной пневмонии.[114]

Коронавирус SARS, описанный в 2003 году,[115] представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, который использует сайты рибосом для кодирования 2 гликопротеинов репликазы, PP1a и PP1b, которые опосредуют репликацию вируса.[115,116] Как только эти гликопротеины-предшественники синтезируются, 3C-подобная протеаза (3CLpro) играет решающую роль в литическом высвобождении ее реплик.[117]

Que, идентифицированный как один из составляющих *Pichia pastoris* показал хорошее ингибирование 3CLpro с IC_{50} значение 73 M.[118] Кверцетин-3-*O*-*β*-галактозид связывается с SARS-Cov 3 Cl протеазы и ингибирует ее протеолитическую активность с помощью IC_{50} из 42,79 ± 4,95 мкМ.[119] Это ингибирующее действие на 3CLpro зависит от вмятина на гидроксильной группе Que, которая, как показано с помощью молекулярного моделирования и мутации Q189A, распознает Gln189 как важный сайт на 3CLpro, ответственный за связывание Que.[120] Que также был идентифицирован как способный блокировать проникновение коронавируса SARS в клетки Vero E6 с полуэффективным действием. центрирование (EC_{50}) 83,4 мкМ и с низкой цитотоксичностью (CC_{50} 3,32 мМ).[114] SARS-CoV-2, вирус, ответственный за коро-пандемия навирусного заболевания 2019 (COVID-19),[120] принадлежит к роду *Бетакоронавирус* и подрод *Сарбековирус* и, из-за своего сходного рецептор-связывающего домена, предполагается, что подобно SARS-CoV, он инфицирует пневмоциты II типа, проникая через рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2).[121] SARS-Cov-2 протеаза 3 Cl поддерживает тот же сайт Gln189[122] SARS-Cov 3CLpro, который ранее был идентифицирован как сайт связывания гидроксильных групп Que и его производных. Интересно, что *in vitro* исследование обработки аскорбиновой кислотой клеток трахеального органа с ресничками куриного эмбриона способствовало устойчивости к коронавирусной инфекции, но не показало никакого эффекта ни на ортомиксовирус, ни на парамиксовирус.[123] Исследования стыковки Que с 3CLpro, а также с другими ключевыми мишенями показали, что он хорошо связывается с каждой мишенью с энергией связывания -5,6 ккал / моль с 3CLpro. Неожиданно было также обнаружено, что Que лучше связывается с белком Spike, ACE2, RdRp и PLpro, что указывает на хороший потенциал против SARS-CoV-2.[124] SARS-CoV 3CLpro разделяет некоторые функции с SARS-CoV2; следовательно, Que может играть некоторую защитную или лечебную роль против COVID-19, особенно учитывая его антиоксидант.[125] и противовоспалительное[36] свойства, а также эффекты Que, наблюдаемые против других вирусов, описанных выше. Он также модулирует клеточный ответ развернутого белка (UPR). Поскольку коронавирусы могут использовать UPR для завершения всего цикла репликации, Que может оказывать анти-коронавирусный эффект за счет модуляции этого пути.[126]

Коронавирус, по-видимому, чувствителен к ингибирующему действию цинка, что может предотвратить проникновение вируса в клетки.[127] а также

похоже, снижает вирулентность коронавируса.[128] Que также действует как ионофор цинка и, как было показано, облегчает перенос цинка через липидные мембраны.[129] Теоретически это могло бы усилить противовирусное действие цинка.[130]

Модели коронавируса животных[131] показали, что тучные клетки, находящиеся в подслизистой оболочке дыхательных путей, могут играть смешанную роль, включая образование провоспалительных цитокинов Th2 под влиянием вирусной стимуляции и иммуноглобулина. E, тип антител, связанный с иммунной реакцией типа Th2. Во многих исследованиях на людях было показано, что Que модулирует дегрануляцию тучных клеток.[132] Que также важен как один из множества флавоноидов, которые, как было показано in vitro, блокируют активность MERS-CoV 3CLpro, критического фермента для репликации коронавируса. Исследования на животных в настоящее время ограничены, но подтверждают эффективность.[133]

Моделирование in silico взаимодействия между белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 определило Que, из базы данных известных лекарств, метаболитов и природных продуктов, как одно из 5 наиболее эффективных соединений для связывания с участком интерфейса. и потенциально нарушить начальный процесс заражения.[134] В поддержку этой гипотезы Que был активен против инфекции в модели проникновения вирусной клетки, а также ингибировал 3C-подобную протеазу SARS-CoV in vitro.[118] [124]

Que модулирует активацию NF-kB, что полезно для противодействия гипервоспалению COVID-19.[135] Que играет плейотропную роль как антиоксидант и противовоспалительное средство, модулирующее сигнальные пути, которые связаны с посттранскрипционными модуляторами, влияющими на поствирусное заживление.[136]

Протеазы играют важную роль в репликации вирусов, и, в частности, было установлено, что 6LU7 является основной протеазой (Mpro), обнаруженной при SARS.-CoV-2. Исследования молекулярных стыковок между Que и вирусной протеазой in vitro предполагают, что Que формирует H-связывается с аминокислотами 6LU7 His164, Glu166, Asp187, Gln192 и Thr190, со всеми H-связи, взаимодействующие с аминокислотами в активном центре Mpro вируса.[137] Геном ОРВИ-CoV-2 примерно на 79% идентичен SARS-CoV-1.[138] Поэтому неудивительно, что Que показал IC_{50} 8,6 ± 3,2 мкМ против SARS-CoV-1 PLpro.[139]

Que был исследован как ингибитор пневмолизина (PLY). что защищает мышей от *Пневмококк* инфекционное заболевание. PLY является порообразующим цитотоксином и основной детерминантой вирулентности, которая принадлежит к семейству холестерин-зависимых цитолизинов (CDC) и обнаруживается при инфекциях с*S. pneumoniae.* Для подтверждения того, что Que может ингибировать активность PLY, использовали тесты на гемолиз. Que значительно снижает гемолитическую активность и цитотоксичность, вызванную PLY, что позволяет предположить, что Que может быть новым потенциальным лекарством-кандидатом в лечении клинических пневмококковых инфекций.[140] Сенолитическое свойство Que[141] также считается одним из важных факторов его использования для предотвращения коронавируса.[142]

Во всяком случае, на основе сильного воспалительного каскада и явлений свертывания крови, срабатывающих при ОРВИ.-CoV-2, многогранный аспект Que, который хорошо описан как обладающий противовоспалительным действием (доза Que-зависимо снижает уровень информационной РНК и белка молекулы межклеточной адгезии-1, ИЛ-6, Иллинойс-8 и моноцит хемоаттрактант белок-1) а также тромбин-тормозящий действия,[143–145] следует принимать во внимание.

Синергетическая терапия и интегративные соображения

Интерес к интегративным стратегиям, направленным на усиление мер общественного здравоохранения по профилактике инфекции COVID-19 и связанной с ней пневмонии, вызывает большой интерес. К сожалению, никакие интегративные меры не были подтверждены в испытаниях на людях как эффективные конкретно для COVID-19. Используя имеющиеся доказательства in vitro и понимание вирулентности COVID-19, а также данные о похожих, но разных вирусах, как упоминалось выше, использование Que кажется привлекательным.

Que и витамин C

Витамин C - важный витамин с известными противовирусными свойствами.[146] который исследуется на предмет его положительного воздействия на стрессовую реакцию у пациентов с сепсисом и тяжелобольных.[147]

Совместное введение Que (12,5 мг / кг / неделя) и витаминов C и B3 на мышиной модели индуцированной физической нагрузкой восприимчивости к гриппу H1N1 увеличивало время до смерти (среднее время до смерти: плацебо 9,0 ± 0,33 против Que 16,5 ± 1.2) и улучшенная выживаемость (смертность: плацебо 74% против Que 52%) по сравнению с мышами, получавшими только витамины B3 и C.[102] Более раннее небольшое клиническое исследование показало, что комбинация флавоноидов и аскорбиновой кислоты (соотношение 1: 1) полезна при респираторных инфекциях (200 мг трижды в день).[148] Имеются данные о том, что совместное введение витамина C и Que оказывает синергетическое противовирусное действие из-за наложения противовирусных и иммуномодулирующих свойств и способности аскорбата рециркулировать Que, повышая его эффективность. Безопасным и дешевым вмешательствам, имеющим разумное биологическое обоснование, следует уделять первоочередное внимание для экспериментального использования в текущем контексте глобальной пандемии здоровья. Использование витамина C и Que также было предложено как для профилактики в группах высокого риска, так и для лечения пациентов с COVID-19 в качестве дополнения к многообещающим фармакологическим средствам, таким как ремдесивир или плазма выздоравливающих.[149]

Que, витамин D и эстрадиол

С помощью анализов обогащения генетического набора витамин D и Que были определены как предполагаемые средства смягчения последствий COVID-19. Que изменяет экспрессию 98 из 332 (30%) генов человека, кодирующих белковые мишени SARS-CoV-2, таким образом потенциально нарушая функции 23 из 27 (85%) вирусных белков SARS-CoV-2 в клетках человека. Точно так же витамин D может нарушать функции 19 из 27 (70%) белков SARS-CoV-2, изменяя экспрессию 84 из 332 (25%) генов человека, кодирующих белковые мишени SARS-CoV-2. Примечательно, что многочисленные обсервационные исследования показывают, что возрастная недостаточность и / или дефицит витамина D может способствовать высокой смертности пожилых людей и пожилых людей во время пандемии COVID-19. Вследствие этого,

Добавки витамина D могут уменьшить тяжесть заболевания. Учитывая потенциальные эффекты как Que, так и витамина D, можно сделать вывод, что функции 25 из 27 (93%) белков SARS-CoV-2 в клетках человека могут быть изменены. Эстрадиол также влияет на экспрессию большинства генов человека (203 из 332; 61%), кодирующих мишени SARS-CoV-2, таким образом потенциально нарушая функции 26 из 27 вирусных белков SARS-CoV-2. Гипотетическая трехкомпонентная комбинация, состоящая из Que / витамина D / эстрадиола, может влиять на экспрессию 244 из 332 (73%) человеческих генов, кодирующих мишени SARS-CoV-2.[150]

Que, цинк, бромелайн и витамин C

Было высказано предположение, что четырехкратная терапия, включающая цинк, Que, бромелайн и витамин C, демонстрирует многообещающий положительный терапевтический эффект у пациентов.[151]

Другие

Однако Que имеет низкую биодоступность и, следовательно, требует специальных составов для достижения клинически эффективных уровней в крови. На пациентах с COVID-19 было начато испытание фитосомального препарата Que.[152-154] Учитывая проблемы биодоступности, назальный спрей с разбавленным Que был предложен в качестве подходящего носителя, который вводится регулярно в низких дозах на ранних стадиях инфекции, поскольку он может ослабить проникновение вируса в клетки и, таким образом, остановить развитие инфекции, возможно, что приводит к снижению потребности в госпитализации.[155]

Заключительные замечания

Вирусы, вызывающие респираторные заболевания, проникают в своего хозяина через слизистую оболочку носоглотки, ротоглотки и трахеи. В настоящее время не существует специальных противовирусных препаратов или вакцин против инфекции SARS-CoV2 для потенциальной терапии людей. Было бы полезно определить методы, способные либо уменьшить, либо предотвратить колонизацию, вирусную адгезию и способствовать выделению вируса на слизистые оболочки, или иметь способность инактивировать патогены и, таким образом, снизить дозу вируса и / или повысить иммунный ответ.[156] В ожидании создания вакцин и проверенных, безопасных и эффективных методов лечения следует приветствовать любую терапию, которая, как доказано, является безопасной и способной смягчить воздействие болезни на организм. Que демонстрирует широкий спектр противовирусных свойств, которые могут мешать на нескольких этапах проникновения вирулентности патогена и репликации вируса. По словам исследователей из Монреальского института клинических исследований, «у клетки есть замок, а у вируса есть ключ [для входа и заражения клетки]»; Кретьен сказал: «Но кверцетин оставляет клей в замке».[157]

Таким образом, мы ожидаем, что Que может стать терапевтическим инструментом для тестирования на COVID-19, как отдельно, так и в сочетании с другими пищевыми веществами, противовирусными или другими лекарствами. Que может влиять на лекарства, метаболизируемые CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 и субстратами P-гликопротеина, и это необходимо учитывать при его использовании.[152]

Поскольку Que может ингибировать ферменты коронавируса, которые необходимы для репликации вируса и инфекции, поэтому он обеспечивает потенциальный ключ для разработки противовирусных методов лечения для ингибирования вирусных протеаз. Обладая хорошо известными фармакокинетическими свойствами, а также свойствами всасывания, распределения, метаболизма и экскреционной токсичности (ADMET),[158] Que можно рассматривать как хороший кандидат для дальнейшей оптимизации и развития или перепозиционировать для терапевтического лечения COVID-19. Кроме того, известные фармакофорные структуры биоактивных веществ могут быть полезны при разработке новых препаратов против COVID-19.

Заявление о конфликте интересов

Автор (ы) заявили об отсутствии потенциальных конфликтов интересов в отношении исследования, авторства и / или публикации этой статьи.

Финансирование

Автор (ы) не получил финансовой поддержки за исследование, авторство и / или публикацию этой статьи.

ORCID ID

Паван К. Агравал https://orcid.org/0000-0002-7149-8358

Рекомендации

1. Чен И.Ю., Морияма М., Чанг М.Ф., Ичинохе Т. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома виропорин 3A активирует инфламмасому NLRP3. *Front Microbiol.* 2019; 10:50. DOI: 10. 3389 / fmicb.2019.00050
2. Конти П., Ронкони Дж., Караффа А. и др. Индукция провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6) и воспаление легких коронавирусом-19 (COVI-19 или SARS-CoV-2): противовоспалительные стратегии. *Средства для гомеостаза J Biol Regul.* 2020; 34 (2): 1. DOI: 10.23812 / CONTI-E
3. Ding S, Xu S, Ma Y, Liu G, Jang H, Fang J. Модулирующие механизмы инфламмасом NLRP3 при диабете. *Биомолекулы.* 2019; 9 (12): E850. DOI: 10.3390 / biom9120850
4. Чен И.Ю., Морияма М., Чанг М.Ф., Ичинохе Т. Виропорин 3A, вызванный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, активирует инфламмасому NLRP3. *Front Microbiol.* 2019; 10:50. DOI: 10. 3389 / fmicb.2019.00050
5. Руссо М., Спаньоло К., Тедеско И., Руссо Г.Л. Фитохимические препараты в профилактике и лечении рака: правда или действие? *Токсины.* 2010; 2 (4): 517-551. DOI: 10.3390 / toxins2040517
6. Кайл Дж., Дати Г. Пищевая ценность флавоноидов в профилактике заболеваний. *Nat Prod Commun.* 2006; 1 (11): 1049-1060. DOI: 10. 1177 / 1934578X0600101121
7. Кавабата К., Мукаи Р., Исисака А. Кверцетин и родственные полифенолы: новые идеи и значения для их биологической активности и биодоступности. *Food Funct.* 2015; 6 (5): 1399-1417. DOI: 10. 1039 / C4FO01178C
8. Терахара Н. Флавоноиды в продуктах питания: обзор. *Nat Prod Commun.* 2015; 10 (3): 521-528. DOI: 10.1177 / 1934578X1501000334
9. Tőzsér J, Benkő S. Природные соединения как регуляторы NLRP3-опосредованного инфламмасомами IL-1.*β* производство. *Медиаторы Inflamm.* 2016; 2016 (1): 1-16. DOI: 10.1155 / 2016/5460302

10. ChunOK, ChungS-J, ClaycombeKJ, SongWO. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке обратно пропорциональна потреблению флавоноидов с пищей у взрослых в США.*J Nutr.* 2008; 138 (4): 753-760. doi: 10.1093 / jn / 138.4.753
11. Кнект П., Ярвинен Р., Сеппянен Р. и др. Диетические флавоноиды и риск рака легких и других злокачественных новообразований.*Am J Epidemiol.* 1997; 146 (3): 223-230. DOI: 10.1093 / oxfordjournals.aje.a009257
12. Day AJ, DuPont MS, Ridley S, et al. Дегликозилирование флавоноидных и изофлавоноидных гликозидов активностью бета-глюкозидазы тонкой кишки и печени человека.*FEBS Lett.* 1998; 436 (1): 71-75. DOI: 10. 1016 / S0014-5793 (98) 01101-6
13. Валле Т., Браунинг А.М., Стид Л.Л., Рид С.Г., Валле, Великобритания. Флавоноидные глюкозиды гидролизуются и, таким образом, активируются в полости рта человека.*J Nutr.* 2005; 135 (1): 48-52. DOI: 10.1093 / jn / 135.1.48
14. Ван В., Сунь С., Мао Л. и др. Биологическая активность, химическая стабильность, метаболизм и системы доставки кверцетина: обзор. *Trends in Food Sci Technol.* 2016; 56: 21-38. DOI: 10.1016 / j.tifs.2016.07.004
15. Кивиранта Дж., Хуовинен К., Хилтунен Р. Вариации фенольных веществ в луке. *Acta Pharm Fenn.* 1988; 97: 67-72.
16. Каваи Ю. Понимание метаболических превращений и молекулярного действия флавоноидов. *in vivo:* к новым стратегиям эффективного использования природных полифенолов для здоровья человека. *J Med Invest.* 2018; 65 (3.4): 162-165. DOI: 10.2152 / jmi.65.162
17. Макдональд М.С., Хьюз М., Бернс Дж. И др. Исследование содержания свободного и конъюгированного мирицетина и кверцетина в красных винах различного географического происхождения.*J. Agric Food Chem.* 1998; 46 (2): 368-375. DOI: 10.1021 / jf970677e
18. Скибола С.Ф., Смит М.Т. Возможное воздействие на здоровье чрезмерного употребления флавоноидов.*Free Radic Biol Med.* 2000; 29 (3-4): 375-383. doi: 10.1016 / S0891-5849 (00) 00304-X
19. Дэвис Дж. М., Мерфи Э. А., Кармайкл Мэри. Влияние диетического флавоноида кверцетина на работоспособность и здоровье.*Curr Sports Med Rep.* 2009; 8 (4): 206-213. DOI: 10.1249 / JSR.0b013e3181ae8959
20. Андрес С., Певны С., Зигенхаген Р. и др. Аспекты безопасности использования кверцетина в качестве пищевой добавки.*Mol Nutr Food Res.* 2018; 62 (1): 1700447. DOI: 10.1002 / mnfr.201700447
21. Авад HM, Boersma MG, Vervoort J, Rietjens IM, Vervoort Rietjens JIM. Катализируемое пероксидазой образование аддуктов кверцетинхинонметид-глутатион.*Arch Biochem Biophys.* 2000; 378 (2): 224-233. DOI: 10.1006 / abbi.2000.1832
22. Терао Дж. Диетические флавоноиды как антиоксиданты. *in vivo:* Конъюгированные метаболиты (-) - эпикатехина и кверцетина участвуют в антиоксидантной защите в плазме крови. *J Med Invest.* 1999; 46 (3-4): 159-168.
23. Абдельмоаты М.А., Ибрагим М.А., Ахмед Н.С., Абдельазиз М.А. Подтверждающие исследования антиоксидантного и противодиабетического действия кверцетина у крыс.*Индийский J Clin Biochem.* 2010; 25 (2): 188-192. DOI: 10.1007 / s12291-010-0034-x
24. Дабик В. М., Марра М. В.. Диетический кверцетин и кемпферол: биодоступность и потенциальная сердечно-сосудистая биоактивность у людей.*Питательные вещества.* 2019; 11 (10): 2288. DOI: 10.3390 / nu11102288
25. Бондонно Н. П., Бондонно С. П., Ходжсон Дж. М., Уорд Н. С., Крофт К. Д. и др. Эффективность кверцетина для здоровья сердечно-сосудистой системы.*Curr Nutr Rep.* 2015; 4 (4): 290-303. DOI: 10.1007 / s13668-015-0137-3
26. Гормаз Дж., Квинтремил С., Родриго Р. Сердечно-сосудистые заболевания: цель фармакологических эффектов кверцетина. *Текущие темы в Med Chem.* 2015; 15 (17): 1735-1742. DOI: 10.2174/1568 026615666150427124357
27. Джулиани С., Буччи И., Ди Санто С. и др. Флавоноид кверцетин подавляет экспрессию генов, ограниченных щитовидной железой, и функцию щитовидной железы. *Food Chem Toxicol.* 2014; 66: 23-29. DOI: 10.1016 / j.fct.2014.01.016
28. Сандхир Р., Мехротра А. Добавка кверцетина эффективна для улучшения митохондриальных дисфункций, вызванных 3-нитропропионовой кислотой: последствия для болезни Хантингтона. *Biochim Biophys Acta.* 1832; 2013 (3): 421-430.
29. Эдо Й., Отаки А., Асано К. Кверцетин усиливает выработку тиоредоксина эпителиальными клетками носа. *in vitro* а также *in vivo. Лекарства.* 2018; 5 (4): 124. DOI: 10.3390 / лекарства5040124
30. Перес-Вискаино Ф., Дуарте Дж., Хименес Р., Сантос-Буэльга С., Осуна А. Антигипертензивные эффекты флавоноида кверцетина. *Pharmacol Rep.* 2009; 61 (1): 67-75. DOI: 10.1016 / S1734-1140 (09) 70008-8
31. Кинкер Б., Комсток А.Т., Саджан США. Кверцетин: многообещающее средство от простуды.*J Anc Dis Prev Rem.* 2014; 02: 2-1000111. DOI: 10.4172 / 2329-8731.1000111
32. Агирре Л., Ариас Н., Макарулла М. Т. и др. Благоприятные эффекты кверцетина при ожирении и диабете.*Открытые нутрицевтики J.* 2011; 4: 189-198.
33. Chen S, Jiang H, Wu X, Fang J. Терапевтические эффекты кверцетина при воспалении, ожирении и диабете 2 типа. *Медиаторы Inflamm.* 2016; 2016 (3): 1-5. DOI: 10.1155 / 2016/9340637
34. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Сенолитики уменьшают количество стареющих клеток у людей: предварительный отчет о клиническом испытании дазатиниба плюс кверцетин у людей с диабетической болезнью почек.*EBioMedicine.* 2019; 47: 446-456. DOI: 10. 1016 / j.ebiom.2019.08.069
35. Каруппагаундер В., Арумугам С., Тандавараян Р.А. и др. Молекулярные мишени кверцетина с противовоспалительными свойствами при атопическом дерматите.*Drug Discov сегодня.* 2016; 21 (4): 632-639. doi: 10.1016 / j.drudis.2016.02.011
36. Li Y, Yao J, Han C, et al. Кверцетин, воспаление и иммунитет. *Питательные вещества.* 2016; 8 (3): 167. DOI: 10.3390 / nu8030167
37. Джафариния М., Садат Хоссейни М., Касири Н. и др. Кверцетин с потенциальным действием при аллергических заболеваниях.*Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020; 16 (1): 36. DOI: 10.1186 / s13223-020-00434-0
38. Брито А.Ф., Рибейро М., Абрантес А.М. и др. Кверцетин в лечении рака, отдельно или в сочетании с традиционными терапевтическими средствами?*Curr Med Chem.* 2015; 22 (26): 3025-3039. DOI: 10. 2174/092986732266615081214543 5
39. Прошкина Е., Лашманова Е., Добровольская Е. и др. Геропротекторная и радиозащитная активность кверцетина, (-) - эпикатехина и ибупрофена в*дрозофила меланогастер. Front Pharmacol.*2016; 7: 505. DOI: 10.3389 / fphar.2016.00505
40. Эдвардс Р.Л., Лайон Т., Литвин С.Е. и др. Кверцетин снижает артериальное давление у пациентов с гипертонией.*J Nutr*. 2007; 137 (11): 2405-2411. DOI: 10.1093 / jn / 137.11.2405

41. Диман П., Малик Н., Собарзо-Санчес Е., Уриарте Е., Хаткар А. Кверцетин и родственные производные хроменона в качестве ингибиторов моноаминоксидазы: нацелены на неврологические и психические расстройства. *Молекулы.* 2019; 24 (3): 418. DOI: 10.3390 / молекулы24030418

42. Редфорд К.Э., Эбботт Г.В. Вездесущий флавоноид кверцетин является атипичным активатором калиевых каналов KCNQ. *Commun Biol.* 2020; 3 (1): 356. DOI: 10.1038 / s42003-020-1089-8

43. Д'Андреа Г. Кверцетин: флавонол с разнообразным терапевтическим применением? *Фитотерапия.* 2015; 106: 256-271. DOI: 10.1016 / j.fitote. 2015.09.018

44. Ананд Давид А.В., Арулмоли Р., Парасураман С. Обзор биологической важности кверцетина: биоактивного флавоноида. *Pharmacogn Rev.* 2016; 10 (20): 84-89. DOI: 10.4103 / 0973-7847.194044

45. Майлз С.Л., МакФарланд М, Найлз Р.М. Молекулярные и физиологические действия кверцетина: необходимость клинических испытаний для оценки его преимуществ при заболеваниях человека. *Nutr Rev.* 2014; 72 (11): 720-734. DOI: 10.1111 / Nure.12152

46. BatihaGE-S, BeshbishyAM, IkramM, et al. Фармакологическая активность, биохимические свойства и фармакокинетика основного природного полифенольного флавоноида: кверцетина. *Еда.* 2020; 9 (3): 374. DOI: 10.3390 / foods9030374

47. Вафадар А., Шабанинежад З., Мовахедпур А. и др. Кверцетин и рак: новое понимание его терапевтического воздействия на раковые клетки яичников. *Cell Biosci.* 2020; 10:32. DOI: 10.1186 / s13578-020-00397-0

48. Каваи Ю. Понимание метаболических превращений и молекулярного действия флавоноидов. *in vivo*:к новым стратегиям эффективного использования природных полифенолов для здоровья человека. *J Med Invest.* 2018; 65 (3.4): 162-165. DOI: 10.2152 / jmi.65.162

49. Руссо М., Мочча С., Спаньоло С., Тедеско И., Руссо Г.Л. Роль флавоноидов в борьбе с коронавирусной инфекцией. *Chem Biol Interact.* 2020; 328: 109211. DOI: 10.1016 / j.cbi.2020.109211

50. Салехи Б., Машин Л., Монзоте Л. и др. Терапевтический потенциал кверцетина: новые взгляды и перспективы для здоровья человека. *CAV Омега.* 2020; 5 (20): 11849-11872. DOI: 10.1021 / acsomega.0c01818

51. Mondal S, Rahaman ST. Флавоноиды: жизненно важный ресурс в здравоохранении и медицине. *Фарм Фармакол Инт Дж.* 2020; 8 (2): 91-104.

52. Güttner J, Veckenstedt A, Heinecke H, Pusztai R. Влияние кверцетина на течение инфекции вируса Менго у иммунодефицитных и нормальных мышей. Гистологическое исследование. *Acta Virol.* 1982; 26 (3): 148-155.

53. Векенштедт А., Гюттнер Дж., Белади И. Синергетическое действие кверцетина и мышиного альфа / бета-интерферона при лечении инфекции вируса Менго у мышей. *Antiviral Res.* 1987; 7 (3): 169-178. DOI: 10.1016 / 0166-3542 (87) 90005-2

54. Лю С.Ю., Рим Дж.Й., Парк В.Б. Антигерпетическая активность флавоноидов против вируса простого герпеса типа 1 (HSV-1) и типа 2 (HSV-2) *in vitro. Arch Pharm Res.* 2005; 28 (11): 1293-1301. doi: 10.1007 / BF02978215

55. Lee S, Lee HH, Shin YS, Kang H, Cho H. Анти-HSV-1 эффект кверцетина зависит от подавления TLR-3 в RAW. 264,7 ячеек. *Arch Pharm Res.* 2017; 40 (5): 623-630. DOI: 10.1007 / s12272-017-0898-x

56. Дебиаджи М., Татео Ф., Пагани Л., Луини М., Ромеро Э. Влияние флавоноидов прополиса на инфекционность и репликацию вируса. *Microbiologica.* 1990; 13 (3): 207-213.

57. DePalmaAM, VliegenI, DeClercqE, Neyts J. Селективные ингибиторы репликации пикорнавирусов. *Med Res Rev.* 2008; 28 (6): 823-884. DOI: 10.1002 / med.20125

58. Ishitsuka H, Ohsawa C, Ohiwa T. и др. Антипикорнавирус флавон Ro 09-0179. *Антимикробные агенты Chemother.* 1982; 22 (4): 611-616. DOI: 10. 1128 / AAC.22.4.611

59. González-Búrquez MDJ, González-Díaz FR, García-Tovar CG, et al. Сравнение между *in vitro* противовирусный эффект мексиканского прополиса и трех коммерческих флавоноидов против вируса чумы собак. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2018: 9. DOI: 10. 1155/2018/7092416

60. Ганесан С., Фарис А.Н., Комсток А.Т. и др. Кверцетин подавляет репликацию риновирусов *in vitro* а также *in vivo. Antiviral Res.* 2012; 94 (3): 258-271. DOI: 10.1016 / j.antiviral.2012.03.005

61. LiuZ, Zhao J, LiW, et al. Вычислительный скрининг и экспериментальная проверка противогриппозных эффектов кверцетина и хлорогеновой кислоты из традиционной китайской медицины. *Научный представитель* 2016; 6 (1): 19095. DOI: 10.1038 / srep19095

62. Лю З., Чжао Дж., Ли В. и др. Молекулярный докинг потенциальных ингибиторов гриппа H7N9. *Comput Math Methods Med.* 2015; 2015: 480764. DOI: 10.1155 / 2015/480764

63. Фатима К., Мэтью С., Сухаил М. и др. Докинг-исследования пакистанской геликазы NS3 HCV: возможная мишень противовирусного препарата. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e106339. DOI: 10.1371 / journal.pone.0106339

64. Мэтью С., Фатима К., Фатми М.К. и др. Компьютерное докинг-исследование ионного канала p7 из генотипа 3 и генотипа 4 HCV и его взаимодействия с природными соединениями. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0126510. DOI: 10.1371 / journal.pone.0126510

65. Бачметов Л., Гал-Танамы М., Шапира А. и др. Подавление вируса гепатита С флавоноидом кверцетином опосредуется ингибированием активности протеазы NS3. *J Viral Hepat.* 2012; 19 (2): e8 1-e88. DOI: 10.1111 / j.1365-2893.2011.01507.x

66. Lu N, Khachatoorian R, French SW. Кверцетин: биофлавоноиды как часть безинтерфероновой терапии гепатита С? *Эксперт Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10 (6): 619-621. DOI: 10.1586 / eri.12.52

67. Рохас Анхела, Дель Кампо Х.А., Клемент С. и др. Влияние кверцетина на жизненный цикл вируса гепатита С: от вируса к мишеням-хозяевам. *Научный представитель* 2016; 6 (1): 31777. DOI: 10.1038 / srep31777

68. Лу Н.Т., Креспи С.М., Лю Н.М. и др. Исследование фазы I повышения дозы демонстрирует безопасность кверцетина и исследует потенциал биофлавоноидных противовирусных препаратов у пациентов с хроническим гепатитом С. *Phytother Res.* 2016; 30 (1): 160-168. DOI: 10.1002 / ptr.5518

69. Полански Х., Джавахериан А., Ицковиц Э. Клинические испытания лечения травами ген-Эден-ВИР / Новирин при оральном герпесе. *На основе J Evid Integr Med.* 2018; 23 (8): 6269. DOI: 10.1177 / 2515690X18806269

70. Кумар П., Кханна М., Шривастава В. и др. Влияние добавок кверцетина на легочные антиоксиданты после экспериментальной инфекции вируса гриппа. *Exp Lung Res.* 2005; 31 (5): 449-459. doi: 10.1080 / 019021490927088

71. Кумар П., Шарма С., Кханна М., Радж Х.Г. Влияние кверцетина на перекисное окисление липидов и изменения морфологии легких при экспериментальной инфекции вируса гриппа. *Int J Exp Pathol.* 2003; 84 (3): 127-134. DOI: 10.1046 / j.1365-2613.2003.00344.x

72. Хайнц С.А., Хенсон Д.А., Остин М.Д., Джин Ф., Ниман, округ Колумбия. Добавки кверцетина и инфекции верхних дыхательных путей:

рандомизированное общественное клиническое исследование. *Pharmacol Res.* 2010; 62 (3): 237-242. DOI: 10.1016 / j.phrs.2010.05.001

73. Сиалделла-Кам Л., Ниман Д., Кнаб А. и др. Смешанная добавка с маслом FlavonoidFish вызывает иммуностимулирующие и противовоспалительные транскриптомные изменения у взрослых женщин с ожирением и избыточным весом - рандомизированное контролируемое исследование.*Питательные вещества.* 2016; 8 (5): pii: E277. DOI: 10.3390 / nu8050277

74. Kim CH, Kim JE, Song YJ. Противовирусная активность кверцетина и изокверцитрина против вирусов герпеса человека.*Молекулы.* 2020; 25 (10): 2379. DOI: 10.3390 / молекулы25102379

75. Hung PY, Ho BC, Lee SY и др. *Houttuynia cordata* нацелен на начальную стадию инфицирования вирусом простого герпеса. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0115475. DOI: 10.1371 / journal.pone.0115475

76. Эль-Туми С.А., Салиб Дж.Й., Эль-Кашак В.А. и др. Противовирусное действие экстрактов растений, богатых полифенолами, на вирус простого герпеса 1 типа. *Питание Sci Hum Wellness.* DOI: 10.1016 / j.fshw.2018.01.001

77. Чо В.К., Виратунга П., Ли Б.Х. и др. *Эпимедиум корейский* Накай проявляет широкий спектр противовирусной активности. *in vitro* а также *in vivo* вызывая клеточное противовирусное состояние. *Вирусы.* 2015; 7 (1): 352-377. DOI: 10.3390 / v7010352

78. Эверс Д.Л., Чао С.Ф., Ван Х и др. Флавоноиды, ингибирующие цитомегаловирус человека: исследования противовирусной активности и механизма действия.*Antiviral Res.* 2005; 68 (3): 124-134. DOI: 10.1016 / j.anti viral.2005.08.002

79. Занди К., Теох Б.Т., Сэм С.С. и др. Противовирусная активность четырех типов биофлавоноидов против вируса денге 2 типа.*Вирол Дж.* 2011; 8 (1): 560. DOI: 10.1186 / 1743-422X-8-560

80. Jasso-Miranda C, Herrera-Camacho I, Flores-Mendoza LK, et al. Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты полифенолов на макрофаги, инфицированные вирусом денге серотипов 2 и 3, усиливаются или не усиливаются антителами. *Устойчивость к заражению лекарствами.* 2019; 12: 1833-1852. DOI: 10.2147 / IDR.S210890

81. Ниман Д.К., Хенсон Д.А., Гросс С.Дж. и др. Кверцетин уменьшает болезни, но не снижает иммунные нарушения после интенсивных упражнений. *Медико-спортивные упражнения.* 2007; 39 (9): 1561-1569. DOI: 10,1249 / мсс. 0b013e318076b566

82. Nieman DC, Henson DA, Davis JM, et al. Влияние кверцетина на вызванные физической нагрузкой изменения цитокинов плазмы и мРНК мышечных и лейкоцитарных цитокинов.*J Appl Physiol.* 2007; 103 (5): 1728-1735. DOI: 10.1152 / japplphysiol.00707.2007

83. Nieman DC, Henson DA, Davis JM и др. Прием кверцетина не влияет на изменения цитокинов у спортсменов, участвующих в беге на выносливость в западных штатах.*J Interferon Cytokine Res.* 2007; 27 (12): 1003-1012. DOI: 10.1089 / jir.2007.0050

84. Чааби М. Противовирусные эффекты кверцетина и родственных соединений. *Натуропатические течения,* Специальное издание, апрель 2020 г., Противовирусные эффекты кверцетина и родственных ему соединений. https: // naturopathiccurrents.com/sites/default/files/ AntiviralEffects ofQuercetinandRelatedCompounds_0.pdf

85. Wu W, Li R, Li X, et al. Кверцетин как противовирусный агент подавляет проникновение вируса гриппа А.*Вирусы.* 2015; 8 (1): 6. DOI: 10.3390 / v8010006

86. Johari J, Kianmehr A, Mustafa MR, Abubakar S, Zandi K. Противовирусная активность байкалеина и кверцетина против японцев. вирус энцефалита. *Int J Mol Sci.* 2012; 13 (12): 16785-16795. doi: 10.3390 / ijms131216785

87. Рамадан М. Ф., Селим М. М.. Антимикробное и противовирусное действие нового обогащенного кверцетином лецитина.*J Food Biochem.* 2009; 33 (4): 557-571. DOI: 10.1111 / j.1745-4514.2009.00237.x

88. Fan D, Zhou X, Zhao C, et al. Противовоспалительное, противовирусное и количественное исследование кверцетина-3-*O*-β-D-глюкуронид в *Polygonum perfoliatum* Л. *Фитотерапия.* 2011; 82 (6): 805-810. DOI: 10. 1016 / j.fitote.2011.04.007

89. Сонг Дж. Х., Шим Дж. К., Чой Х. Дж. Кверцетин-7-рамнозид снижает репликацию вируса эпидемической диареи свиней через независимый путь, связанный с реактивными формами кислорода, индуцированными вирусами.*Вирол Дж.* 2011; 8 (1): 460. DOI: 10.1186 / 1743-422X-8-460

90. Илогхалу У., Холмс Б., Хативада Дж., Уильямс Л.Л. Отобранные экстракты растений проявляют противовирусное действие против суррогата мышиного норовируса. *Adv Microbiol.* 2019; 09 (04): 372-384. DOI: 10.4236 / aim.2019.94022

91. SeoDJ, Jeon SB, OhH, et al. Сравнение противовирусной активности флавоноидов против норовируса мыши и калицивируса кошек. *Контроль пищевых продуктов.* 2016; 60: 25-30. DOI: 10.1016 / j.foodcont.2015.07.023

92. Шинозука К., Кикучи Ю., Нишино С., Мори А., Тавата С. Ингибирующее действие флавоноидов на ДНК-зависимые ДНК- и РНК-полимеразы. *Experientia.* 1988; 44 (10): 882-885. DOI: 10. 1007 / BF01941188

93. Спеддинг Г., Рэтти А., Миддлтон Э. Ингибирование обратных транскриптаз флавоноидами. *Antiviral Res.* 1989; 12 (2): 99-110. DOI: 10.1016 / 0166-3542 (89) 90073-9

94. Cushnie TPT, Lamb AJ. Антимикробная активность флавоноидов. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26 (5): 343-356. DOI: 10.1016 / j.ijan timicag.2005.09.002

95. Huang RY, Yu YL, Cheng WC, et al. Иммунодепрессивный эффект кверцетина на активацию и функцию дендритных клеток.*J Immunol.* 2010; 184 (12): 6815-6821. DOI: 10.4049 / jimmunol.0903991

96. Weng Z, Zhang B, Asadi S, Zuyi W., Bodi Z, Shahrzad A, et al. Кверцетин более эффективен, чем кромолин, в блокировании высвобождения цитокинов тучными клетками человека и подавляет контактный дерматит и светочувствительность у людей.*PLoS One.* 2012; 7 (3): e33805. DOI: 10. 1371 / journal.pone.0033805

97. Лим Х., Мин Д.С., Пак Х., Ким Х.П. Флавоноиды препятствуют активации инфламмасом NLRP3.*Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 355: 93-102. DOI: 10.1016 / j.taap.2018.06.022

98. Каул Т.Н., Миддлтон Э., Огра ПЛ. Противовирусное действие флавоноидов на вирусы человека.*J Med Virol.* 1985; 15 (1): 71-79. DOI: 10.1002 / jmv.1890150110

99. Cheng Z, Sun G, Guo W, et al. Ингибирование репликации вируса гепатита В кверцетином в клеточных линиях гепатомы человека.*Virol Sin.* 2015; 30 (4): 261-268. DOI: 10.1007 / s12250-015-3584-5

100. ChiowKH, PhoonMC, Putti T, TanBKH, ChowVT. Оценка противовирусной активности*Houttuynia cordata* Thunb. экстракт, кверцетин, кверцетрин и цинансерин при заражении коронавирусом мышей и вирусом денге. *Азиатский Pac J Trop Med.* 2016; 9 (1): 1-7. doi: 10.1016 / j.apjtm.2015.12.002

101. Вайдья Б., Чо С.Ю., О К.С. и др. Эффективность периодического лечения кверцетином против вируса гриппа А H1N1 за счет модуляции экспрессии белка.*J. Agric Food Chem.* 2016; 64 (21): 4416-4425. DOI: 10.1021 / acs.jafc.6b00148

102. Дэвис Дж. М., Мерфи Е. А., Макклеллан Дж. Л., Кармайкл М. Д., Гангеми Д. Д.. Кверцетин снижает восприимчивость к инфекции гриппа после стрессовых упражнений.*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295 (2): R505-R509. DOI: 10.1152 / ajpregu.90319.2008

103. Ли М., Сон М., Рю Э. и др. Кверцетин-индуцированный апоптоз предотвращает инфицирование ВЭБ.*Oncotarget.* 2015; 6 (14): 12603-12624. DOI: 10.18632 / oncotarget.3687

104. Ji P, Chen C, Hu Y, et al. Противовирусная активность*Павловния опушенная* против энтеровируса 71 болезней рук, ног и рта. *Биол Фарм Булл.* 2015; 38 (1): 1-6. DOI: 10.1248 / bpb.b14-00357

105. Yao C, Xi C, Hu K, et al. Ингибирование репликации энтеровируса 71 и вирусной протеазы 3C кверцетином.*Вирол Дж.* 2018; 15 (1): 116. doi: 10.1186 / s12985-018-1023-6

106. Карвалью О.В., Ботельо К.В., Феррейра С.Г.Т. и др. *В пробирке* ингибирование вируса чумы собак флавоноидами и фенольными кислотами: значение структурных различий для разработки противовирусных препаратов. *Res Vet Sci.* 2013; 95 (2): 717-724. DOI: 10.1016 / j.rvsc.2013.04.013

107. Chiang LC, Chiang W., Liu MC, Lin CC. *В пробирке* противовирусная активность *Цезальпиния пульчеррима* и родственные ему флавоноиды. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52 (2): 194-198. DOI: 10.1093 / jac / dkg291

108. душ Сантуш А.Е., Кустер Р.М., Ямамото К.А. и др. Кверцетин и 3-О-гликозиды кверцетина из*Баухиния длиннолистная (*Бонг.) Steud. проявляют активность против вируса Маяро.*Векторы паразитов.* 2014; 7: 130. doi: 10.1186 / 1756-3305-7-130

109. Гао Дж., Сяо С., Лю Х и др. Ингибирование HSP70 снижает репликацию вирусов репродуктивного и респираторного синдрома свиней.*in vitro. BMC Microbiol.*2014; 14 (1): 64. DOI: 10.1186 / 1471-2180-14-64

110. Gravina HD, Tafuri NF, Silva Júnior A и др. *В пробирке* оценка противовирусного потенциала *транс*-коричная кислота, кверцетин и морин против вируса герпеса лошадиных 1. *Res Vet Sci.* 2011; 91 (3): e15 8-e162. DOI: 10.1016 / j.rvsc.2010.11.010

111. Закарян Х., Арабян Э., Оо А, Занди К. Флавоноиды: перспективные природные соединения против вирусных инфекций. *Arch Virol.* 2017; 162 (9): 2539-2551. DOI: 10.1007 / s00705-017-3417-y

112. Lalani S, Poh CL. Флавоноиды как противовирусные средства против энтеровируса A71 (EV-A71).*Вирусы.* 2020; 12 (2): 184. DOI: 10.3390 / v12020184

113. Choi HJ, Kim JH, Lee CH, et al. Противовирусная активность кверцетин-7-рамнозида против вируса эпидемической диареи свиней.*Antiviral Res.* 2009; 81 (1): 77-81. DOI: 10.1016 / j.antiviral.2008.10.002

114. Yi L, Li Z, Yuan K, et al. Небольшие молекулы, блокирующие проникновение коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома в клетки-хозяева.*J Virol.* 2004; 78 (20): 11334-11339. DOI: 10.1128 / JVI.78.20.11334-11339.2004

115. Рота П.А., Оберсте М.С., Монро С.С. и др. Характеристика нового коронавируса, связанного с тяжелым острым респираторным синдромом.*Наука.* 2003; 300 (5624): 1394-1399. DOI: 10.1126 / science.1085952

116. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, et al. Последовательность генома коронавируса, ассоциированного с атипичной пневмонией.*Наука.* 2003; 300 (5624): 1399-1404. DOI: 10.1126 / science.1085953

117. Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, et al. Уникальные и сохраненные особенности генома и протеома SAR Scoronavirus, раннего отделения от группы коронавирусов 2 происхождение. *J Mol Biol.* 2003; 331 (5): 991-1004. DOI: 10.1016 / S00222836(03) 00865-9

118. Nguyen TTH, Woo HJ, Kang HK, et al. Опосредованное флавоноидом ингибирование 3C-подобной протеазы коронавируса SARS, экспрессируемой в *Pichia pastoris. Biotechnol Lett.*2012; 34 (5): 831-838. DOI: 10.1007 / s10529-011-0845-8

119. Chen L, Li J, Luo C, et al. Связывающее взаимодействие кверцетин-3-β-галактозида и его синтетических производных с SARSCoV 3CL (pro): исследования взаимосвязи структура-активность выявили важные особенности фармакофора.*Bioorg Med Chem.* 2006; 14 (24): 8295-8306. DOI: 10.1016 / j.bmc.2006.09.014

120. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Вспышка пневмонии, связанная с новым коронавирусом, вероятно, происхождения летучих мышей.*Природа.* 2020; 579 (7798): 270-273. DOI: 10.1038 / s41586-020-2012-7

121. Лу Р, Чжао Х, Ли Дж и др. Геномная характеристика и эпидемиология нового коронавируса 2019 года: значение для происхождения вируса и связывания с рецептором.*Ланцет.* 2020; 395 (10224): 565-574. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30251-8

122. Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Кристаллическая структура основной протеазы SARSCoV-2 является основой для создания улучшенных ингибиторов α-кетоамида.*Наука.* 2020; 368 (6489): 409-412. DOI: 10.1126 / science.abb3405

123. Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. Влияние аскорбиновой кислоты на инфицирование культур трахеальных органов куриных эмбрионов коронавирусом. *Arch Virol.* 1978; 56 (3): 195-199. DOI: 10.1007 / BF01317848

124. Huang F, Li Y, Leung ELH, et al. Обзор терапевтических средств и китайских лекарственных трав против SARSCOV-2 (COVID-19). *Фармакологические исследования.* 2020; 2020 (158): 104929.

125. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Антиоксидантная активность кверцетина и его комплексов для медицинского применения.*Молекулы.* 2019; 24 (6): 1123. DOI: 10.3390 / молекулы24061123

126. Полански Х., Лори Г., болезнь С. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): первое указание на эффективность Gene-Eden-VIR / Novirin при инфекции SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (6): 105971. DOI: 10.1016 / j.ijantimicag.2020.105971

127. Филлипс Дж. М., Галлахер Т., Вайс С. Р.. Нейровирулентный мышиный коронавирус jhm.sd использует клеточные металлопротеиназы цинка для проникновения вируса и слияния клеток.*J Virol.* 2017; 91 (8): 1564-1576. DOI: 10. 1128 / JVI.01564-16

128. Han YS, Chang GG, Juo CG, et al. Папаин-подобная протеаза 2 (PLP2) коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV): экспрессия, очистка, характеристика и ингибирование.*Биохимия.* 2005; 44 (30): 10349-10359. DOI: 10.1021 / bi0504761

129. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK, Fernández-Larrea JB. Цинк-ионофорная активность кверцетина и эпигаллокатехин-галлата: от клеток Нера 1-6 к липосомной модели. *J. Agric Food Chem.* 2014; 62 (32): 8085-8093. doi: 10.1021 / jf5014633

130. Альшулер Л., Вейл А., Хорвиц Р. и др. Интеграционные соображения во время пандемии COVID-19.*Проводить исследования.* 2020; 16 (6): 354-356. DOI: 10.1016 / j.explore.2020.03.007

131. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, et al. Тучные клетки способствуют воспалению, вызванному коронавирусом: новое противовоспалительное средство

стратегия. *Средства для гомеостаза J Biol Regul.* 2020; 34 (1): 9-14. DOI: 10. 23812/20-Редакционный-Критас

132. Шайк Ю., Караффа А., Ронкони Дж., Лессиани Дж., Конти П. Воздействие полифенолов на тучные клетки с особым упором на эффект кверцетина и лютеолина. *Cent Eur J Immunol.* 2018; 43 (4): 476-481. DOI: 10.5114 / ceji.2018.81347

133. Джо С., Ким Х, Ким С., Шин Д.Х., Ким М.С. Характеристики флавоноидов как сильнодействующих ингибиторов 3C-подобных протеаз БВРС-КоВ. *Chem Biol Drug Des.* 2019; 94 (6): 2023-2030. DOI: 10.1111 / cbdd. 13604

134. Смит М., Смит Дж. С.. Перепрофилирование терапевтических средств для COVID-19: стыковка на базе суперкомпьютера к вирусному спайковому белку SARS-CoV-2 и интерфейсу вирусного спайкового белка и человеческого ACE2. *ChemRxiv.* 2020.

135. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: рассмотрите синдромы цитокинового шторма и иммуносупрессию.*Ланцет.* 2020; 395 (10229): 1033-1034. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30628-0

136. Досталь З., Модрянский М. Влияние кверцетина на экспрессию микроРНК: критический обзор. *Биомед Пап Мед Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019; 163 (2): 95-106. DOI: 10.5507 / bp.2019.030

137. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, et al. Возможный ингибитор COVID-19 основных протеаз (Mpro) из нескольких лекарственных соединений растений методом молекулярного стыковочного исследования. *Препринты.* 2020: 2020030226.

138. Хуэй Д.С., Азхар Э.И., Мадани Т.А. и др. Продолжающийся 2019-Эпидемия nCoV, создаваемая новыми коронавирусами, для глобального здравоохранения - последняя вспышка нового коронавируса в 2019 году в Ухане, Китай. *International J. of Infect Dis.* 2020; 2020 (91): 264-266.

139. Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, et al. Оценка полифенолов из*Broussonetia papyrifera* как ингибиторы протеазы коронавируса. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017; 32 (1): 504-512. DOI: 10.1080 / 14756366.2016.1265519

140. Lv Q, Zhang P, Quan P, et al. Кверцетин, ингибитор пневмолизина, защищает мышей от*Пневмококк* инфекционное заболевание. *Microb Pathog.* 2020; 140: 103934. DOI: 10.1016 / j.micpath.2019. 103934

141. Cavalcante MB, Saccon TD, Nunes ADC и др. Дазатиниб плюс кверцетин предотвращает возрастную дисфункцию матки и фиброз у мышей. *Старение.* 2020; 12 (3): 2711-2722. DOI: 10.18632 / старение.102772

142. Сарджакомо С., Сотджа Ф., Лисанти М.П. COVID-19 и хронологическое старение: сенолитики и другие антивозрастные препараты для лечения или профилактики коронавирусной инфекции?*Старение.* 2020; 12 (8): 6511-6517. DOI: 10.18632 / старение.103001

143. Chen X, Wang Z, Yang Z, et al. *Houttuynia cordata* блокирует инфекцию HSV за счет ингибирования NF-κB активация. *Antiviral Res.* 2011; 92 (2): 341-345. DOI: 10.1016 / j.antiviral.2011.09.005

144. Cheng SC, Huang WC, S. Pang JH, Wu YH, Cheng CY, et al. Кверцетин подавляет продукцию индуцированных IL-1β воспалительных цитокинов и хемокинов в клетках ARPE-19 через MAPK и NF-κB-сигнальные пути. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (12): 2957. DOI: 10.3390 / ijms20122957

145. Лю Л., Ма Х, Ян Н. и др. Ряд природных флавоноидов как ингибиторов тромбина: взаимосвязь структура-активность.*Thromb Res.* 2010; 126 (5): e365-e378. DOI: 10.1016 / j.thromres.2010.08.006

146. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. Противовирусные свойства витамина С.*Эксперт Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18 (2): 99-101. DOI: 10.1080 / 14787210.2020.1706483

147. Марик ЧП. Витамин С: важный «гормон стресса» при сепсисе.*J Thorac Dis.* 2020; 12 (Приложение 1): S84-S88. DOI: 10.21037 / jtd. 2019.12.64

148. Biskind MS, Мартин WC. Применение флавоноидов цитрусовых при респираторных инфекциях.*Am J Dig Dis.* 1954; 21 (7): 177. DOI: 10. 1007 / BF02886384

149. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Кверцетин и витамин С: экспериментальная синергетическая терапия для профилактики и лечения заболевания, связанного с SARS-CoV-2 (COVID-19).*Фронт Иммунол.* 2020; 11: 1451. DOI: 10.3389 / fimmu.2020.01451

150. Глинский Г.В. Трехсторонняя комбинация кандидатов в средства для смягчения пандемии: витамин D, кверцетин и эстрадиол проявляют свойства лекарственных средств для целенаправленного смягчения пандемии COVID-19, определяемые геномным отслеживанием мишеней SARS-CoV-2 в клетках человека.*Биомедицина.* 2020; 8 (5): 129. DOI: 10.3390 / biomedicines8050129

151. Ахмед А.К., Альбалави Ю.С., Шора Х.А. и др. Влияние четверной терапии: цинк, кверцетин, бромелайн и витамин С на клинические исходы пациентов, инфицированных COVID-19.*Реа Инт Дж. Энд и Диабе.* 2020; 1 (1): 018-021.

152. Янак С.Ф., Пиццорно Дж., Мессье Х., Фицджеральд К.Н. Доказательства, подтверждающие поэтапный иммунофизиологический подход к COVID-19 от профилактики до выздоровления.*Integr Med.* 2020; 19 (Приложение 1): 8-35.

153. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, et al. Могут ли питательные вещества и другие биоактивные молекулы из пищевых продуктов что-то сказать при лечении COVID-19?*Environ Res.* 2020; 191: 110053. DOI: 10.1016 / j.envres.2020.110053

154. Chojnacka K, Witek-Krowiak A, Skrzypczak D, Микула К., Млынарз П. Фитохимические вещества, содержащие биологически активные полифенолы в качестве эффективного агента против коронавируса, индуцирующего Covid-19. *J Funct Foods.* 2020; 73: 104146. DOI: 10.1016 / j.jff.2020.104146

155. Уильямсон Г., Керими А. Тестирование натуральных продуктов в клинических испытаниях, направленных на взаимодействие вирусного спайкового белка SARS-CoV-2 (Covid-19) и ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2). *Biochem Pharmacol.* 2020; 178: 114123. DOI: 10.1016 / j.bcp.2020.114123

156. Эванс Дж. М., Луби Р., Лукацер Д. и др. Подход функциональной медицины к COVID-19: вирус-специфические нутрицевтики и растительные агенты. *Integr Med.* 2020; 19 (Приложение 1): 34-42. https://www.ifm.org/ news-insights / Functional Medicine-Approach-covid-19-additionalresearch-nutraceuticals-botanicals

157. Mehrabian A, Mikaeeli S. Исследователи из Монреаля предлагают лечение от covid-19. По состоянию на 17 марта 2020 г. http: // www. mcgilltribune.com/sci-tech/montreal-researchers-propose-atreatment-for-covid-19-170320/

158. Абиан О., Ортега-Аларкон Д., Хименес-Алесанко А. и др. Структурная стабильность SARS-CoV-2 3CLpro и идентификация кверцетина в качестве ингибитора путем экспериментального скрининга.*Int J Biol Macromol.* 2020; 164: 1693-1703. DOI: 10.1016 / j.ijbiomac. 2020.07.235