

ПОДХОДЫ К ФИТОТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Ю.А. Смирнов, Н.Н. Носик, Д.Н. Носик
ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург)

Approaches to phytotherapy of HIV infection

Yu.A. Smirnov, N.N. Nosik, D.N. Nosik
FGBU "FNIICEM them. N.F. Gamalei" Ministry of Health of the Russian Federation (St.Petersburg, Russia)

РЕЗЮМЕ

Проблема борьбы с ВИЧ-инфекцией имеет огромное значение для всего мира. Поэтому поиски новых противовирусных средств являются весьма актуальными. Наряду с поисками новых синтетических препаратов проводятся изыскания антивирусных веществ растительного происхождения. В обзоре приведены общие сведения о ВИЧ-инфекции, обобщены научные данные об антивирусной активности растительных лекарственных средств. Рассматриваются механизмы этого действия биологически активных веществ лекарственных растений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антивирусная активность, лекарственные растения, биологически активные вещества.

RESUME

The HIV infection is worldwide public health problem. Therefore, the search for new antiviral drugs are very important. Along with the search of new synthetic drugs surveys of antiviral substances of plant origin are conducted. In the overview data on anti-HIV effective substances from medicinal plants are summarized with attention on their mechanisms of action.

Keywords: HIV infection, antiviral activity, medicinal plants, biologically active substances.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины является борьба с ВИЧ-инфекцией, которая за короткий срок привела к заболеваемости и гибели миллионы людей. Человечество узнало о ней в начале 80-х годов прошлого века, когда американские врачи обратили внимание на возрастающее число случаев заболевания молодых мужчин пневмоцистной пневмонией и саркомой Капоши. Поражала высокая смертность заболевших – более 40 %. Неожиданностью оказался и тот факт, что подавляющее большинство заболевших мужчин были гомо- или бисексуалы.

В 1981 году был обнаружен возбудитель этого заболевания – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), который относится к семейству РНК-содержащих ретровирусов (*Retroviridae*, от лат. retro – обратный). Именно ВИЧ является причиной ВИЧ-инфекции, которая в терминальной стадии заканчивается СПИДом. Тогда и появился термин: AIDS – СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) [2].

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание. Вирус пора-

жает клетки иммунной системы, имеющие на своей поверхности рецепторы CD4: Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, дендритные клетки, клетки микроглии. В результате угнетается иммунная система, развивается СПИД, организм больного теряет возможность защищаться от инфекций и опухолей, возникают вторичные оппортунистические заболевания, которые не характерны для людей с нормальным иммунным статусом.

Миллионы людей в мире инфицированы ВИЧ, и каждую минуту происходит новое заражение вирусом. Для нашей страны эта проблема, к сожалению, тоже актуальна. В России по данным за март 2017 года зарегистрировано 1103150 ВИЧ-инфицированных, и это число продолжает расти.

Известно два типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Первый из них распространен повсеместно. ВИЧ-2 эндемичен для Западной Африки и мест, миграционно связанных с этим районом. Популяция ВИЧ-1 неоднородна. Основная группа штаммов ВИЧ-1 названа группой М (от англ. main – основной). Кроме нее есть еще группа О (от англ. outlier – лежащий вне)

группа N (от англ. new – «новые»). В группе M обнаружено несколько субтипов или клайдов ВИЧ-1, обозначенных буквами латинского алфавита, начиная с A.

Для вирусов иммунодефицита человека, циркулирующих в России, также характерна неоднородность популяции. Наибольшее распространение в последнее время получил субтип A (93 %). Выявляются рекомбинантные штаммы, в частности рекомбинант A/B, у которого ген gag представлен субтипом A, а ген env – субтипом B. Отмечено появление подтипа C в Приморье [1, 3, 4].

В настоящее время медицина располагает более, чем тремя десятками синтетических антиретровирусных препаратов, относящихся к нескольким классам и действующих на различные этапы репродукции ВИЧ. Эти препараты улучшают качество жизни инфицированных людей и продлевают им жизнь. Однако они не могут избавить организм от интегрированного вируса. К тому же они обладают высокой токсичностью для пациентов. При появлении резистентных штаммов ВИЧ эти препараты становятся неэффективными. Поэтому поиски новых противовирусных средств являются весьма актуальными. Наряду с поисками новых синтетических препаратов, проводятся изыскания антивирусных веществ растительного происхождения. Известно, что биологически активные вещества (БАВ) из лекарственных растений обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и антивирусным действием [7].

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Стратегия подавления репродукции ВИЧ связана с воздействием на различные этапы его жизненного цикла, который состоит из:

1) прикрепления вируса к рецепторам клетки (вирусный белок gp120 взаимодействует с клеточными CD4-рецептором и CCR5/CXCR4-коррецепторами, являющимися хемокиновыми рецепторами);

2) слияние мембран в результате изменения конформации поверхностных белков ВИЧ;

3) освобождение вирусной РНК от структурных белков вируса;

4) обратная транскрипция вирусной РНК с помощью фермента обратной транскриптазы, в результате образуется двуцепочечная ДНК копия вирусного генома;

5) миграция ДНК в ядро клетки через ядерную мембрану;

6) интеграция ДНК в хромосомную ДНК клетки с помощью интегразы (образование провирусной ДНК);

7) транскрипция провирусной ДНК с помощью РНК-полимеразы;

8) транспорт м-РНК ВИЧ из ядра клетки в её цитоплазму;

9) синтез вирусных белков;

10) транспорт вирусных белков, их упаковка и сборка новых вирионов;

11) отпочковывание от зараженной клетки и созревание вирионов с помощью протеазы [2].

Поэтому мишенями воздействия лекарственных средств, направленных на подавление репродукции ВИЧ, являются:

– воздействие на процесс проникновения вируса в клетку – взаимодействие с рецептором и ко-рецептором, нарушение слияния с оболочкой клетки;

– воздействие на освобождение вирусного генома от оболочек и на обратную транскрипцию (РНК в ДНК);

– воздействие на интеграцию к-ДНК в геном клетки;

– воздействие на транскрипцию (ДНК в РНК);

– воздействие на трансляцию и расщепление белка;

– воздействие на сборку вириона и выход вирусных частиц из клетки.

Синтетические антиретровирусные препараты, которыми располагает медицина, относятся к нескольким классам и действуют на различные этапы репродукции ВИЧ:

1. Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (нуклеозидные аналоги).

2. Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ненуклеозидные аналоги).

3. Ингибиторы протеазы ВИЧ.

4. Ингибиторы интегразы ВИЧ.

5. Ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку (ингибиторы слияния и ингибиторы хемокиновых рецепторов).

Эффективным считается применение комбинации препаратов разных классов, что обеспечивает более полное подавление репродукции вируса. Такая терапия называется «высокоактивной антиретровирусной терапией» (ВААРТ). Несомненно, появления ВААРТ кардинально изменило ситуацию в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции, улучшив качество жизни инфицированных людей и продлив им саму жизнь [5, 6, 10, 15, 28, 57, 63].

Однако сложная природа ВИЧ позволяет вирусу адаптироваться к действию химиопре-

паратов, и в результате терапии появляются резистентные к действию лекарств штаммы ВИЧ. Другой проблемой является высокая токсичность препаратов, дающих многочисленные побочные эффекты. Эти препараты ВИЧ-инфицированные пациенты должны принимать всю жизнь, т.к. пока нет средств, способных избавить организм от интегрированного вируса.

Течение ВИЧ-инфекции тесно связано с развитием оппортунистических инфекций. Особенно часто возникают сопутствующие герпетическая и цитомегаловирусная инфекции.

Поэтому весьма актуальным остается поиск новых лечебных и профилактических препаратов, менее токсичных и активных в отношении нескольких вирусов одновременно. Способных также атаковать резервуары вируса, пока недоступные для проникновения существующих средств.

Природа всегда была основой для поиска средств борьбы с инфекциями, и вскоре после обнаружения возбудителя ВИЧ-инфекции начались исследования действия биологически активных веществ (БАВ) из природных продуктов на этиологический агент этой инфекции – «чумы XX века». ВОЗ в 1989 году призвала обратить внимание на возможности этномедицины и фитотерапии для борьбы с ВИЧ/СПИДом [66].

В результате вышеназванных причин существует потребность в поиске новых веществ, в том числе и растительного происхождения. Они относительно недороги, у них менее выражены токсические эффекты и они могут участвовать в стабилизации физиологических функций организма [42, 58, 64].

Новые антиретровирусные вещества растительного происхождения также могут быть использованы в комбинации с уже применяемыми химиотерапевтическими средствами, что позволит получить аддитивный и/или синергидный эффект [26].

Поэтому изучение опыта этномедицины по применению растительных веществ может привести к появлению не только новых антиретровирусных средств, но и новых механизмов воздействия на ВИЧ.

АНТИ-ВИЧ ВЕЩЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Природа всегда дает источники лекарств против различных болезней. В научной литературе представлено большое количество сообщений о лекарственных растениях, обла-

дающих анти-ВИЧ активностью. Экстракты из них содержат различные биологически активные вещества (БАВ), возможные кандидаты в средства борьбы с ВИЧ инфекцией. В настоящее время определены некоторые соединения растительного происхождения с анти-ВИЧ активностью. Эти БАВ принадлежат к фенольным соединениям (среди них флавоноиды, кумарины, лигнаны, таннины), алкалоидам, эфирным маслам (терпены и терпеноиды), пептидам, полисахаридам.

Фенольные соединения

Фенольные соединения — вещества ароматической природы, наиболее распространены и свойственны каждому растению и даже каждой растительной клетке. Среди них: простые фенолы; производные бензойной кислоты (фенольные кислоты); фенолоспирты и фенилуксусные кислоты; производные фенилпропана (оксикоричные кислоты и спирты, кумарины); флавоноиды и изофлавоноиды; лигнаны; полимерные фенольные соединения лигнин, таннины, меланины. Оказалось, что многие фенольные соединения обладают анти-ВИЧ активностью. Кальцеолариозид В, один из фенольных компонентов, полученных из ясеня Зибольда (*Fraxinus sieboldiana auct.*), связывается с белком gp41 ВИЧ и, таким образом, препятствует его адсорбции [25]. Полифенолы, в частности проантоцианиды, экстрагируемые из коры гаммелиса вирджинского (*Hamamelis virginiana*) заметно ингибировали обратную транскриптазу ВИЧ [70]. Также ингибировали обратную транскриптазу ВИЧ макрокарпалы из листьев эвкалипта шарикового (*Eucalyptus globulus Labill*) [44] и полифенол маллотояпонин из маллотуса японского (*Mallotus japonicus (Thunb)*) [43].

Кумарины широко распространены в растениях семейств зонтичных, рутовых, бобовых, пасленовых, сложноцветных, конскокаштановых. Локализуются в плодах, корнях, коре, цветках, в меньшем количестве – в траве и листьях. Показано, что кумарин суксдорфин, экстрагированный из сосновых шишек ломатиума рассеченного (*Lomatium suksdorfii (Nutt.) Mathias & Conslance*) модифицирует репликацию ВИЧ [29]. Кориандрин, флюороизокумарин, извлеченный из кориандра посевного (кинза, кишнец) (*Coriandrum sativum L.*), после УФ облучения ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ [20].

Флавоноиды в большем или меньшем количестве содержатся почти во всех высших растениях. Локализуются главным образом в листьях, цветках и плодах, реже в стеблях и подземных органах. В растениях большинство флавоноидов присутствует в виде гликозидов, которые лучше растворяются в клеточном соке. Спектр фармакологической активности флавоноидов очень широк. В частности, они подавляют репликацию вирусов. Так, японские ученые показали, что флавоноид глицирризин, экстрагированный из солодки (*Glycyrrhiza sp.*), обладает *in vitro* ингибиторным эффектом на инфекционность и цитопатическую активность ВИЧ [21]. Позже был показан терапевтический эффект глицирризина на мышцах [65]. Флавоновые гликозиды гипокифлавоин и робустафлавоин из сумаха последовательного (японское восковое дерево) (*Rhus succedanea L*) ингибировали обратную транскрипцию РНК ВИЧ [34]. А флавоноид кверцетин-3-О-(2-галлоил) α -L-арбинопиранозил, экстрагированный из клена окамотоанума (*Acer okamotoanum Nakai.*), ингибировал интегразу ВИЧ [24].

Лигнаны – это особые соединения, полифенолы, образующиеся из тирозина. Являются фитоэстрогенами, природными гормонами. Высокое содержание лигнанов имеют лен, плоды лимонника и лопуха, семена кунжута. Значительное количество лигнанов содержится в злаковых, таких как: рожь, ячмень, пшеница, овес, в семенах тыквы, в сое, брокколи, фасоли, моркови, цитрусовых и некоторых ягодах. У лигнанов были выявлены антивирусные, противоопухолевые, иммуномодулирующие, антибактериальные и противогрибковые свойства. Оказалось, что они также обладают анти-ВИЧ активностью. Лигнаны, анолигнаны А и В из аногенсуса заостренного (*Anogeissus acuminata Roxb. Ex DC et Perr.*) имеют ингибиторную активность против обратной транскриптазы ВИЧ-1 [53]. Глободиан А, лигнан из эвкалипта шарикового (*Eucalyptus globulus Labill*), ингибировал интегразу ВИЧ [49].

Таннины (дубильные вещества) – растительные высокомолекулярные фенольные соединения, способные осаждать белки, алкалоиды и обладающие вяжущим вкусом. Уже в 1985 году было показано, что корнусин и другие таннины, экстрагированные из разных видов кизила лекарственного (*Cornus officinalis Sieb. et Zucc.*), обладают антивирусной активностью и ингибируют обратную транскрипцию РНК ВИЧ [23]. Таннин, экстрагированный из около-

плодника японской камелии (*Camellia japonica*) ингибирует протеазу ВИЧ-1 [14]. Кофейная кислота, таннин из иссопа лекарственного (*Hyssop officinalis L.*), ингибировала репликацию ВИЧ [27]. Таннины филламирицин В и ретрожустицидин В из филантуса миртолистного (*Phyllanthus myrtifolius Moon*) ингибируют обратную транскрипцию РНК ВИЧ [35].

Алкалоиды

Алкалоиды – большая группа природных азотсодержащих соединений основного характера. Часто обладают сильным фармакологическим действием. В настоящее время из растений выделено свыше 5000 алкалоидов. Наиболее широко алкалоиды распространены среди покрытосеменных. Особенно ими богаты семена маковых, пасленовых, бобовых, кутовых, мареновых, лютиковых, логаниевых и др. Различные алкалоиды обладают анти-ВИЧ активностью. Например, психотрины, алкалоиды из ипекакуаны (рвотный корень) (*Cephael isipescacuanhae A. Rich.*), являются ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 [62]. Мишелламин В, алкалоид из анцистрокладуса корупенсиса (*Ancistrocladus korupensis D. Thomas & Gereau*), ингибирует ВИЧ-индуцированную гибель клеток и репликацию вируса в различных линиях клеток человека так же, как в культурах периферической крови лейкоцитах и моноцитах. Он активен против лабораторных и клинических штаммов ВИЧ-1 и некоторых штаммов ВИЧ-2 [38].

Эфирные масла

Эфирные масла растений представляют собой сложный комплекс веществ, в котором свыше 500 индивидуальных компонентов. В эфирных маслах преобладают терпены и терпеноиды. Эти соединения находятся в свободном состоянии, в виде сложных эфиров или гликозидов. Кроме терпенов, в составе эфирных масел присутствуют и другие вещества, обладающие ароматом. Это сложные эфиры органических кислот алифатического ряда, а также бензойной, фенилуксусной и коричной кислот, гликозиды (ванилин), альдегиды, кумарины, горчичное масло, индол и др. Эфирные масла содержатся в различных органах растений (цветках, лепестках, цветочных почках, плодах, семенах, листьях, коре, древесине, корнях, корневищах) и в различном количестве. Терпены и терпеноиды обладают анти-ВИЧ активностью.

Терпены – это ненасыщенные углеводороды. Название «терпен» происходит от слова терпентин – скипидар, который представляет собой эфирное масло хвойных. Терпены можно рассматривать как производные изопрена. Маслиновая кислота, урсоловая кислота, терпены из гравилата японского (*Geum japonicum* Thunb. *G. faueriei* Lev.) подавляют действие проназы ВИЧ [67]. Лимонин и номелин, терпены из цитрусов (*Citrus spp.*) подавляют репликацию ВИЧ-1 в инфицированных мононуклеарных клетках человека [8].

Терпеноиды – это кислородсодержащие терпены. Терпеноиды по численности превосходят все другие вещества вторичного происхождения. Их известно уже около 10 тысяч. Антиретровирусная активность с различными механизмами действия была изучена с некоторыми терпеноидами. Бетулиновая и платановая кислоты, полученные из листьев миртового дерева сизигия (*Syzygium claviflorum*) и тестированные на Н9 лимфоцитах, ингибировали репликацию ВИЧ [13]. Следует отметить, что бетулиновая кислота и её производные обладают широким спектром противовирусной активности. Дальнейшие исследования привели к созданию соединения (со свойствами бетулиновой кислоты), полученного из *Syzygium claviflorum*, препарата «бевиримат» (исследовательский код MPC-4326) – ингибитора созревания ВИЧ [36]. Препарат разработан компанией Raposco и достиг стадии II b клинических испытаний. Показано также, что ниграновая кислота, терпеноид из лимонника сферического (*Schisandra sphaerandra* Stapf.), ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 [60]. Пентациклические терпеноиды из мапруны африканской (*Maprounea africana* Muell. Arg.) ингибировали обратную транскриптазу ВИЧ-1 [52]. Актеин – тетрациклический тритерпеноидный сапонин из клопогона кистевидного (*Cimicifuga racemosa*) имеет выраженную анти-ВИЧ активность [56]. Эсцин – смесь тритерпеноидных сапонинов из семян каштана конского китайского (*Aesculus chinensis*) оказывала ингибирующее действие на активность ВИЧ-1 протеазы [68].

Полисахариды

Полисахариды – сложные высокомолекулярные углеводы, которые состоят из множества моносахаридов. Они относятся к основным источникам энергии в результате обмена веществ организма. Полисахариды растений

обладают антибиотической, антидотной, противоопухолевой и противовирусной активностями. Значительную анти-ВИЧ активность проявляют высокополимерные полианионные полисахариды. Эти соединения малотоксичны и могут обладать свойствами адсорбции вирусных частиц. Вариации в размерах полимера, природе сахарных остатков и распределении количества заряженных групп открывает новые возможности в создании новых анти-ВИЧ препаратов. Например, было показано, что полисахариды, экстрагированные из листьев ризофоры (*Rhizophora apiculata*) и коры ризофоры остроконечной (*Rhizophora mucronata*) защищали МТ-4 клетки от ВИЧ – индуцированного ЦПД и ингибировали экспрессию р24 белка капсида ВИЧ, препятствуя связыванию вируса с клеткой и образованию синцития [54]. Прунеллин – полисахарид, очищенный экстракт из черной головки обыкновенной (*Prunella vulgaris* L.) подавлял *in vitro* инфекцию ВИЧ-1 [69]. Высокомолекулярные фракции полисахаридов, экстрагированные из туи западной (*Thuja occidentalis* L.), усиливали продукцию цитокинов при ВИЧ инфекции [45].

Пептиды и белки

Пептиды представляют собой относительно короткие белковые молекулы (30–40 аминокислот). Пептиды растительного происхождения обладают множеством биологических активностей. MAP30, полученный из момордики индийской (бешеный огурец, горькая тыква) (*Momordica charantia* Linn.), GAP31, DAP32, DAP30 полученные из гелониума многоцветкового (*Gelonium multiflorum* A. Juss), связываются с РНК и к-ДНК ВИЧ, инактивируют рибосомы и ингибируют образование синцития, обратную транскриптазу, интегразу и экспрессию белка р24 [19, 30, 31, 32]. TAP 29 из трихозанта Кирилова (змеиный огурец) (*Trichosanthes kirilowii* Maxim.) ингибирует обратную транскрипцию РНК ВИЧ [30]. Белок гриффитсин (GRFT) связывается с гликопротеинами ВИЧ и препятствует его адсорбции на клетках. Он получен из табака (*Nicotiana benthamiana*), в клетки которого с помощью генной инженерии был встроены ген этого белка красных водорослей *grft*. По мнению авторов исследования, GRFT является наиболее мощным из всех известных ингибиторов ВИЧ [47].

Таблица 1

**БАВ растительного происхождения, обладающие активностью против ВИЧ.
Мишень – Обратная транскриптаза**

БАВ	Класс соединений	Название растения	Ссылка
Гидроксимапруновая кислота, гидроксibenзоат	Терпеноиды	Мапруна африканская (<i>Maprounea africana</i> Muell. Arg.)	52
Бегулиновая кислота, платановая кислота	Терпеноиды	Сизигиум клавиформум (<i>Syzygium claviflorum</i> (Roxb.)	13
Нитидин	Алкалоид	Тодалия азиатская (<i>Toddalia asiatica</i> Lam.)	62
Экалеин, кверцетин, мирицетин, байкалин	Флавоноиды	Дуб красный (<i>Quercus rubra</i> L.) и др.	48, 59, 61
Ниграновая кислота	Терпеноиды	Лимонник сферический (<i>Schisandra sphaerandra</i> Stapf.)	60
Проантоцианиды	Полифенолы	Гамамелис вирджинский (<i>Hamamelis virginiana</i>)	11
Психотрины	Алкалоиды	Ипекакуана, рвотный корень (<i>Cephaelis ipecacuanha</i> A. Rich.)	62
Гипокифлаван и робустафлаван	Флавоноиды	Сумах последовательный (японское восковое дерево) (<i>Rhus succedanea</i> L)	34
Мишелламин В (Michellamine В)	Алкалоид	Андистрокладус корупенсис (<i>Ancistrocladus korupensis</i> D. Thomas & Gereau)	38
Суксдорфин	Кумарин	Ломатиум рассеченный (<i>Lomatium suksdorfii</i> (Nutt.) Mathias & Constance)	29
Кориандрин	Кумарин	Кориандр посевной, кинза, кишнец (<i>Coriandrum sativum</i> L.)	20
Гиперицин	Хинон	Зверобой пронзеннолистный (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	17
Гарцизатерпен А, гарцизатерпен В	Терпены	Гарциния красивая (<i>Garcinia speciosa</i> Wall)	55
12-деоксифорбол-13(3Е, 5Е-декадиеноат)	Терпен	Агалоховое дерево (<i>Excoecaria agallocha</i> L.)	11
Кофейная кислота	Танин	Иссоп лекарственный (<i>Hyssop officinalis</i> L.)	27
Корнусин и др.	Танины	Кизил лекарственный и др. виды (<i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc.)	23
Свертифраншезид	Флавоноид	Свеция франшиана (<i>Swertia franchetiana</i> H. Smith.)	51
Саласпермовая кислота	Флавоноид	Триптеридиум Вилфорда (<i>Trypteridium wilfordii</i> Hook F)	9
Глицирризин	Флавоноид	Солодка (<i>Glycyrrhiza</i> sp.)	21, 65
Анолигнан А и В	Лигнаны	Аногенсус заостренный (<i>Anogeissus acuminata</i> Roxb. Ex DC et Perr.)	53
Филламирицин В и ретрожустицин В	Лигнаны	Филантус миртолистный (<i>Phyllanthus myrtifolius</i> Moon)	35
<i>Methyl nordi hydroguaiaretic acid</i>	Лигнан	Большое число древесных растений	16
Корилагин и 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкопи-раноза	Фенольные соединения	Хамасис иссополистный (<i>Chamaesyce hyssopifolia</i> (L.) Small)	33
Макрокарпалы	Фенольные соединения	Эвкалипт шариковый (<i>Eucalyptus globulus</i> Labill)	44
Маллотояпонин	Фенольные соединения	Маллот японский (<i>Mallotus japonicas</i> (Thunb)	43
<i>Repandusinic acid</i>	Фенольные соединения	Филантус нирури (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	46
Полисахариды	Полисахариды	Туя западная (<i>Thuja occidentalis</i> L.)	45
MAP30 MRK29	Протеины	Момордика, индийский или бешеный огурец, горькая тыква (<i>Momordica charantia</i> Linn.)	22, 32
TAP29	Протеин	Трихозант Кирилова (змеиный огурец) (<i>Trichosanthes kirilowii</i> Maxim)	32

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИ-ВИЧ АКТИВНОСТИ БАВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Большое количество статей посвящено исследованиям БАВ лекарственных растений, ингибирующих обратную транскрипцию РНК ВИЧ и тем самым подавляющих репродукцию вируса. Обращает внимание большой спектр БАВ, вызывающих этот эффект. При поиске природных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ было установлено, что такой активностью обладают многие соединения различной химической природы: полифенолы, среди них флавоноиды (глицирризин, гипокифлавон и робустафлавон, экалеин, кверцетин, мирицетин, байкалин и др.), кумарины (кориандрин, суксдорфин), лигнаны (анолигнан А и В, филламирицин В и ретрожустицидин В), таннины (кофейная кислота, корнусин и др.), алкалоиды (психотрины, мишелламин В), терпены (гарцизатерпен А, гарцизатерпен В, 12-деоксифорбол-13) и терпеноиды (гидроксима пруновая, бетулиновая, платановая, ниграновая кислоты), пептиды (МАР30, МРК29, ТАР29) и полисахариды. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены некоторые результаты исследований БАВ растительного происхождения, ингибирующих активность фермента интегразы ВИЧ, включенной в интеграцию вирусной к-ДНК в ДНК хозяина. Способность ингибировать активность интегразы установлена для флавоноидов (кверцетин), терпеноидов (куркумин), лигнанов (глобоидиан А) и пептидов (МАР30, GАР31, DАР32, DАР30).

В табл. 3 представлены результаты некоторых исследований БАВ растительного происхождения, обладающих активностью против протеазы ВИЧ. Вирусная протеаза, осуществляет окончательное формирование белков кора и ферментов зрелого вириона. Этот процесс происходит на последних стадиях сборки вируса во время отпочкования вириона с клеточной мембраны. В отличие от ингибиторов обратной транскриптазы ингибирование протеазы ВИЧ воздействует прямо на пул инфицированных клеток, нарушая продукцию инфекционных вирионов. Выявленные ингибиторы протеазы ВИЧ, в основном, это терпены (лимонин, номелин, маслиновая кислота, урсоловая кислота, уваол) и терпеноиды (ганодероаяи карносоловая кислоты).

Таблица 2

БАВ растительного происхождения, обладающие активностью против ВИЧ. Мишень – интеграза

БАВ	Класс соединений	Название растения	Ссылка
Кверцетин-3-О-2галлоил) α-L-арбинопиранозил	Флавоноид	Клен окамотоанум (<i>Acer okamotoanum Nakai.</i>)	24
Кверцетин	Флавоноид	Дуб красный (<i>Quercus rubra L.</i>)	12
Глобоидиан А	Лигнан	Эвкалипт шариковый (<i>Eucalyptus globulus Labill</i>)	49
Куркумин	Терпеноид	Куркума, шафран индийский (<i>Curcuma longa L.</i>)	37
МАР30, GАР31, DАР32, DАР30	Протеины	Момордика индийский или бешеный огурец, горькая тыква (<i>Momordica charantia Linn.</i>), Гелониум многоцветковый (<i>Gelonium multiflorum A.Juss</i>)	19, 30, 31,32

Таблица 3

БАВ растительного происхождения, обладающие активностью против ВИЧ. Мишень – протеаза

БАВ	Класс соединений	Название растения	Ссылка
Лимонин, номелин	Терпены	Цитрусы (<i>Citrus spp.</i>)	8
Ганодероаяи кислота	Тритерпен	Ганодерма блестящая (<i>Ganoderma lucidum (Leyss. ex Fr.) Karst.</i>)	39
Маслиновая кислота, урсоловая кислота	Терпены	Гравилат японский (<i>Geum japonicum Thunb. G. faueriei Lev.</i>)	67
Карносоловая кислота	Терпеноид	Розмарин лекарственный (<i>Rosmarinus officinalis L.</i>)	50
Урсоловая кислота, уваол	Терпены	Боярышник перистонадрезанный (<i>Crataegus pinnatifida Bge.</i>)	40
Эсцин	Терпеноидные сапонины	Каштан конский китайский (<i>Aesculus chinensis</i>)	68

Таблица 4

**БАВ растительного происхождения, обладающие активностью против ВИЧ.
Мишень – Адсорбция вируса**

БАВ	Класс соединений	Название растения	Ссылка
Кальцеолариозид В	Фенольное соединение	Ясень Зибольда (<i>Fraxinus sieboliana auct.</i>)	25
Маннозаспецифичные лектины	Лектины	Подснежник (<i>Galanthus sp.</i>), нарцисс (<i>Narcissus sp.</i>), амариллис (<i>Amaryllis sp.</i>), жерардия (<i>Gerardia sp.</i>)	41
Шуманифицин 1	Алкалоид	Шуманнифитон великолепный (<i>Schumanniophyton magnificum</i> (K. Schum.) Harms)	18
Прунеллин	Полисахарид	Черноголовка обыкновенная (<i>Prunella vulgaris L.</i>)	69
«Бевирилат»	Терпеноид	Миртовое дерево сизигия (<i>Syzygium claviflorum</i>)	36

В табл. 4 представлены некоторые результаты исследований БАВ растительного происхождения, обладающих активностью, препятствующей адсорбции ВИЧ на клетках. БАВ, нарушающие взаимодействие вириона и клетки-мишени, следует рассматривать как наиболее перспективные средства фитотерапии. Нарушение процессинга гликопротеидов приводит к неспособности вирионов ВИЧ присоединяться к клеточным мишеням CD4. Кальцеолариозид В, компонент фенольной кислоты, связывается с белком ВИЧ gp41 и таким образом препятствует адсорбции вируса. Манноза специфичные лектины блокируют связывание ВИЧ-1 с N9 клетками и лимфоцитами человека *in vitro*. Полисахариды и алкалоиды также могут вмешиваться в процесс адсорбции ВИЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что поиском препаратов, активных в отношении ВИЧ, заняты многие ведущие лаборатории мира. В том числе исследовано много БАВ растительной природы, в ряде случаев проявляющих выраженную анти-ВИЧ активность *in vitro*. Вышеприведенные данные указывают, что многие растения обладают анти-ВИЧ активностью. БАВ растений, определяющими антивирусное действие, являются фенольными соединениями (среди них флавоноиды, кумарины, лигнаны, таннины), алкалоидами, эфирными маслами (терпены и терпеноиды), пептидами, полисахаридами. Эти БАВ действуют непосредственно на разные стадии репродукции ВИЧ, либо путем активации иммунной системы. Суммируя данные по анти-ВИЧ активности различных классов веществ растительного происхождения, следует отметить, что большинство из них оказывает

ингибирующее влияние на активность обратной транскриптазы, в то время как БАВ лишь немногих классов проявляют свою активность в отношении других ферментов ВИЧ. Пока лекарства растительного происхождения не используются в лечении ВИЧ-инфекции, но ученые возлагают надежду на несколько БАВ с анти-ВИЧ активностью, кандидатов доклинических и клинических испытаний. Дальнейшие поиски новых анти-ВИЧ препаратов среди природных соединений из растений представляются перспективными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобков А.Ф., Селимова Л.М., Покровский А.Ф., Ладная Н.Н., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Генетическая характеристика вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа. // Вопросы вирусологии. – 1997. – №1. – С.13–16.
2. Бобкова М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция. – М.: «Олимпия-PRESS», 2006.
3. Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Рукавицин Д.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России) // Вопросы вирусологии. – 2014. – №4. – С.31–36.
4. Лаповок И.А., Казеннова Е. В., Бобкова М. Р. Характеристика структуры области 5'-LTR ВИЧ-1 подтипа А, распространенного на территории России // Вопросы вирусологии. – 2009. – №2. – С.31–35.
5. Носик Д.Н., Носик Н.Н. ВИЧ-инфекция: профессиональный риск и экстренная профилактика. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. – 55 с.
6. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. «ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 496 с.
7. Смирнов Ю.А., Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., Карпеев А.А. Подходы к антивирусной фитотерапии // Традиционная медицина. – 2009. – №2. – С.47–59.
8. Battinelli L, Mengoni F, Lichtner M, Mazzanti G, Saija A, Mastroianni C.M. and Vullo V., Effect of limonin and nomilin on HIV-1 replication on infected human mononuclear cells // Planta Med. – 2003. – 69, 910–913.
9. Chen K., Shi Q., Kashiwada Y., Zhang D.C., Hu C.Q.,

- Jin J.Q., Nozaki H., Kilkuskie R.E., Tramontano E., Cheng Y.C. et al. Anti-AIDS agents. 6. Salaspermic acid, an anti-HIV principle from *Tripterygium wilfordii*, and the structure-activity correlation with its related compounds. *J. Nat. Prod.* – 1992. – 55: 340–346.
10. Cohen J. The many states of HIV in America // *Science.* – 2012. – 337, 168–171.
11. Erickson K.L., Beutler J.A., Cardellina J.H., McMahon J.B., Newman, D.J. and Boyd M.R. A novel phorbol ester from *Excoecaria agallocha* // *J. Nat. Prod.* – 1995. – 58, 769.
12. Fesen M.R., Kohn K.W., Leteurtre F. and Pommier Y. Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – 90: 2399–2403.
13. Fujioka T. and Kashiwada Y. Anti-AIDS agents. 11. Betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids // *J. Nat. Prod.* – 1994. – 57: 243–247.
14. Fuller R.W., Westergaard C.K., Collins J.W., Cardellina J.H., Boyd M.R. Vismiaphenomenes D-G, new prenylated benzophenones from *Vismia cayennensis* // *J. Nat. Prod.* – 1999. – 62, 67–69.
15. Futterman D. HIV/AIDS: the next generation // *Science.* – 2012. – 337: 799.
16. Gnabre J.N., Brady J.N., Clanton D.J., Ito Y., Dittmer J., Bates R.B. and Huang R.C.C. 1995. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription and replication by DNA sequence-selective plant lignans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – 92: 11239–11243.
17. Higuchi H., Mori K. and Kato A. Antiretroviral activities of anthraquinones and their inhibitory effects on reverse transcription // *Antiviral Res.* – 1991. – 15, 205.
18. Houghton, P.J., T.Z. Woldemariam, A.I. Khan, A. Burke, and N. Mahmood. Antiviral activity of natural and semi-synthetic chrotonoside alkaloids // *Antiviral Res.* – 1994. – 25: 235–244.
19. Huang P.L., Chen H.C., Kung H.F., Huang P.L., Huang H.I. and Lee-Huang S. Anti-HIV plant proteins catalyze topological changes of DNA into inactive forms // *Biofactors.* – 1992. – 4: 37–41.
20. Hudson J.B., Graham E.A., Harris L. and Ashwood-Smith M.J. The unusual UVA-dependent antiviral properties of the furoisocoumarin, coriandrin // *Photochem. Photobiol.* – 1993. – 57: 491–496.
21. Ito M., H. Nakashima, M. Baba, R. Pauwels, E. De Clercq, S. Shigeta, and N. Yamamoto. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the in vitro infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus [HIV (HTLV-III/LAV)]. // *Antivir. Res.* – 1987. – 7: 127–137.
22. Jiratchariyakul W. HIV inhibitor from Thai bitter gourd // *Planta Med.* – 2001. – 67, 350–353.
23. Kaul T.N., Middleton E. Jr. and Ogra P.L. Antiviral effect of flavonoids on human viruses // *J. Med. Virol.* – 1985. – 15: 71–79.
24. Kim H.J., Woo E.R. and Shin C.G. A new flavonol glycoside gallate ester from *Acer okamotoanum* and its inhibitory activity against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) integrase // *J. Nat. Prod.* – 1998. – 61, 145–148.
25. Kim H.J., Yu Y.G., Park H. and Lee Y.S. HIV gp41-binding phenolic components from *Fraxinus sieboldiana* var. *angustata* // *Planta Med.* – 2002. – 68, 1034–1036.
26. Klos M., van de Venter M., Milne P.J., Traore H.N., Meyer D. In vitro anti-HIV activity of five selected South African medicinal plant extracts // *J. Ethnopharmacol.* – 2009. – 124: 182–188.
27. Kreis W., Kaplan M.H., Freeman J., Sun D.K. and Sarin P.S. Inhibition of HIV replication by *Hyssopus officinalis* extracts // *Antiviral Res.* – 1990. – 14: 323–337.
28. Kumari G., and Singh R.K. Highly active antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS patients // *HIV AIDS Rev.* – 2012. – 11, 5–14.
29. Lai P.K., Donovan J., Takayama H., Sakagami H., Tanaka A., Konno K. and Nonoyama M. Modification of human immunodeficiency virus replication by pine cone extracts // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 1990. – 6: 205–217.
30. Lee-Huang S., Huang P.L., Chen H.C., Huang P.L., Bourinbaiar A., Huang H.I. and Kung H.-F. Anti-HIV and anti-tumor activities of recombinant MAP30 from bitter melon // *Gene.* – 1995. – 161: 151–156.
31. Lee-Huang S., Huang P.L., Bourinbaiar A.S., Chen H.C. and Kung H.F. Inhibition of the integrase of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 by anti-HIV plant proteins MAP30 and GAP31 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – 92: 8818–8822.
32. Lee-Huang S., Kung H.F., Huang P.L., Bourinbaiar A.S., Morell J.L., Brown J.H., Huang P.L., Tsai W.P., Chen A.Y., Huang H.I. and Chen H.C. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) inhibition, DNA-binding, RNA-binding and ribosome inactivation activities in the N-terminal segments of the plant anti-HIV protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – 91: 12208–12212.
33. Lim Y.A., Mei M.C., Kusumoto I.T., Miyashiro H. and Hattori M., HIV-1 reverse transcriptase inhibitory principles from *Chamaesyce hyssopifolia* // *Phytother. Res.* – 1997. – 11, 22–27.
34. Lin Y.M., Anderson H., Flavin M.T., Pai Y.S.H. In vitro anti-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora* // *J. Nat. Prod.* – 1997. – 60, 884–888.
35. Liul K.C.S.C., Lin M.T., Lee S.S., Chiou J.F., Ren S. and Lien E. Antiviral tannins from two *Phyllanthus* species // *Planta Med.* – 1999. – 65, 43–46.
36. Martin D.E., Blum R., Wilton J. *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – 51. – 3063–3066.
37. Mazumder A., Cooney D., Agbaria R. and Pommier Y. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integrase by 39-azido-39-deoxythymidylate // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – 91: 5771–5775.
38. McMahon J.B., Currens M.J., Gulakowski R.J., Buckheit R.W.J., Lackman-Smith C., Hallock Y.F. and Boyd M.R. Michellamine B, a novel plant alkaloid, inhibits human immunodeficiency virus-induced cell killing by at least two distinct mechanisms // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – 39: 484–488.
39. Mekawy S.E., Meselhy M.R. and Nakamura N. Anti-HIV-1 and anti-HIV-1 protease substances from *Ganoderma lucidum* // *Phytochem.* – 1998. – 49, 1651–1657.
40. Min B.S., Jung H.J. and Lee J.S. Inhibitory effect of triterpenes from *Crataegus pinatifida* on HIV-1 protease // *Planta Med.* – 1999. – 65, 374–375.

41. Muller W.E.G., Renneisen K., Kreuter M.H., Schroder H.C. and Winkler I. The D-mannose-specific lectin from *Gerardia savaglia* blocks binding of human immunodeficiency virus type I to H9 cells and human lymphocytes in vitro // *J. Acquired Immune Defic. Syndr.* – 1988. – 1:453–458.
42. Murray M.T., Pizzorno J. *The Encyclopedia of Natural Medicine*, 3rd Edition, 1999.
43. Nakane H., Arisawa M., Fujita A., Koshimura S. and Ono K. Inhibition of HIV reverse transcriptase activity by some phloroglucinol derivatives // *FEBS Lett.* – 1991. – 286, 83–85.
44. Nishizawa M., Emura M., Kan Y., Yamada, H., Ogasawa, K. and Hamanaka, N., Macrocarpals: HIV-RTase inhibitors of *Eucalyptus globulus*. // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – 33, 2983–2986.
45. Offergeld R., C. Reinecker, E. Gumz, S. Schrum, R. Treiber, R. D. Neth, and S. H. Gohla. Mitogenic activity of high molecular polysaccharide fractions isolated from the cupressaceae *Thuja occidentalis* L. Enhanced cytokine production by thypolysaccharide, g-fraction (TPSg). // *Leukemia* - 1992.-6(Suppl. 3):189S–191S.
46. Ogata T., Higuchi S., Mochida H., Matsumoto A., Kato T., Endo A.K. and Kaji H. HIV-1 reverse transcriptase inhibitor from *Phyllanthus niruri* // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 1992. – 1937–1944.
47. O'Keefe B.B., Vojdani F., Buffa V., Shattock R.J., Montefiori D.C., Bakke J. Scaleable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component // *PNAS* – 2009. – 106, N15: 6099–6104.
48. Ono K., H. Nakane, M. Fukushima, and F. Barre-Sinoussi. Differential inhibitory effects of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases // *Eur. J. Biochem.* – 1990. – 190:469–476.
49. Ovenden S.B.P. et al. Globoidnan A: A lignan from *Eucalyptus globoidea* inhibits HIV integrase // *Phytochemistry.* – 2004. – 65, 3255–3259.
50. Paris A., Strukelj B., Renko M. and Turk V. Inhibitory effect of carnosolic acid on HIV-1 protease in cell-free assays // *J. Nat. Prod.* – 1993. – 56:1426–1430.
51. Pengsuparp T., Cai L., Constant H., Fong H.H., Lin L.Z., Kinghorn A.D., Pezzuto J.M., Cordell G.A., Ingoldstottir K. and Wagner H. Mechanistic evaluation of new plant-derived compounds that inhibit HIV-1 reverse transcriptase // *J. Nat. Prod.* – 1995. – 58:1024–1031.
52. Pengsuparp T., Cai L., Fong H.H.S., Kinghorn A.D., Pezzuto J.M., Wani M.C. and Wall M.E. Pentacyclic triterpenes derived from *Maproune africana* are potent inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase // *J. Nat. Prod.* – 1994. – 57:415–418.
53. Rimando A.M., Pezzuto J.M., Fransworth N.R., Santisuk T., Reutrakul V. and Kawanishi K., New lignans from *Anogeissus acuminata* with HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity // *J. Nat. Prod.* – 1994. – 57, 904–996.
54. Premanathan M., Arakaki R., Izumi H. *Antivir. Res.* – 1999. – 44, 113–132.
55. Rukachaisirikul V., Paice P., Hiranrat A., Tuchinda P., Yoosook C., Kasit J. Anti-HIV-1 protostane triterpenes and digeranyl benzophenone from trunk bark and stems of *Garciniaspeciosa* // *Planta Med.* – 2003. – 69, 1141–1146.
56. Sakurai N., Wu J.H., Sashida Y., Minaki Y., Nikaido T., Koike K. Anti-AIDS agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – 14(5). – 1329–1332.
57. Saxena S.K., Tiwari S. and Nair M.P. A global perspective on HIV/AIDS // *Science.* – 2012. – 337:798.
58. Short R.V. New ways of preventing HIV infection // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2006. – 361, 811–820.
59. Spedding, G., Ratty A. and Middleton E.J. Inhibition of reverse transcriptases by flavonoids // *Antiviral Res.* – 1989. – 12:99–110.
60. Sun H.D., Qiu S.X., Lin L.Z., Wang Z.Y., Lin Z.W., Pengsuparp T., Pezzuto J.M., Fong H.H., Cordell G.A. and Farnsworth N.R. Nigranoic acid, a triterpenoid from *Schisandra sphaerandra* that inhibits HIV-1 reverse transcriptase // *J. Nat. Prod.* – 1996. – 59: 525–527.
61. Tan G.T., Miller J.F., Kinghorn A.D., Hughes S.H. and Pezzuto J.M. HIV-1 and HIV-2 reverse transcriptases: a comparative study of sensitivity to inhibition by selected natural products // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – 185:370–378.
62. Tan G.T., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. and Hughes S.H. Evaluation of natural products as inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase // *J. Nat. Prod.* – 1991. – 54:143–154.
63. UNAIDS (2010). *UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010.* – Geneva.
64. Vermani K. and Garg S.J. *Ethnopharmacol.* – 2002. – 80, 49–66.
65. Watanabe H., Miyaji C., Makino M. and Abo T. Therapeutic effects of glycyrrhizin in mice infected with LP-BM5 murine retrovirus and mechanisms involved in the prevention of disease progression // *Biotherapy.* – 1996. – 9: 209–220.
66. World Health Organization. *Report of WHO Informal Consultation on Traditional Medicine and AIDS.* Geneva, February 1989.
67. Xu H.X., Zeng F.Q., Wan M. and Sim K.Y. Anti-HIV triterpene acids from *Geum japonicum* // *J. Nat. Prod.* – 1996. – 59: 643–645.
68. Yang X.W., Zhao J., Cui Y.X., Liu X.H. Anti-HIV-1 protease triterpenoid saponins from the seeds of *Aesculus chinensis* // *J. Nat. Prod.* 1999. – 62. – 1510–1513.
69. Yao X.-J., Wainberg M.A. and Parniak M.A. Mechanism of inhibition of HIV-1 infection in vitro by purified extract of *Prunella vulgaris* // *Virology.* – 1992. – 178:56.
70. Yoshida T., Ito H., Hatano T., Kurata M., Nakanishi T., Inada A., Murata H. New hydrolysable tannins, shephagenins A and B from *Shepherdia argentea* as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors // *Chemical Pharm. Bull.* – 1996. – 44, 1436–1439.

Адрес автора

Д.м.н., проф., Смирнов Ю.А., ведущий научный сотрудник лаборатории онтогенеза вирусов
smiryu@mail.ru