DOI: 10.32751/2310-4910-2021-28-2-17

УДК 615.322:616.98

Т. М. ОСТАЩЕНКО¹, Н. Д. КОЗАК², Д. О. КОЗАК²

¹ – Командування Медичних сил Збройних Сил України, м. Київ, Україна

² – Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Нові підходи до лікування респіраторних вірусних інфекцій. Інформаційне повідомлення

Стаття репрезентує інформацію про протівірусну активність та потенційні механізми ресвератролу проти вірусів респіраторних шляхів, які розглядаються як суспільна загроза через їхнє швидке поширення, високу захворюваність та смертність серед населення.

Проведено первинний огляд літератури стосовно застосування препарату ресвератролу в клінічній практиці. Використання ресвератролу як лікарського препарату обмежується його швидким метаболізмом і поганою біодоступністю, що призводить до застосування надмірних доз перорального прийому з метою покращання його терапевтичних ефектів. За результатами багатьох досліджень, ресвератрол добре переноситься людьми, хоча є свідчення про те, що концентрації вище 1 г/кг можуть призводити до небажаних побічних ефектів, зокрема до диспепсичних розладів, діареї, нудоти та болю у животі. Крім того, тривалий прийом дуже високих доз ресвератролу може спровокувати серйозніші побічні ефекти, пов'язані з його здатністю негативно впливати на щитоподібну залозу або прооксидантними ефектами.

Останнім часом зростає значення ресвератролу як природної сполуки, а саме його терапевтичного потенціалу при респіраторних вірусних інфекціях. Ресвератрол та його аналоги виявляли протівірусну активність проти вірусів грипу, RSV, HCoV, HRV та hMPV як шляхом прямого пригнічення реплікації вірусу, так і через модуляцію імунної відповіді людини. Крім того, протизапальна та антиоксидантна активність, що лежить в основі кардіопротекторного ефекту ресвератролу, може сприяти полегшенню патологічних проявів, пов'язаних з респіраторним вірусом.

Ключові слова: ресвератрол, респіраторні вірусні інфекції, механізми протівірусної активності.

Інфекції дихальних шляхів, спричинені вірусними патогенами, визнані критичною проблемою громадського здоров'я через їхнє значне навантаження для здоров'я населення та економіки і спричиняють мільйони смертей щороку в усьому світі. Вірусні респіраторні інфекції становлять приблизно 25% загальної кількості інфекцій нижніх дихальних шляхів, хоча ця оцінка може бути дуже заниженою, оскільки вони недостатньо діагновані і часто призводять до бактеріальних суперінфекцій. У зв'язку з цим зростає впевненість стосовно вірусів як етіологічних агентів

внутрішньо- та позагоспітальної пневмонії, що вражає найчастіше дітей, пацієнтів із імунodefіцитом або літніх людей із супутніми хронічними захворюваннями, такими як хронічне обструктивне захворювання легень або серцево-судинні захворювання [5]. На даний час віруси грипу все ще залишаються найбільш значущими причинами інфекцій нижніх дихальних шляхів, за ними йдуть інші вірусні патогени, включаючи респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), коронавіруси людини (HCoV), риновірус (HRV) і метapневмовірус (hMPV) [3]. Зокрема, інфекції, викликані вірусами грипу та RSV, є найбільшим тягарем для охорони здоров'я; віруси сезонного грипу дійсно є однією з найпоширеніших причин важкої вірусної пневмонії, що призводить за глобальними оцінками від 290 000 до 650 000 смертей щороку. RSV вважається найпоширенішим етіологічним агентом інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей, що призводить до майже 3,2 млн госпіталізацій та 60 000 смертей у всьому світі серед дітей у віці до 5 років [6]. Більше того, hMPV нещодавно був визнаний причиною значної частини респіраторних захворювань у дітей (приблизно 10–12%), що призводить до госпіталізації 1 з 1000 дітей у віці до 5 років, при цьому найвищий показник для дітей віком до 2 років (2 з 1000) [8].

Загальновизнаним залишається той факт, що з минулого століття нові вірусні патогени, що походять від тварин-господарів і здатні виявляти велику патогенність у людей після специфічних геномних мутацій, були джерелом руйнівних пандемій і спалахів у всьому світі [4]. Серед них пандемічні віруси грипу траплялися кілька разів, від першої зареєстрованої пандемії «іспанського грипу» в 1918 р., спричиненої вірусом підтипу грипу А H1N1 (приблизно 500 млн людей у всьому світі і понад 50 млн смертей), до останнього спалаху грипу 2009 р., викликаного новим штамом грипу А H1N1 (приблизно 17 000 смертей у понад 213 країнах), та високопатогенний пташиний вірус H7N9 2017 р. в Азійсько-Тихоокеанському регіоні (приблизно 1600 підтверджених випадків і понад 600 смертей).

Окрім вірусів грипу, останнім часом набув актуальності HCoV, що спричиняє важкі інфекції нижніх дихальних шляхів та смерть, включаючи коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому 2003 р. (SARS-cov), коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому 2012 р. (MERS-cov) та SARS-cov-2 2020 р. [7]. Зокрема, SARS-cov викликав загалом 8096 випадків у 29 країні (774 летальних), тоді як MERS-cov показав вищу смертність, що призвело до 2266 підтверджених випадків (804 летальних). Нарешті, SARS-cov-2 спричинив приблизно 245 373 039 випадків захворювань (4 979 421 летальних) у 221 країні станом на 30 жовтня 2021 р. [9]. Незважаючи на високу гомологію з SARS-cov, SARS-cov-2 не володіє перехресним імунітетом, має вищий індекс репродукції (2–3,5), а, отже, вищу захворюваність [1].

Більшість смертей від інфекцій нижніх дихальних шляхів, спричинених пандемічними вірусами, зазвичай пов'язані з чинниками ризику,

включаючи вік до 5 років або старше 65 років, імуносупресію, основні хронічні захворювання, бідність та поганий доступ до медичних послуг. Захворювання, викликані пандемічними вірусами, призводять до великого навантаження на систему охорони здоров'я у зв'язку з тим, що інфіковані пацієнти частіше потребують госпіталізації, штучної вентиляції легень та лікування у відділенні інтенсивної терапії. Це викликає особливе занепокоєння, оскільки існує небагато терапевтичних стратегій, спрямованих на ці нові патогени та їхні важкі ускладнення, і, з огляду на це, зростає інтерес до розробки нових антивірусних стратегій. У зв'язку з цим похідні стилбену, такі як ресвератрол, привертають увагу завдяки їх множинній антиоксидантній, протизапальній та противірусній активності [2].

Ресвератрол (3,5,4'-тригідрокситрансстильбен) вперше був описаний у 1939 р. Такаотою як біоактивний компонент у коренях *Veratrum gandiflorum*. Пізніше ресвератрол був знайдений у кількох рослинах (виноград, чорниця, арахіс тощо). Ресвератрол погано розчиняється у воді і ста більшій при температурі тіла тільки в кислих середовищах, при цьому його розчинність і стабільність експоненціально зменшуються зі збільшенням рН.

Ресвератрол має особливі фармакокінетичні характеристики, що відзначаються швидким і інтенсивним метаболізмом, який супроводжується дуже низькою біодоступністю неметаболізованого ресвератролу в плазмі крові, що також залежить від його поганої розчинності при рН вище 7,4. Як повідомляється в літературі, після перорального прийому ресвератролу 77–80% цієї сполуки всмоктується у травному тракті, а 49–60% останнього виводиться із сечею. На рівні кишечника та в печінці ресвератрол швидко метаболізується, виробляючи різноманітні метаболіти (кон'югати сульфатів і глюкуронідів) з дуже малою біоактивністю, що сприяє його низькій біодоступності. Нещодавно кілька досліджень також виявили, що мікробіота кишечника відіграє важливу роль в метаболізмі ресвератролу, впливаючи як позитивно, так і негативно на його біодоступність. Було продемонстровано, що кишкові бактерії сприяють синтезу ресвератролу з його попередників (піцеїд) чи кон'югатів, або метаболізують ресвератрол у його відновлену форму (дигідроресвератрол), яка, у свою чергу, може абсорбуватися, кон'югуватися та виводитись.

Ресвератрол, що потрапляє в кров, можна знайти в трьох різних формах: глюкуронід, сульфат або неметаболізований. Останній, зв'язуючись з альбуміном та ліпопротеїнами, такими як ліпопротеїни низької щільності, утворює комплекси, які розглядаються як поліфенольний резервуар, обмежуючи таким чином його біодоступність. Кілька досліджень продемонстрували, що у людей початкова доза 25 мг призводила до концентрації в плазмі від 1 до 5 нг/мл, а збільшення доз (до 5 г) призводило до концентрації ресвератролу в плазмі до 530 нг/мл.

Використання ресвератролу як лікарського препарату обмежено його швидким метаболізмом і поганою біодоступністю, що призводить до застосування надмірних доз перорального прийому з метою покращання його терапевтичних ефектів. Ресвератрол за результатами багатьох досліджень дуже добре переноситься людьми, хоча є свідчення того, що концентрації вище 1 г/кг можуть призвести до небажаних побічних ефектів, зокрема до диспепсичних розладів, діареї, нудоти та болю у животі. Крім того, тривалий прийом дуже високих доз ресвератролу може спровокувати серйозніші побічні ефекти, пов'язані із його здатністю негативно впливати на щито-подібну залозу або прооксидантними ефектами.

Враховуючи ці критичні обмеження, тривають широкі дослідження різних методологічних підходів, спрямованих на покращання біодоступності ресвератролу та його ефективності. Нині найперспективнішими інструментами є синтез нових аналогів ресвератролу та розробка систем доставки ліків на основі наноносіїв.

Метоксильовані, гідроксильовані та галогеновані похідні ресвератролу показали сильнішу фармакологічну дію та кращий фармакокінетичний профіль, ніж сам ресвератрол в моделях *in vitro* та на тваринах. Зокрема, було продемонстровано, що метоксильовані аналоги ресвератролу підвищують ліпофільність, абсорбцію, клітинне поглинання та пероральну біодоступність ресвератролу. Також повідомлялося, що гідроксильовані похідні ресвератролу швидко всмоктуються, тоді як галогеновані похідні характеризуються високою ліпофільністю.

Нарешті, з огляду на інноваційні системи доставки ліків, було продемонстровано, що інкапсуляція ресвератролу в ліпідні наноносії або ліпосоми, емульсії, міцели, а також його введення в полімерні наночастинки, тверді дисперсії та нанокристали покращують розчинність ресвератролу у воді та хімічну стабільність у дослідженнях *in vitro* або *in vivo*, поліпшуючи, таким чином, його біодоступність, а також зменшуючи побічні ефекти.

Є цікавим той факт, що ресвератрол показав пригнічувальну активність проти вірусної реплікації та спричиненого вірусом запалення при захворюваннях, зумовлених кількома патогенними вірусами людини, включаючи респіраторні віруси: вірус грипу, RSV, HCoV та HRV, які будуть детально описані нижче.

Противірусну активність ресвератролу було продемонстровано в кількох дослідженнях *in vitro*, що свідчило про множинні клітинні та молекулярні механізми. Лікування ресвератролом ефективно пригнічує реплікацію вірусу грипу залежно від дози (10–20 мкг/мл), знижуючи трансляцію пізніх вірусних білків і блокуючи ядерно-цитоплазматичну транслокацію вірусних рибонуклеопротеїнів, ключовий етап вірусної реплікації, що передує збиранню віріону і його вивільненню. Ці ефекти

були опосередковані пригніченням внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких як протеїнкіназа С і протеїнкінази, що активуються мітогенами. Пізніше також було продемонстровано, що аналог ресвератролу відновлював окислювально-відновний дисбаланс клітини-господаря залежно від дози (5–20 мкг/мл), викликаний зниженням рівня глутатіону, спричиненим вірусом, що перешкоджає дозріванню гемаглютиніну.

Подальші дослідження *in vitro* підтвердили противірусну активність ресвератролу, а також інших сполук, що належать до класу стилібенів, проти різних підтипів вірусів грипу шляхом інгібування нейрамінідаз. Справді, природні стилібеноїди, виділені з рослин (*Gnetum pendulum*), мали ефективність проти вірусів грипу H1N1 і H3N2 (інгібіторна концентрація: 45 мкМ; токсична доза для 50% загибелі клітин: 90 мкМ; терапевтичний індекс: 2). Цікаво, що ресвератрол також був здатний пригнічувати інфекцію вірусу грипу В людини, а також вірусу свинячого грипу А.

На додаток до прямого пригнічення реплікації вірусу (концентрація напівмаксимального інгібування: 24,7 мкМ; середнє пригнічення росту 50%: >100 мкМ; терапевтичний індекс: 4), нещодавно було продемонстровано, що ресвератрол також модулює імунну відповідь клітини-господаря проти кількох клінічних штамів вірусу грипу А H1N1 та H3N2. Підвищена експресія гена IFN β через шлях TLR9/IRF7, що спостерігається після лікування ресвератролом, припускає, що IFN β , ймовірно, діє синергетично з ресвератролом, щоб пригнічувати реплікацію вірусу.

Нарешті, дослідження *in vivo* показали, що ресвератрол покращував виживання без захворювання та знижував титри легеневих вірусів у мишей, інфікованих вірусом грипу А.

Примітно, що в дослідженнях *in vitro* або *in vivo* спостерігалася значна варіабельність ефективної дози ресвератролу. Наприклад, напівмаксимальна ефективна концентрація ресвератролу щодо кількох підтипів вірусів грипу А та В *in vitro* коливається від 5 до 26,3 мкг/мл, тоді як концентрації ресвератролу, що використовуються для лікування мишей, інфікованих грипом А, коливаються від 1 до 30 мг/кг/добу.

Протягом останніх десяти років терапевтичний потенціал ресвератролу проти RSV досліджували з огляду на той факт, що сучасні методи лікування показали сумнівний сприятливий вплив на клінічні результати, такі як запалення дихальних шляхів та арил-гідрокарбон рецептор (AHR).

Дослідження *in vitro* показали, що ресвератрол є багатообіцяючим противірусним засобом, оскільки він пригнічує реплікацію RSV і покращує асоційоване з вірусом запалення дихальних шляхів і AHR, модулюючи сигнальні шляхи клітини-господаря, які беруть участь у хронічному запаленні та ураженні легенів. У зв'язку з цим було помічено, що ресвератрол інгібував індукований вірусом домен-вмісний адаптер

Toll/інтерлейкін-1 рецептора (TIR), що індукуює інтерферон- β (TRIF) і експресію білка кінази 1, який зв'язує TANK (TBK1), знижуючи продукцію IL-6 – ключового цитокіна, що співвідноситься із тяжкістю захворювання або зниженням рівнів INF γ .

Дослідження *in vivo* продемонстрували, що введення ресвератролу знижувало титр вірусу, рівні INF γ , а також кількість клітин запалення (тобто NK-клітин, макрофагів і CD3⁺ T-клітин) в легенях, тим самим ослаблюючи запалення дихальних шляхів і гіперчутливість. Клінічно важливо, що рівні нейротрофінів (фактора росту нервів і нейротрофічного чинника головного мозку), які беруть участь у тривалому запаленні, пов'язаному з RSV-інфекцією, також були знижені після лікування ресвератролом.

У дослідженнях *in vitro* нещодавно було показано, що SARS-cov і MERS-cov чутливі до ресвератролу, що свідчить про перспективні противірусні та протизапальні ефекти. Було показано, що синтезовані похідні ресвератролу пригнічують реплікацію SARS-cov та зменшують його цитопатичний ефект, тоді як для самого ресвератролу ефекту не спостерігали. Що стосується MERS-cov, було описано, що ресвератрол зменшує експресію вірусної РНК та вихід вірусу залежно від дози (31,5–250 мкМ та 150–250 мкМ відповідно). Цікаво, що послідовне лікування ресвератролом у нижчих концентраціях (62,5 мкМ) все ще пригнічує реплікацію MERS-cov. Цей противірусний ефект був відповідальним за зменшення спричиненого вірусами апоптозу, що призвело до збільшення виживання клітин, про що свідчить зниження рівня каспази-3 в інфікованих клітинах після лікування ресвератролом.

Стосовно HRV, було виявлено, що ресвератрол проявляє високу дозо-залежну противірусну активність щодо його реплікації в культурах клітин та епітелії носа *ex vivo* (терапевтичний індекс: >111). Крім того, активація запальної реакції в інфікованому епітелії носа була обернена після впливу ресвератролу. Ресвератрол дійсно знижував індуковану вірусом секрецію IL-6, IL-8 і RANTES до рівнів, подібних до рівня неінфікованого епітелію носа. Ресвератрол також змінив експресію ICAM-1, клітинного рецептора HRV, який також функціонально бере участь у запаленні. Ці результати можуть представляти особливий інтерес, оскільки вироблення HRV-індукованих прозапальних цитокінів і хемокінів, можливо, бере участь у патогенезі риновірусних інфекцій.

Нарешті, було продемонстровано, що ресвератрол зменшує реплікацію hMPV залежно від дози (10–50 мкМ) в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, не впливаючи на транскрипцію вірусних генів і синтез білка, що вказує на інгібування вірусної реплікації на рівні збирання та/або вивільнення вірусу. Секреція медіаторів запалення також була значно зменшена через пригнічення фактора транскрипції NF- κ B і IRF-3, зв'язу-

ваного з їхнім спорідненим сайтом промоторів ендегенних генів, модулюючи експресію прозапальних медіаторів.

Таким чином, респіраторні вірусні інфекції є важливою проблемою громадського здоров'я через їхню високу передачу та відсутність перехресних імунних реакцій, що спричиняє значну захворюваність та смертність у дітей та пацієнтів з ослабленим імунітетом або людей похилого віку, а отже, погіршує економічну ситуацію у всьому світі.

Важкі ускладнення, включаючи пневмонію, дихальну недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром та поліорганну недостатність, можуть бути результатом запалення та пошкодження легенів, спричиненого безпосередньо вірусною інфекцією епітелію дихальних шляхів, або імунними реакціями, залученими для боротьби з вірусом, що поширюється. Насправді, як описано раніше, під час інфекцій вірусу грипу, RSV, HRV та hMPV надлишкова продукція прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, IFN γ тощо) та надмірна активація імунних клітин (нейтрофілів, макрофаги, CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітини тощо) можуть посилити пошкодження легеневої тканини, пов'язане з вірусом.

Натомість, на даний момент немає клінічно перевірених противірусних препаратів для лікування пандемій, спричинених новими респіраторними вірусами, такими як SARS-cov, MERS-cov та SARS-cov-2.

Останнім часом зростає значення ресвератролу як природної сполуки, а саме його терапевтичного потенціалу при респіраторних вірусних інфекціях. Ресвератрол та його аналоги виявляли противірусну активність проти вірусів грипу, RSV, HCoV, HRV та hMPV як шляхом прямого пригнічення реплікації вірусу, так і через модуляцію імунної відповіді людини. Крім того, протизапальна та антиоксидантна активність, що лежить в основі кардіопротекторного ефекту ресвератролу, може сприяти полегшенню патологічних проявів, пов'язаних з респіраторним вірусом.

Ресвератрол має потенційну противірусну дію, але разом з тим і низьку біодоступність після перорального прийому, оскільки він легко метаболізується і має низьку розчинність у воді, що призводить до поганого всмоктування. Справді, концентрації в плазмі людини (до 530 нг/мл) після прийому ресвератролу (до 5 г) набагато нижчі, ніж ефективні проти респіраторних вірусів *in vitro*. Це означає, що людині можуть знадобитися набагато вищі дози ресвератролу, що потенційно може призвести до серйозних побічних ефектів через переокиснення ліпідів, пошкодження ДНК і загибель клітин.

Перспективи наступних наукових досліджень. У майбутньому розвиток нанотехнологічних способів доставки ресвератролу або його аналогів може стати перспективною стратегією лікування респіраторних

вірусних інфекцій з огляду на безперервну появу нових патогенів, відповідальних за епідемію або пандемію в усьому світі, як-от SARS-cov-2.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Методичні рекомендації щодо профілактики, мінімізації захворюваності особового складу ЗС України гострою респіраторною хворобою, спричиною коронавірусом COVID-19 (друге видання) / за ред. В. Л. Савицького. УВМА, 2020. 108 с.
2. Abba Y., Hassim H., Hamzah H., Noordin M. M. Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Adv. Virol.* 2015: 184241.
3. Alimi Y., Lim W. S., Lansbury L., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J. S. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *Journal of Clinical Virology*. 2017. Vol. 95, P. 26–35.
4. Bradley B. T., Bryan A. Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019. Vol. 36. P. 152–159.
5. Dandachi D., Rodriguez-Barradas M. C. Viral pneumonia: Etiologies and treatment. *Journal of Investigative Medicine*. 2018. Vol. 66. P. 957–965.
6. Daoud A., Laktineh A., Macrander C., Mushtaq A., Soubani A. O. Pulmonary complications of influenza infection: A targeted narrative review. *Postgraduate Medicine*. 2019. Vol. 131. P. 299–308.
7. Lai C. C., Shih T. P., Ko W. C., Tang H. J., Hsueh P. R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. Vol. 55.
8. Russell C. J., Penkert R. R., Kim S., Hurwitz J. L. Human Metapneumovirus: A largely unrecognized threat to human health. *Pathogens*. 2020. Vol. 9. E109.
9. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Digital source]. Mode of access: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

References

1. Savitskyi, V. L. (Ed). (2020). Metodichni rekomendatsii shchodo profilaktyky, minimizatsii zakhvoriuvanosti osobovoho skladu ZS Ukrainy hostroiu respiratornoiu khvoroboiu, sprychynenoiu koronavirusom COVID-19 (druhe vydannia). Kyiv : UVMA. [In Ukrainian].
2. Abba, Y., Hassim, H., Hamzah, H. & Noordin, M. M. (2015). Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Adv Virol.*, 2015, 184241.

3. Alimi, Y., Lim, W. S., Lansbury, L., Leonardi-Bee, J. & Nguyen-Van-Tam, J. S. (2017). Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *Journal of Clinical Virology*, 95, 26–35.
 4. Bradley, B. T. ? Bryan, A. (2019). Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 36, 152–159.
 5. Dandachi, D., Rodriguez-Barradas, M. C. (2018). Viral pneumonia: Etiologies and treatment. *Journal of Investigative Medicine*, 66, 957–965.
 6. Daoud, A., Laktineh, A., Macrander, C., Mushtaq, A. & Soubani, A. O. (2019). Pulmonary complications of influenza infection: A targeted narrative review. *Postgraduate Medicine*, 131, 299–308.
 7. Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J. & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105924.
 8. Russell, C. J., Penkert, R. R., Kim, S. & Hurwitz, J. L. (2020). Human Metapneumovirus: A largely unrecognized threat to human health. *Pathogens*, 9, E109.
 9. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Digital source]. Mode of access: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
-

T. M. OSTASCHENKO¹, N. D. KOZAK², D. O. KOZAK²

¹ – Medical Forces Command of the Armed Forces of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² – Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

New approaches to the treatment of respiratory viral infections.

Information message

Summary

The article presents an overview of antiviral activity and potential mechanisms of resveratrol against respiratory viruses, which are considered a public threat due to their rapid spread, high morbidity and mortality among the population.

The use of resveratrol as a medicine is limited by its rapid metabolism and poor bioavailability, which leads to the use of excessive doses of oral administration to improve its therapeutic effects. According to many studies, resveratrol is very well tolerated by humans, although there is evidence that concentrations above 1 g / kg can lead to adverse effects, including dyspepsia, diarrhea, nausea, and abdominal pain. In addition, long-term use of very high doses of resveratrol may cause more serious side effects associated with its ability to act adversely on thyroid or prooxidant effects.

Recently, the importance of resveratrol as a natural compound, namely its therapeutic potential in respiratory viral infections, is growing. Resveratrol and its analogues showed antiviral activity against influenza viruses, RSV, HCoV, HRV, and

hMPV, by both direct suppression of virus replication and modulation of the human immune response. In addition, the anti-inflammatory and antioxidant activity that underlies the cardioprotective effect of resveratrol may help alleviate the symptoms associated with the respiratory symptoms associated with the respiratory virus.

Key words: *resveratrol, respiratory viral infections, mechanisms of antiviral activity.*

Т. Н. ОСТАЩЕНКО¹, Н. Д. КОЗАК², Д. А. КОЗАК²

¹ – Командование Медицинских сил Вооруженных Сил Украины, г. Киев, Украина

² – Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

Новые подходы к лечению респираторных вирусных инфекций. Информационное сообщение

Резюме

В статье представлена информация о противовирусной активности и потенциальных механизмах ресвератрола против вирусов респираторных путей, которые рассматриваются как общественная угроза из-за их быстрого распространения, высокой заболеваемости и смертности среди населения.

Использование ресвератрола в качестве лекарственного препарата ограничено его быстрым метаболизмом и плохой биодоступностью, что приводит к применению чрезмерных доз перорального приема с целью улучшения его терапевтических эффектов. По результатам многих исследований, ресвератрол хорошо переносится людьми, хотя есть свидетельства о том, что концентрации выше 1 г/кг могут привести к нежелательным побочным эффектам, в частности к диспепсическим расстройствам, диарее, тошноте и боли в животе. Кроме того, длительный прием очень высоких доз ресвератрола может спровоцировать более серьезные побочные эффекты, связанные с его способностью оказывать негативное влияние на щитовидную железу или прооксидантными эффектами.

В последнее время растет значение ресвератрола как природного соединения, а именно его терапевтического потенциала при респираторных вирусных инфекциях. Ресвератрол и его аналоги проявляли противовирусную активность против вирусов гриппа, RSV, HCoV, HRV и hMPV как путем прямого угнетения репликации вируса, так и через модуляцию иммунного ответа человека. Кроме того, противовоспалительная и антиоксидантная активность, лежащая в основе кардиопротекторного эффекта ресвератрола, может способствовать облегчению патологических проявлений, связанных с респираторным вирусом.

Ключевые слова: *ресвератрол, вирусные респираторные инфекции, механизмы противовирусной активности.*

Стаття надійшла до редакції 14.10.2021 р.