

АНТИВИРУСНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КУРКУМЫ ДЛИННОЙ (CURCUMA LONGA L.)

Ю. А. Смирнов

ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (г. Москва)

Antiviral potential of *Curcuma longa* L.

Yu.A. Smirnov

N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Куркума длинная (*Curcuma longa* L.) и её биологически активные вещества куркуминоиды обладают плейотропной активностью, включая противовоспалительную, антиоксидантную, противоопухолевую, антибактериальную и противовирусную активность. Многочисленные исследования показали, что противовирусная активность экстрактов корневища куркумы и куркуминоидов обладает широким спектром биологических и фармакологических свойств в отношении различных вирусов, таких как вирус гриппа, вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека и др. Механизмы противовирусного действия куркумина состоят либо в прямом вмешательстве в вирусную репродукцию, либо в подавлении клеточных сигнальных путей, необходимых для вирусной репликации. В настоящем обзоре обобщены современные данные и перспективы использования противовирусной активности куркумина.

Ключевые слова: куркума длинная, куркумин, противовирусное действие, вирусы.

RESUME

Curcuma longa L. and its compound curcuminoids have pleiotropic activity, including anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-tumor, antimicrobial and antiviral activities. Numerous studies have shown that antiviral activities for rhizome extracts of *C. longa* and curcuminoids possesses a wide spectrum of biological and pharmacological properties against different viruses like the influenza virus, hepatitis B and C viruses, HIV etc. Mechanisms antiviral activity of curcuminoids involve either a direct of interference of viral replication or suppression of cellular signaling pathways essential for viral replication. This review summarizes the current knowledge and future perspectives of the use of the antiviral effects of curcumin.

Keywords: curcuma, curcumin, anti-infective properties, viruses.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы (царство *Virae*) являются строгими внутриклеточными паразитами и широко распространены среди позвоночных и беспозвоночных животных, растений, простейших, грибов, бактерий, архей [3]. Вирусные инфекции существуют на протяжении всей истории человечества. Этиологическим фактором около 90 % инфекционной патологии человека являются вирусы. Не менее 300 известных вирусов, относящихся к 51 роду 30 семейств, способны вызывать пандемии (грипп А, оспа, ВИЧ-инфекция, полиомиелит), эпидемии (лихорадка Денге, желтая, Эбола, Зика, Чикунгунья, Западного Нила), эпидемические вспышки и спорадические заболевания. Проблема противовирусной терапии имеет глобальное значение.

И сегодняшняя ситуация с пандемией COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, подтверждает это положение. Население нашей планеты оказалось беззащитным от этой новой вирусной инфекции.

Отсутствие или незначительный арсенал профилактических и терапевтических средств для многих вирусных инфекций, появление противовирусной лекарственной устойчивости, высокая стоимость некоторых видов противовирусной терапии обуславливают необходимость поиска новых противовирусных средств, что является чрезвычайно важной и актуальной задачей. Наряду с поиском новых противовирусных препаратов среди синтетических соединений проводятся изыскания противовирусных агентов растительного происхождения.

Биологически активные вещества (БАВ) содержатся в быстро делящихся клетках растений (эволюционный аналог эмбриональных и стволовых клеток млекопитающих) и обладают уникальными регуляторными свойствами [4]. Различного рода извлечения из лекарственного растительного сырья обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и противовирусным действием. Лекарственные растения и БАВ из них являются постоянным источником новых лекарственных средств [5]. За более полувека производства (до настоящего времени) половину всех лекарств США составляли натуральные продукты или их производные, непосредственно связанные с ними [51].

1. КУРКУМА И КУРКУМИНОИДЫ

Растения как богатый источник фитохимических веществ с различной биологической активностью, в том числе противовирусной, представляют большой интерес для поиска и создания новых противовирусных лекарств. Проведены многочисленные исследования по изучению противовирусного потенциала природных БАВ. Одним из растений, которое было подробно изучено с этой целью, является куркума длинная.

Куркума (*Curcuma longa* L.) (син.: куркума домашняя (*Curcuma domestica*), турмерик) относится к семейству имбирных (*Zingiberaceae*) и произрастает в Индии и Юго-Восточной Азии. Многие виды рода *Curcuma* культивируются в качестве пряностей и лекарственных растений. Наибольшее распространение в качестве пряности получила куркума длинная (*Curcuma longa*), порошок высушенных корней которой известен как пряность куркума [1]. Куркума традиционно использовалась на протяжении веков и до сих пор широко используется в Аюрведе, медицине сиддхи и традиционной китайской медицине [77].

Корневища многих видов куркумы содержат эфирные масла, куркуминоиды, сесквитерпены и стероиды [53]. К куркуминоидам относятся куркумин, диметоксикуркумин и бис-диметоксикуркумин. Они являются основными БАВ куркумы. Именно благодаря куркуминоидам корень куркумы имеет характерный желтый цвет. Из куркуминоидов куркумин является главным компонентом желтого пигмента и основным БАВ.

Химически куркумин представляет собой диферулоилметан, диарилгептаноид, от-

носящийся к классу природных полифенолов. Его химическая структура была описана уже в 1910 году как симметричная молекула двух фенольных колец, соединенных α , β -ненасыщенными карбонильными группами [45].

Куркумин обладает различными терапевтическими свойствами, обусловленными антиоксидантной, противовоспалительной, антисептической и антиканцерогенной активностями [17].

Многочисленные исследования по изучению противовирусного потенциала природных БАВ куркумы показали, что куркумин обладает противовирусной активностью в отношении различных вирусов, включая вирусы гепатита В и С, вирусы гриппа А, вирус иммунодефицита человека, вирус Зика, вирус Чикунгунья, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус папилломы человека и др. Этим исследованиям посвящены несколько обзоров [43, 47, 56].

Плейотропная противовирусная активность куркумина обусловлена его способностью модулировать многочисленные молекулярные мишени, которые способствуют различным клеточным событиям, таким как регуляция транскрипции и активация клеточных сигнальных путей (воспаление и апоптоз) [30, 58].

Исследования показали, что куркумин взаимодействует с белками, такими как ДНК-полимераза [71], фокальная киназа адгезии [37], тиоредоксин-редуктаза [21], протеинкиназа [60], липоксигеназа [68] и тубулин [24]. Помимо модуляции клеточных событий, куркумин влияет на вирусную инфекцию на всех этапах цикла репродукции вируса, включая вирусную адсорбцию [14] и репликацию генома [49, 66].

Однако куркумин как терапевтический препарат имеет низкую биодоступность, он нерастворим в воде. Проблема преодоления низкой биодоступности куркумина решается разными способами, которые описаны в разделе «Биодоступность куркумина».

2. АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ КУРКУМЫ И КУРКУМИНА

В табл. 1 приводится сводная информация об противовирусной активности *Curcuma longa* и куркумина, а также о возможных механизмах их действия, лежащих в основе ингибирующих эффектов.

Таблица 1

Антивирусная активность куркумы и куркумина

Вирусы	Семейство	Механизм действия	Ссылки
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	<i>Retroviridae</i>	Ингибитор интегразы ВИЧ-1	25, 26
ВИЧ	<i>Retroviridae</i>	Ингибирование транскрипции и репликации ВИЧ	49
ВИЧ	<i>Retroviridae</i>	Деграция вирусного белка ТАТ	8
ВИЧ	<i>Retroviridae</i>	Ингибирование протеаз	70
ВИЧ	<i>Retroviridae</i>	Ингибирование интегразы и обратной транскриптазы	63, 73
Вирус гриппа А	<i>Orthomyxoviridae</i>	Ингибирование адсорбции вируса	14, 54
Вирус гепатита В	<i>Hepadnaviridae</i>	Ингибирование репликации Ингибитор кольцевой ссcDNA	31, 33, 59, 74
Вирус гепатита С	<i>Flaviviridae</i>	Ингибирование проникновения вируса	9, 15
Герпесвирус 1 типа	<i>Herpesviridae</i>	Ингибирование экспрессии генов	36, 76
Герпесвирус 2 типа	<i>Herpesviridae</i>	Протекция мышей от заражения	12
Цитомегаловирус человека	<i>Herpesviridae</i>	Экспрессия раннего антигена (МЭА) и UL83A	40, 41
Вирус Эпштейна-Барр	<i>Herpesviridae</i>	Ингибитор литического белка BZLF-1	22, 28
Герпесвирус крупного рогатого скота 1	<i>Herpesviridae</i>	Ингибирование проникновения вируса	78
Вирус Коксаки В3	<i>Picornaviridae</i>	Ингибирование репродукции вируса	66
Вирус японского энцефалита	<i>Flaviviridae</i>	Ингибирование проникновения вируса	16, 55
Вирус Чикунгунья	<i>Togaviridae</i>	Ингибирование адсорбции вируса на клетках	50
Вирус геморрагической лихорадки Эбола	<i>Filoviridae</i>	Взаимодействие с белком репликативного комплекса VP30	64, 69
Респираторно-синцитиальный вирус	<i>Pneumoviridae</i>	Вируцидный эффект (инактивация вируса)	52, 75
Энтеровирус 71 типа	<i>Picornaviridae</i>	Ингибирование вирусной репликации	29
Вирус лихорадки долины Рифт	<i>Bunyaviridae</i>	Ингибирование вирусной репликации	50
Вирус папилломы человека	<i>Papillomaviridae</i>	Ингибирование экспрессии генов	36
Вирус лихорадки Денге	<i>Flaviviridae</i>	Ингибирование проникновения вируса	16, 55
Вирус Зика	<i>Flaviviridae</i>	Ингибирование адсорбции вируса на клетках	48

2.1. Куркумин ингибирует вирус иммунодефицита человека

В обзоре Ю.А. Смирнова с соавт. [6] приведены общие сведения о ВИЧ-инфекции, обобщены научные данные об антивирусной активности БАВ лекарственных растений, в том числе и БАВ куркумы. Эти БАВ действуют непосредственно на разные стадии репродукции ВИЧ либо путем активации иммунной системы.

Несколько исследований показали, что куркумин обладает анти-ВИЧ активностью, непосредственно связываясь с вирусными белками. В 1993 году Z. Sui et al. [70] сообщили об ингибировании протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2 куркумином. Авторы установили, что куркумин связывается с несколькими участками фермента и подавляет его активность. Модельные исследования подтвердили, что куркумин хорошо подходит к активному участку протеазы [73].

Кроме ингибирования протеазы было обнаружено, что куркумин является мощным

ингибитором интегразы ВИЧ. Было показано, что куркумин связывает кислотные остатки в домене каталитического ядра интегразы [44].

Еще одним белком ВИЧ, с которым связывается куркумин, является транс-активатор транскрипции (ТАТ), регулятор вирусной транскрипции. При заражении ТАТ секретируется и поглощается неинфицированными клетками, что способствует росту ВИЧ-индуцированных опухолей и апоптозу Т-клеток [13]. Ингибирование ТАТ предотвращает эффективную транскрипцию вирусных генов, а также развитие инфекции. Показано, что в ТАТ-трансдуцированных клетках НЕК293Т уровень ТАТ белка снижается при инкубации с куркумином в дозозависимом режиме. Куркумин вызывает протеасомную деграцию ТАТ [8]. Кроме того, было сообщено, что куркумин ингибирует пролиферацию ВИЧ, ингибируя ацетилирование ТАТ в клетках SupT1 [10], эффективно ингибирует ТАТ-индуцированную трансактивацию длинных

терминальных повторов генома ВИЧ-1 в клетках HeLa [11].

Куркумин связывается с ферментом обратная транскриптаза, ингибирует обратную транскрипцию РНК ВИЧ и тем самым подавляет репродукцию вируса [63].

В последнее время против ВИЧ были разработаны новые производные куркумина – препараты с повышенной биодоступностью и стабильностью [34, 39, 65]. Было показано, что предварительная обработка куркумином клеток генитального эпителия человека блокирует опосредованную ВИЧ индукцию цитокинов [22]. Клинические испытания покажут, эффективны ли эти новые варианты куркумина. Попытки использовать куркумин в качестве анти-ВИЧ-препарата продолжаются.

2.2. Куркумин ингибирует вирусы гепатита

Было обнаружено, что водные экстракты куркумы ингибируют продукцию вируса гепатита В (ВГВ) и тормозят развитие гепатоцеллюлярной карциномы [31, 33]. Как результат этих исследований возникло предположение о противовирусном действии куркумина в отношении вирусов гепатита. Было показано, что куркумин действительно ингибирует экспрессию и репликацию генов ВГВ [59]. Показано также, что куркумин уменьшает количество ковалентно замкнутой циркулярной ДНК ВГВ (cccDNA) *in vitro* [74].

Было также установлено, что куркумин эффективен против вируса гепатита С (ВГС). Куркумин ингибирует инфицирование всеми генотипами ВГС клеток гепатомы и первичных гепатоцитов человека [9]. Авторы установили, что куркумин, особенно его α , β -ненасыщенные кетоны, влияют на текучесть вирусной оболочки и тем самым препятствуют ее связыванию и слиянию с плазматической мембраной клеток, а также межклеточному распространению вируса. Показано также, что куркумин ингибирует репликацию ВГС [15, 32]. Куркумин действует синергично с такими клинически используемыми ингибиторами ВГС, как α -интерферон, боцепревир и циклоспорин [9, 32].

2.3. Куркумин ингибирует вирус гриппа А

При исследовании действия куркумина на различные субтипы вируса гриппа А (ВГА) *in vitro* было обнаружено, что куркумин ингибирует адсорбцию и проникновение вируса в клетки, репликацию вирусной РНК и продукцию вирионов [15, 18, 27]. Было показа-

но, что куркумин препятствует связыванию вирусного гликопротеина гемагглютинаина с соответствующим клеточным рецептором [15, 54]. Недавние исследования *in vivo* показали, что куркумин препятствует развитию воспаления легких, вызванного ВГА у мышей, и увеличивает иммунный ответ к ВГА у индюков [27, 72]. Таким образом, предполагается, что куркумин может быть использован для борьбы с гриппом.

2.4. Куркумин ингибирует герпесвирусы

В ряде исследований было установлено, что куркумин снижает инфекционность вирусов простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) и 2 типа (ВПГ-2) *in vitro* и *in vivo* [12, 36, 76]. Было показано, что куркумин значительно снижает экспрессию вирусных ранних генов ВПГ-1, что обусловлено снижением использования РНК-полимеразы II к промоторам этих генов [36]. Предварительная обработка клеток генитального эпителия человека куркумином уменьшала выход ВПГ-2 из этих клеток [22].

Куркумин также снижает экспрессию ранних генов цитомегаловируса человека [41]. Предполагается, что куркумин взаимодействует с клеточным белком теплового шока 90, необходимого для экспрессии раннего гена этого вируса [42].

2.5. Куркумин ингибирует вирусы папилломы человека

Влияние куркумина на инфекции, вызванные вирусами папилломы человека (ВПЧ), и на рост ВПЧ-ассоциированной опухоли было подробно изучено [62]. Предполагалось, что куркумин связывается с участком взаимодействия белка р53 с вирусным геном Е6, препятствуя их взаимодействию [42]. Исследования *in vitro* показали, что куркумин ингибировал экспрессию генов Е6 и Е7 [46].

Были разработаны кремы и капсулы, содержащие куркумин, для местного применения с целью профилактики или лечения ВПЧ-инфекций, что позволило обойти проблему низкой биодоступности куркумина. Эти кремы подавляли рост ВПЧ-позитивных клеток и опухолей шейки матки и даже индуцировали апоптоз клеток рака шейки матки *in vitro* и *in vivo* [17]. Клинические исследования подтвердили, что местное цервикальное применение куркумина, которое не оказывало токсического действия, увеличивало скорость клиренса ВПЧ [23]. Таким образом, препараты биодо-

ступного куркумина потенциально могут быть использованы для профилактики инфекций ВПЧ, передаваемых половым путем, или для лечения дисплазии шейки матки, вызванной вирусом.

2.6. Куркумин ингибирует респираторно-синцитиальный вирус

Куркумин блокирует репродукцию респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и его выход из эпителиальных клеток человека. Однако он не влияет на РСВ в клетках легких человека [52]. Недавно были разработаны два типа нанопрепаратов из серебра, нагруженных куркумином, которые показали хорошую биодоступность и эффективное действие на репродукцию РСВ в опытах *in vitro* [75]. Наночастицы, по-видимому, непосредственно связывают РСВ, ингибируя адсорбцию вируса, что приводит к значительному уменьшению инфицированных клеток. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить является ли применение нагруженных куркумином наночастиц возможным и эффективным *in vivo*.

2.7. Куркумин ингибирует арбовирусы

Для большинства арбовирусов не существует вакцин и отсутствует специфическое профилактическое или медикаментозное лечение. Поэтому поиск средств против арбовирусных инфекций особенно актуален.

Недавно было показано, что куркумин блокирует проникновение вируса Чикунгунья, ингибируя его адсорбцию на клетках хозяина [48]. Инкубация клеток с куркумином по тому же механизму значительно уменьшала их инфицирование вирусом Денге, вирусом японского энцефалита и вирусом Зика [16, 48]. Помимо ингибирования проникновения вируса в клетки, обработка куркумином клеток, инфицированных вирусом Денге или вирусом японского энцефалита, приводила к снижению продукции вирионов [20, 55].

Также было показано, что репродукция вируса лихорадки долины Рифт ингибируется куркумином [50]. Эти данные были получены как *in vitro*, так и *in vivo*. Выживаемость мышей, обработанных куркумином, составляла 60 % по сравнению с необработанными животными.

3. Биодоступность куркумина

Многочисленные исследования показали эффективность куркумина против различных

вирусных инфекций. Однако ограничением его применения является низкая биодоступность, поэтому разработка эффективных лекарственных форм куркумина с целью повышения его биодоступности является важной задачей. В Аюрведе в качестве усилителей действия куркумы давно используются БАВ из растений: перца (*Piper longum* Linn.), имбиря обыкновенного (*Zingiber officinale* Rosc.) и солодки гладкой (*Glycyrrhiza glabra* Linn.).

Для улучшения биодоступности куркумина ученые предлагают различные методы. В настоящее время разработаны новые рецептуры куркумина на основе биосовместимых органических веществ и систем доставки, таких как липосомы, полиэтиленгликоли, биополимеры, целлюлоза, кукурузное масло, гидрогели и т. д. [35, 38]. В обзоре Н.А. Соловьёвой с соавт. [7] подробно описаны существующие методы преодоления биодоступности куркумина. Для повышения биодоступности куркумина используют энхансеры биодоступности (enhancer – усилитель, увеличитель) – генетические регуляторные элементы, которые способны блокировать метаболизм куркумина. Его включают в состав наночастиц, липосом, мицелл и фосфолипидных комплексов, которые обеспечивают лучшую проницаемость и устойчивость к метаболическим процессам. Многие фармакологические компании пытаются разработать модифицированную версию куркумы с максимальной усвояемостью. Проводятся клинические испытания по измерению содержания куркумы в плазме крови пациентов. Японские ученые отчасти решили эту проблему, уменьшив размер частиц куркумы до нано-размеров. Наночастицы долгое время не выпадают в осадок в жидкости. Такой препарат куркумы называли теракурмин [61]. Мезопористые наночастицы кремния используются при создании наносистем для улучшения биодоступности слабо растворимых в воде лекарств. Было показано, что куркумин связывается ковалентно с наночастицами кремния [57]. Наночастицы на основе золота применяются для доставки лекарств, диагностики и лечения рака, и в других областях биологии и медицины [67]. Для получения золотых наночастиц используют различные методы: дисперсионный (основан на диспергировании металлов) и конденсационный (наночастицы восстановленного металла образуются из ионов соответствующих солей) [2]. Используются также наночастицы из серебра [65, 75]. Увеличение

биодоступности куркумина в ближайшем будущем, вероятно, позволит использовать его в качестве препарата из растительного сырья для лечения вирусных инфекций человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что куркумин активен в отношении различных вирусов, даже высокопатогенных, новых и лекарственно-устойчивых. Механизм антивирусного действия куркумина сложен и отличается от организма к организму. Антивирусная активность куркумина широкого спектра действия делает его перспективным кандидатом в лекарственные антивирусные препараты. Однако плохая растворимость куркумина, его низкая биодоступность и быстрый метаболизм не дают заметного терапевтического эффекта во многих клинических испытаниях. Тем не менее, показано, что местное пероральное или цервикальное применение куркумина эффективно против вирусов человека. Разработка рецептур куркумина в различных системах наноносителей может помочь преодолеть препятствия, возникающие при системном применении куркумина. Необходимы дальнейшие исследования для полного понимания действия куркумина и улучшения его рецептур для использования в качестве лекарственного антивирусного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большой энциклопедический словарь лекарственных растений. – СПб.: Спец Лит., 2015. – 296 с.
2. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение / П.М. Бычковский, А.А. Кладиев, С.О. Соломевич, С.Ю. Щеголев // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – №3. – С.37–46.
3. Медицинская вирусология. – М.: МИА, 2008. – С. 21.
4. Панавир в лечении вирусных инфекций (Сборник под ред. акад. РАМН, В.И. Сергиенко). – М.: 2005. – 5 с.
5. Подходы к антивирусной фитотерапии / Ю.А. Смирнов, Т.Л. Киселева, Ю.А. Смирнова, А.А. Карпеев // Традиционная медицина. – 2009. – №2(17). – С.47–59.
6. Смирнов, Ю.А. Подходы к фитотерапии ВИЧ-инфекции / Ю.А. Смирнов, Н.Н. Носик, Д.Н. Носик // Традиционная медицина. – 2017. – 4(51). – С.26–35.
7. Соловьёва, Н.Л. Биодоступность куркумина и методы её повышения. / Н.Л. Соловьёва, М.С. Сокуренок, О.А. Зырянов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №3(24). – С.46–53.
8. Ali, A. Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation./ A. Ali, A.C. Banerjee // Scientific Reports. – 2016; 6, 27539:1–9.
9. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells / C.C. Anggakusuma, L.M. Colpitts, H. Schang [et al.] // Gut. – 2014; 63 (7):1137–1149.
10. Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/ nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription / K. Balasubramanyam, R.A. Varier, M. Altaf [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004; 279:51163–51171.
11. Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat / S. Barthelemy, L. Vergnes, L. Moynier [et al.] // Res. Virol. – 1998; 149: 43–52.
12. Plant products as topical microbicide candidates: assessment of in vitro and in vivo activity against herpes simplex virus type 2 / K.Z. Bourne, N. Bourne, S.F. Reising, L.R. Stanberry // Antiviral Research. – 1999; 42(3):219–226.
13. The glutamine-rich region of the HIV-1 Tat protein is involved in T-cell apoptosis / G.R. Campbell, E. Pasquier, J. Watkins [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004; 279:48197–48204.
14. Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity / D.-Y. Chen, J.-H. Shien, L. Tiley [et al.] // Food Chemistry. – 2010; 119 (4):1346–1351.
15. Curcumin inhibits HCV replication by induction of heme oxygenase-1 and suppression of AKT / M.-H. Chen, M.-Y. Lee, J.-J. Chuang [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2012; 30:1021–1028.
16. Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin / T.Y. Chen, D.Y. Chen, H.W. Wen [et al.] // PLoS ONE. – 2013; 8 (5): e62482.
17. Çikrikçi, S. Biological activity of curcuminoids isolated from *Curcuma longa*./ S. Çikrikçi, E. Mozioglu, H. Yilmaz // Records of Natural Products. – 2008; 2 (1): 19–24.
18. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenza pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF-κB pathways / J. Dai, L. Gu, Y. Su [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2018; 54: 177–187.
19. A novel curcumin-based vaginal cream Vacurin selectively eliminates apposed human cervical cancer cells / P.R. Debata, M.R. Castellanos, J.E. Fata [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2013; 129: 145–153.
20. Dutta, K. Curcumin protects neuronal cells from Japanese encephalitis virus-mediated cell death and also inhibits infective viral particle formation by dysregulation of ubiquitin-proteasome system / K. Dutta, D. Ghosh, A. Basu // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2009; 4: 328–337.
21. Fang, J.G. Thioredoxin reductase is irreversibly modified by curcumin – A novel molecular mechanism for its anticancer activity / J.G. Fang, J. Lu, A. Holmgren // J. of Biol. Chem. – 2005; 280 (26):25284–25290.
22. The anti-inflammatory activity of curcumin protects the genital mucosal epithelial barrier from disruption and blocks replication of HIV-1 and HSV-2 / V.H. Ferreira, A. Nazli, S.E. Dizzell [et al.] // PLoS One. 2015; 10:e0124903. doi:10.1371/journal.pone.0124903.

23. Phase I dose-escalation trial of intravaginal curcumin in women for cervical dysplasia / L. Gattoc, P.M. Frew, S.N. Thomas [et al.] // *Open Access J. Clin. Trials*. – 2017; 9:1–10.
24. Dietary antioxidant curcumin inhibits microtubule assembly through tubulin binding. / K.K. Gupta, S.S. Bharne, K. Rathinasamy [et al.] // *FEBS Journal*. – 2006; 273 (23): 5320–5332.
25. Gupta, P. Comparative docking and CoMFA analysis of curcumin derivatives as HIV-1 integrase inhibitors / P. Gupta, P. Garg, N. Roy // *Molecular Diversity*. – 2011; 15 (3):733–750.
26. QSAR study of curcumin derivatives as HIV-1 integrase inhibitors / P. Gupta, A. Sharma, P. Garg, N. Roy // *Current Computer-Aided Drug Design*. – 2013; 9 (1):141–150.
27. Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production / S. Han, J. Xu, X. Guo, M. Huang // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. – 2018; 45: 84–93.
28. The chemopreventive compound curcumin is an efficient inhibitor of Epstein-Barr virus BZLF1 transcription in Raji DR-LUC cells / M. Hergenahahn, U. Soto, A. Weninger [et al.] // *Molecular Carcinogenesis*. – 2002; 33 (3):137–145.
29. Hsing-I Huang, Inhibition of EV71 by curcumin in intestinal epithelial cells / Hsing-I Huang, Chi-Chong Chio, Jhao-Yin Lin // *PLOS ONE*. – 2018; 13(1): 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191617>.
30. Joe, B. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action / B. Joe, M. Vijaykumar, B.R. Lokesh // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2004; 44 (2):97–111.
31. Antiviral effect of *Curcuma longa* Linn extract against hepatitis B virus replication / H.J. Kim, H.S. Yoo, J.C. Kim [et al.] // *J. Ethnopharmacol*. – 2009; 124:189–196.
32. Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway / K. Kim, K.H. Kim, H.Y. Kim [et al.] // *FEBS Lett*. – 2010; 584:707–712.
33. Chemopreventive effect of *Curcuma longa* Linn on liver pathology in HBx transgenic mice / J. Kim, H.-L. Ha, H.-B. Moon [et al.] // *Integr. Cancer Ther*. 2011; 10:168–177.
34. Inhibition of HIV-1 by curcumin A, a novel curcumin analog / N. Kumari, A.A. Kulkarni, X. Lin [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther*. – 2015; 9:5051–5060.
35. Transport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: An absorption and fluorescence spectroscopic study / B. Kunwar, A. Barik, R. Pandey, K.I. Priyadarsini // *Biochim. Biophys. Acta (Gen)*. – 2006; 1760: 1513–1522.
36. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyl transferase activity / S.B. Kutluay, J. Doroghazi, M.E. Roemer, S.J. Triezenberg // *Virology*. – 2008; 373(2):239–247.
37. Direct inhibitory effect of curcumin on Src and focal adhesion kinase activity / T.H. Leu, S.L. Su, Y.C. Chuang, M.C. Maa // *Biochemical Pharmacology*. – 2003; 66 (12):2323–2331.
38. Li L. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. / L Li., F.S. Briteh, R. Kurzrock // *Cancer*. – 2005; 104: 1322–1331. DOI: 10.1002/cncr.21300.
39. Protein phosphatase-1-targeted small molecules, iron chelators and curcumin analogs as HIV-1 antivirals / X. Lin, T. Ammosova, N. Kumari, S. Nekhai // *Curr. Pharm. Des*. – 2017; 23:4122–4132.
40. Curcumin inhibits human cytomegalovirus by downregulating heat shock protein 90 / Y. Lv, L. Gong, Z. Wang [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2015; 12 (3):4789–4793.
41. Protective effect of curcumin against cytomegalovirus infection in Balb/c mice / Y. Lv, N. Lei, D. Wang [et al.] // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. – 2014; 37 (3): 1140–1147.
42. Computer aided screening of natural compounds targeting the E6 protein of HPV using molecular docking / S. Mamgain, P. Sharma, R. K. Pathak, M. Baunthiyal // *Bioinformation*. – 2015; 11: 236–242.
43. Mathew, D.C. Antiviral potential of curcumin / D.C. Mathew, W.-L. Hsu // *Journal of Functional Foods*. – 2018; 40(692):699 DOI: 10.1016/j.jff.2017.12.017.
44. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. / A. Mazumder, K. Raghavan, J. Weinstein [et al.] // *Biochem. Pharmacol*. – 1995; 49(8):1165–1170.
45. Miłobędzka, J. Zur Kenntnis des Curcumins / J. Miłobędzka, S. Kostanecki, V. Lampe // *Ber. Deut. Chem. Ges*. – 1910; 43:2163–2170.
46. Curcumin modulates cellular AP-1, NF- κ B, and HPV16 E6 proteins in oral cancer / A. Mishra, R. Kumar, A. Tyagi [et al.] // *Ecancer medical science*. – 2015; 9:525.
47. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin / S.Z. Moghadamtousi, H.A. Kadir, P. Hassandarvish [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2014; 2014: 186864. doi: 10.1155/2014/186864.
48. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding / B.C. Mounce, T. Cesaro, L. Carrau [et al.] // *Antiviral Res*. – 2017; 142:148–157.
49. Celastrol inhibits Tat-mediated human HIV transcription and replication / V. Narayan, K.C. Ravindra, C. Chiaro [et al.] // *Journal of Molecular Biology*. – 2011; 410 (5):972–983.
50. Curcumin inhibits Rift Valley fever virus replication in human cells / A. Narayanan, K. Kehn-Hall, S. Senina [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012; 287 (40):33198–33214.
51. Newman, D.J. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 / Newman D.J., Cragg G.M. // *J. Nat. Prod*. – 2016; 79:629–661.
52. Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells / K. Obata, T. Kojima, T. Masaki [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013; 8 (9):e70225.
53. Omosa, L.K. «*Curcuma longa*» in *Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases* / L.K. Omosa, J.O. Midiwo, V. Kuete // ed. Kuete V., editor. (Cambridge, MA: Academic Press;). – 2017:425–435.

54. Structure-activity relationship analysis of curcumin analogues on anti-influenza virus activity / J.-L. Ou, Y. Mizushima, S.-Y. Wang [et al.] // *FEBS J.* – 2013; 280:5829–5840.
55. Inhibitory effects of curcumin on dengue virus type 2-infected cells in vitro / S.L. Padilla, A. Rodriguez, M.M. Gonzales [et al.] // *Archiv. of Virol.* – 2014; 159 (3):573–579.
56. Anti-infective Properties of the Golden Spice Curcumin / D. Praditya, L. Kirchhoff, J. Brüning [et al.] // *Front Microbiol.* – 2019; 10: 912: 1–18. doi: 10.3389/fmicb.2019.00912.
57. Priyadarsini, K.I. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent / K.I. Priyadarsini // *Molecules.* – 2014; 19: 291–212.
58. Ravindran, J. Curcumin and cancer cells: How many ways can curry kill tumor cells selectively? / J. Ravindran, S. Prasad, B.B. Aggarwa // *AAPS Journal.* – 2009; 11 (3):495–510.
59. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α / M.M. Rechtman, O. Har-Noy, I. Bar-Yishay [et al.] // *FEBS Letters.* – 2010; 584 (11):2485–2490.
60. Reddy, S. Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase / S. Reddy, & B.B. Aggarwal // *FEBS Letters.* – 1994; 341:19–22.
61. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability / H. Sasaki, Y. Sunagawa, K. Takahashi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2011; 34(5):660–665.
62. The E6 oncoprotein encoded by human papilloma-virus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 / M. Scheffner, B.A. Werness, J. M. Huibregtse [et al.] // *Cell.* – 1990; 63:1129–1136.
63. Docking study of HIV-1 reverse transcriptase with phytochemicals / A. Seal, R. Aykkal, R.O. Babu, M. Ghosh // *Bioinformation.* – 2011; 5 (10): 430–439.
64. Setlur A.S. Herbal lead as ideal bioactive compounds against probable drug targets of Ebola virus in comparison with known chemical analogue: A computational drug discovery perspective / A.S. Setlur, S.Y. Naik, S. Skariyachan // *Interdisciplinary Sciences.* – 2017; 9 (2):254–277.
65. Immunomodulatory activities of curcumin-stabilized silver nanoparticles: efficacy as an antiretroviral therapeutic / R.K. Sharma, K. Cwiklinski, R. Aalinkeel [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2017; 46:833–846.
66. Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system by curcumin suppresses coxsackievirus B3 replication / X. Si, Y. Wang, J. Wong [et al.] // *Journal of Virology.* – 2007; 81(7):3142–3150.
67. Curcumin conjugated gold nanoparticle synthesis and its bioavailability / K. Sindhu, A. Rajaram, K.J. Sreeram, R. Rajaram // *RSC Adv.* – 2014; 4:1808–1814.
68. Structure of curcumin in complex with lipoxygenase and its significance in cancer / E. Skrzypczak-Jankun, K. Zhou, N.P. McCabe [et al.] // *Intern. J. Mol. Medicine.* – 2003; 12 (1):17–24.
69. Sordillo, P.P. Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections / P.P. Sordillo, L. Helson // *In Vivo.* – 2015; 29 (1):1–4.
70. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes / Z. Sui, R. Salto, J. Li [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 1993; 1 (6):415–422.
71. Structural relationship of curcumin derivatives binding to the BRCT domain of human DNA polymerase lambda / T. Takeuchi, T. Ishidoh, H. Iijima [et al.] // *Genes to Cells.* – 2006; 11 (3):223–235.
72. Synergistic effects of thymoquinone and curcumin on immune response and anti-viral activity against avian influenza virus (H9N2) in turkeys / S. Umar, M.A.A. Shah, M.T. Munir [et al.] // *Poult. Sci.* – 2016; 95 1513–1520.
73. Active site binding modes of curcumin in HIV-1 protease and integrase / O. Vajragupta, P. Boonchoong, G.M. Morris, A.J. Olson // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2005; 15(14):3364–3368.
74. Curcumin inhibits hepatitis B virus infection by down-regulating cccDNA-bound histone acetylation / Z.-Q. Wei, Y.-H. Zhang, C.-Z. Ke [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2017; 23:6252–6260.
75. Yang, X.X. Curcumin modified silver nanoparticles for highly efficient inhibition of respiratory syncytial virus infection / X.X. Yang, C.M. Li, & C.Z. Huang // *Nanoscale.* – 2016; 8(5):3040–3048.
76. Evaluation of antiviral activities of curcumin derivatives against HSV-1 in Vero cell line / K. Zandi, E. Ramedani, Mohammadi [et al.] // *Natural Product Communications.* – 2010; 5(12):1935–1938.
77. Two traditional Chinese medicines Curcuma radix and Curcuma Rhizoma: An ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology review / Y. Zhou, M. Xie, Y. Song [et al.] // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2016; 2016(3):1–30.
78. Curcumin inhibits bovine herpesvirus type 1 entry into MDBK cells / L. Zhu, X. Ding, D. Zhang [et al.] // *Acta Virologica.* – 2015; 59 (3):221–227.

Адрес автора

Д.м.н., профессор Смирнов Ю.А., ведущий научный сотрудник лаборатории онтогенеза вирусов.

smiryu@mail.ru