



## ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-343>

© МАКИЕВ Е.А., КОЖЕВНИКОВА Т.Н., ПРОНИН А.В., НАРОВЛЯНСКИЙ А.Н., САНИН А.В., ГАНШИНА И.В., ШМАРОВ М.М., 2026

## Гриппозная инфекция затрудняет лечение дислипидемии у мышей препаратом на основе полиизопреноидов

Макиев Е.А.✉, Кожевникова Т.Н., Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Санин А.В., Ганшина И.В., Шмаров М.М.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

### Резюме

**Цель.** Оценить влияние гриппозной инфекции на гиполлипидемический эффект Пренофитола – нового комбинированного препарата на основе полиизопреноидов (полипренилфосфата натрия и  $\beta$ -ситостерина) у мышей с экспериментальной дислипидемией.

**Материалы и методы.** У мышей BALB/c с экспериментальной дислипидемией исследовали влияние Пренофитола (в настоящее время находится на этапе клинических исследований, разрешение Росздравнадзора на проведение клинических исследований №362 от 14.08.2025) на показатели липидного обмена. Часть животных была инфицирована вирусом гриппа A/California/07/2009 (H1N1).

**Результаты.** Введение Пренофитола мышам с дислипидемией привело к достоверному снижению уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, а также к повышению ЛПВП. Однако на фоне гриппозной инфекции гиполлипидемический эффект Пренофитола был существенно ослаблен: достоверно снижался только уровень холестерина, в то время как динамика триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП не достигала статистической значимости.

**Выводы.** Гриппозная инфекция ослабляет терапевтическую эффективность Пренофитола при лечении дислипидемии. Полученные данные указывают на необходимость учета сопутствующей вирусной инфекции при разработке схем лечения дислипидемии и проведении его клинических испытаний.

**Ключевые слова:** дислипидемия; вирус гриппа; вирусная инфекция; Пренофитол; полиизопреноиды; полипренилфосфат натрия; бета-ситостерин; поллоксамер 407; гиполлипидемическая терапия

**Для цитирования:** Макиев Е.А., Кожевникова Т.Н., Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Санин А.В., Ганшина И.В., Шмаров М.М. Гриппозная инфекция затрудняет лечение дислипидемии у мышей препаратом на основе полиизопреноидов. *Вопросы вирусологии.* 2026; 71(2): 139–149.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-343> EDN: <https://elibrary.ru/kdhajd>

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** В состав авторов статьи входит заместитель директора ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России – организации-разработчика исследуемого препарата.

**Этическое утверждение.** Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus author guidelines for animal use (IAVES 23.07.2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом организации ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Протокол № 84 от 02.12.2024).

## ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-343>

## Influenza virus infection affects the efficacy of the treatment of dyslipidemia in mice with a polyisoprenoid-based drug

Evgeny A. Makiev✉, Tatyana N. Kozhevnikova, Alexander V. Pronin, Alexander N. Narovlyansky, Alexander V. Sanin, Irina V. Ganshina, Maxim M. Shmarov

National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate how influenza infection affects the hypolipidemic effect of a novel combined drug – Prenophytol based on polyisoprenoids (sodium polyprényl phosphate and beta-sitosterol) in mice with experimental dyslipidemia.

**Materials and methods.** In BALB/c mice with experimentally induced dyslipidemia, the impact of Prenophytol on lipid metabolism parameters was assessed. Currently the drug is at the stage of clinical trials (Roszdravnadzor's permission to conduct clinical trials No. 362 dated 08/14/2025). A subset of animals was infected with influenza A/California/07/2009 (H1N1) virus.

**Results.** Administration of the drug to dyslipidemia mice resulted in a significant reduction in total cholesterol, triglycerides, and LDL levels, along with a significant increase in HDL. However, in the presence of influenza infection, the hypolipidemic effect of Prenophytol was markedly attenuated: only cholesterol levels decreased significantly, whereas changes in triglycerides, LDL, and HDL did not reach statistical significance.

**Conclusions.** Influenza infection diminishes the therapeutic efficacy of the Prenophytol in the treatment of dyslipidemia. These findings indicate that concomitant viral infections must be taken into account when designing dyslipidemia treatment regimens and conducting clinical trials of this drug.

**Keywords:** *dyslipidemia; influenza virus; viral infection; polyisoprenoids; Prenophytol; sodium polyprenyl phosphate; beta-sitosterol; poloxamer 407; hypolipidemic therapy*

**For citation:** Makiev E.A., Kozhevnikova T.N., Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Sanin A.V., Ganshina I.V., Shmarov M.M. Influenza virus infection affects the efficacy of the treatment of dyslipidemia in mice with a polyisoprenoid-based drug. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2026; 71(2): 139–149.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-343> EDN: <https://elibrary.ru/kdhajd>

**Funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The group of authors of the article includes the deputy director of the National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation – the organization that developed the drug under study.

**Ethics approval.** The authors confirm compliance with institutional and national guidelines for the use of laboratory animals in accordance with the Consensus Author Guidelines for Animal Use (IAVES, 23 July 2010). The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 84 from December 2, 2024).

## Введение

Дислипидемия, особенно при метаболическом синдроме (МС), повышает риск тяжелого течения респираторных вирусных инфекций, включая грипп [1–3]. В свою очередь, вирус гриппа А активно перестраивает липидный обмен хозяина, используя холестерин и фосфолипиды для формирования липидных рафтов и сборки вирусных частиц [4]. Это создает прямую конкуренцию между терапией дислипидемии и репликацией вируса за общий метаболический ресурс. В этой связи актуальным становится вопрос: сохраняется ли гиполипидемический эффект препаратов в условиях острой вирусной инфекции?

Вирусные инфекции, включая грипп и COVID-19, могут отягощать течение сердечно-сосудистых заболеваний, способствуя повреждению эндотелия, системному воспалению и активации тромбоцитов [5–10, 47]. При этом пациенты с метаболическими нарушениями, такими как ожирение и дислипидемия, особенно уязвимы к тяжелому течению гриппа [11, 12]. Учитывая, что вирус гриппа активно использует липиды хозяина для собственной репликации [5], можно предположить, что в условиях инфекции эффективность гиполипидемической терапии может снижаться из-за перераспределения липидных ресурсов в пользу вируса. Представляется актуальным создание препаратов, сочетающих воздействие на факторы патогенеза МС и обладающих противовирусным, в частности, противогриппозным эффектом.

С этой целью мы разработали лекарственное средство (ЛС) на основе полипренилфосфата натрия (ППФ) и β-ситостерина (БСС), которое в настоящее время проходит клинические исследования. ППФ, стимулируя продукцию интерферона (ИФН) I типа, подавляет активность транскрипционного фактора

SREBP2 (белка 2, связывающегося с стерол-регулирующими элементами) и, как следствие, снижает синтез холестерина низкой плотности [13]. БСС конкурентно ингибирует всасывание холестерина в кишечнике, подавляя его взаимодействие с рецепторами NPC1L1 (белка 1, похожего на белок Ниманна-Пика С1) [13]. Кроме того, ППФ является действующим веществом препаратов Фортепреп, зарегистрированного в качестве противогерпетического средства, и Фоспренил – противовирусного препарата, активно используемого в ветеринарии [14–16]. Противовирусная активность также продемонстрирована для БСС [17, 18]. В доклинических исследованиях ЛС эффективно корректировало дислипидемию на экспериментальной модели у мышей [13], однако его эффективность в условиях вирусной инфекции, которая сопровождается глубокой перестройкой липидного обмена в пользу репликации патогена, остается неизученной.

**Цель** настоящей работы – оценить противовирусные и антидислипидемические свойства ЛС у зараженных вирусом гриппа мышей с экспериментальной дислипидемией, вызванной многократным введением полоксамера 407 (Pol 407) [19].

## Материалы и методы

В качестве ЛС использовали препарат Пренофитол (филиал Медгамал ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, разрешение Росздравнадзора на проведение клинических исследований №362 (14.08.2025)), содержащий 16 мг ППФ и 20 мг БСС в 1 таблетке.

Для заражения использовали вирус гриппа А/California/07/2009 (H1N1). Вирус гриппа А/California/07/2009 (H1N1) размножали в линии клеток почек собаки (MDCK) [20]. Заражение прово-

дили при соотношении вирусных частиц к клеткам 1 : 100 (МОИ = 0,01); культивирование проводили в модифицированной среде «Игла» (GMEM) с добавлением 2 мкг/мл ТРСК-трипсина при температуре 35 °С в течение 48 ч. Супернатант собирали, центрифугировали при 2000g 10 мин при температуре 4 °С, аликвотировали и хранили при –80 °С. Перед использованием титр вируса определяли методом TCID<sub>50</sub> по цитопатическому эффекту и составлял 10<sup>6.5</sup> ТЦД<sub>50</sub>/мл [21]. Для заражения мышей готовили суспензию в PBS до конечной дозы 1 ЛД<sub>50</sub> (50 мкл на животное).

В работе использовали мышей BALB/c массой 20–22 г, полученных из центрального питомника лабораторных животных РАМН (Андреевка) в количестве 160 особей. Животных содержали при свободном доступе к воде и корму. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативным документам. Процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии с СОП ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Процедуры, связанные с использованием лабораторных животных, проводили в соответствии с международными принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1985), а также требованиями приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтической этике ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Протокол № 84 от 02.12.2024).

**Размещение.** Мышей размещали в поликарбонатных клетках 26 × 17 × 12 см<sup>3</sup> с подстилкой – по 10 особей в каждой. Клетки были оборудованы стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, стальными разделителями для корма и стальными держателями этикеток.

**Корм.** Применяли стандартный гранулированный корм «Комбикорм ПК-120 для содержания лабораторных крыс, мышей и хомяков» (ООО «Лабораторкорм», Россия).

**Вода.** Животные получали воду, соответствующую ГОСТу «Вода питьевая» 28.74–73.

**Параметры окружающей среды.** Мышей содержали в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 50–60%. Температуру и влажность постоянно контролировали.

Карантин составлял не менее 14 сут.

Определены группы для оценки влияния ЛС на состояние мышей с созданием искусственной дислипидемии с использованием Pol 407 и на фоне течения вирусного заболевания. Группы: Вирус + Pol 407 + ЛС, Вирус + ЛС, Вирус + Pol 407, Pol 407 + ЛС, Вирус, Контроль, Интактные, ЛС. В каждой группе было 20 особей.

Суспензию, содержащую вирус гриппа, вводили интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 50 мкл/мышь в дозе 1 ЛД<sub>50</sub>. Мониторинг клиническо-

го состояния животных осуществляли ежедневно в течение 14 сут после заражения. Критерием оценки эффективности заражения служили изменения массы тела мышей и средняя продолжительность жизни (СПЖ). СПЖ рассчитывали, как среднее арифметическое времени выживания всех животных в группе до спонтанной гибели или планового эвтаназии на 18-е сутки (в случае выживания до конца наблюдения). Смерть до 14 сут считали связанной с тяжестью инфекции.

Мышам опытной группы вводили Pol 407 внутривенно 2 раза в неделю по 500 мг/кг [39], а ЛС – через интрагастральный зонд 5 раз в неделю в виде суспензии, содержащей 0,8 мг ППФ и 1 мг БСС в 0,5 мл физиологического раствора хлористого натрия. Оба препарата начинали вводить за 7 сут до заражения вирусом гриппа и продолжали на протяжении 3 нед., что обеспечивало воздействие как на стадии формирования дислипидемии, так и в остром периоде вирусной инфекции. Плацебо представляло собой 0,5 мл физиологического раствора хлористого натрия.

Забор крови для оценки липидного профиля проводили в три временные точки: за 1 сут до заражения (на 7-е сутки терапии), на 7-е сутки после заражения (пик инфекционного процесса) и на 18-е сутки от начала терапии (соответствует 14-м суткам после заражения).

Содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов, в сыворотке крови животных определяли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter 680.

**Статистический анализ.** Статистическую значимость различий показателей липидного обмена оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Перед применением t-критерия Стьюдента проводили оценку распределения данных. Анализ коэффициента вариации (CV) показал, что у большинства групп он не превышал 30% (а для ключевых показателей даже 15%), что свидетельствует о симметричном распределении и позволяет использовать параметрический критерий. Результаты считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Показатели, полученные у незараженных мышей (табл. 1, рис. 1), служили базой для оценки модулирующего влияния гриппозной инфекции на эффективность ЛС (табл. 2, рис. 2, 3). Исходный уровень показателей липидного обмена у интактных животных представлен в табл. 1. Введение животным Pol 407 приводило к достоверному увеличению в крови уровня холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Концентрация ЛПВП достоверно не изменялась.

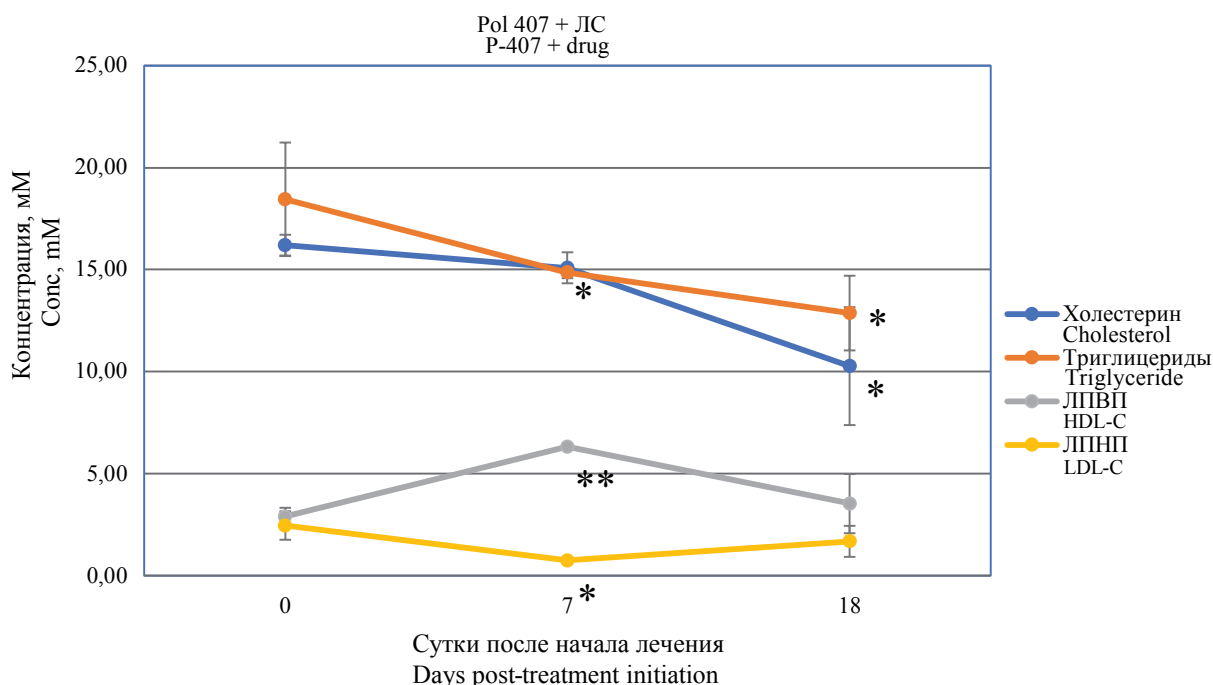
Введение ЛС мышам с дислипидемией приводило к существенному снижению уровней холестерина и триглицеридов в течение 18 сут после начала лечения (рис. 1). ЛПНП достоверно снижались на 7-е сутки. В это же время происходило увеличение ЛПВП

Несколько неожиданный результат был получен в группе дислипидемичных мышей, зараженных вирусом гриппа (рис. 2). Хотя уровень триглицеридов не из-

**Таблица 1.** Показатели липидного обмена в сыворотке крови интактных и обработанных Pol 407 мышей BALB/c

**Table 1.** Serum lipid profile in intact and Poloxamer 407 (P-407)-treated BALB/c mice

Показатель Parameter	мМ (M ± m)	
	Контроль Control	Pol 407
Холестерин Cholesterol	3,86 ± 0,16	16,20 ± 0,51
Триглицериды Triglycerides	1,54 ± 0,25	18,45 ± 2,78
ЛПВП HDL	2,55 ± 0,05	2,90 ± 0,42
ЛПНП LDL	0,75 ± 0,10	2,46 ± 0,7



**Рис. 1.** Показатели липидного обмена у дислипидемичных мышей после введения ЛС.

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с точкой «0» в соответствующей группе. У незараженных мышей ЛС вызывало достоверное снижение холестерина, триглицеридов и ЛПНП, а также повышение ЛПВП к 18-м суткам, что свидетельствует о выраженном гиполипидемическом эффекте.

**Fig. 1.** Serum lipid parameters in dyslipidemic mice infected with influenza virus.

\* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.001$  versus baseline (day 0) within the respective group. In uninfected mice, the drug induced a significant reduction in cholesterol, triglycerides, and LDL, along with an increase in HDL by day 18, indicating a pronounced hypolipidemic effect.

менялся, по мере прогрессирования инфекции происходило снижение содержания холестерина в крови подопытных животных. При этом на 7-е сутки после заражения увеличивался уровень ЛПВП с параллельным снижением уровня ЛПНП. В определенной степени вирус гриппа оказывал такой же эффект, как и ЛС.

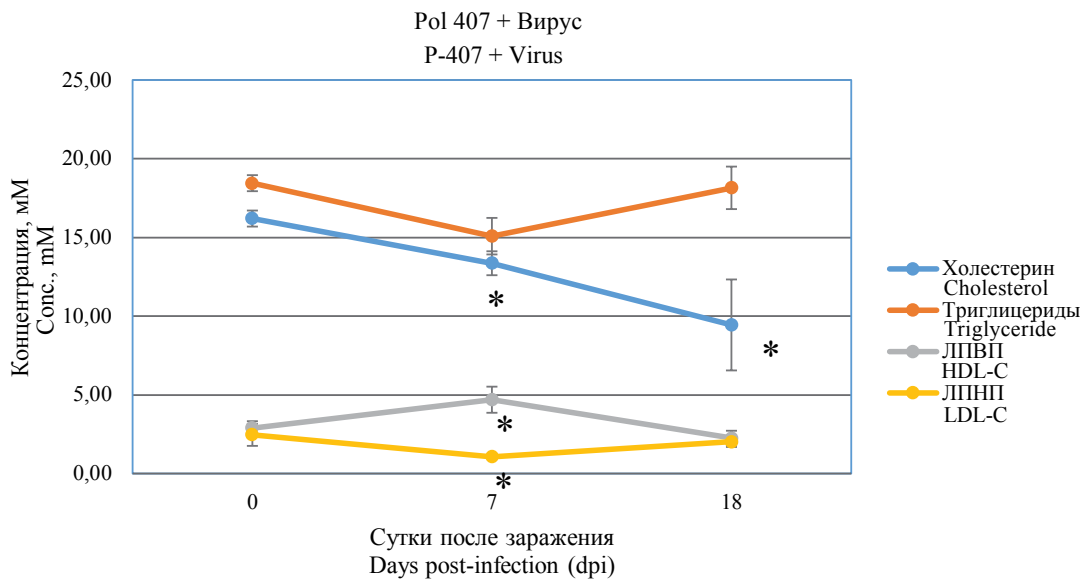
Иную картину наблюдали при лечении дислипидемичных животных, зараженных вирусом гриппа. ЛС оказывало достоверный эффект только на уровень холестерина, вызывая его снижение (рис. 3). Остальные показатели хотя и имели тенденцию к нормализации, как и после введения ЛС дислипидемичным незараженным животным, достоверно не отличались от исходного уровня (точка «0»).

Показано, что ЛС оказывало противовирусное действие, увеличивая среднюю продолжительность жизни животных (рис. 4 б, группа Вирус + ЛС). Однако в группе мышей с экспериментальной дислипидемией этот эффект исчезал. Более того, введение Pol 407 приводила к отягощению вирусной инфекции.

Аналогичный вывод можно сделать и при анализе изменения массы тела подопытных животных разных групп (рис. 4 а).

### Обсуждение

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы оценить противовирусные и противодислипидеми-



**Рис. 2.** Показатели липидного обмена у дислипидемичных мышей, зараженных вирусом гриппа.

\* –  $p < 0,05$ , по сравнению с точкой «0» в соответствующей группе. У зараженных мышей наблюдали спонтанное снижение холестерина и ЛПНП на фоне роста ЛПВП, что отражает влияние самой вирусной инфекции на липидный обмен.

**Fig. 2.** Profile in dyslipidemic mice infected with influenza virus following drug administration.

\* –  $p < 0.05$  versus baseline (day 0) in the respective group. In infected mice, spontaneous reduction in cholesterol and LDL was observed alongside increased HDL, reflecting the impact of viral infection itself on lipid metabolism.

**Таблица 2.** Динамика липидного профиля у мышей с дислипидемией, вызванной Pol 407, на фоне терапии ЛС при вирусной инфекции и без нее (ммоль/л)

**Table 2.** Dynamics of the lipid profile in mice with Poloxamer 407 (P-407)-induced dyslipidemia receiving drug therapy with and without concurrent influenza virus infection (mmol/L)

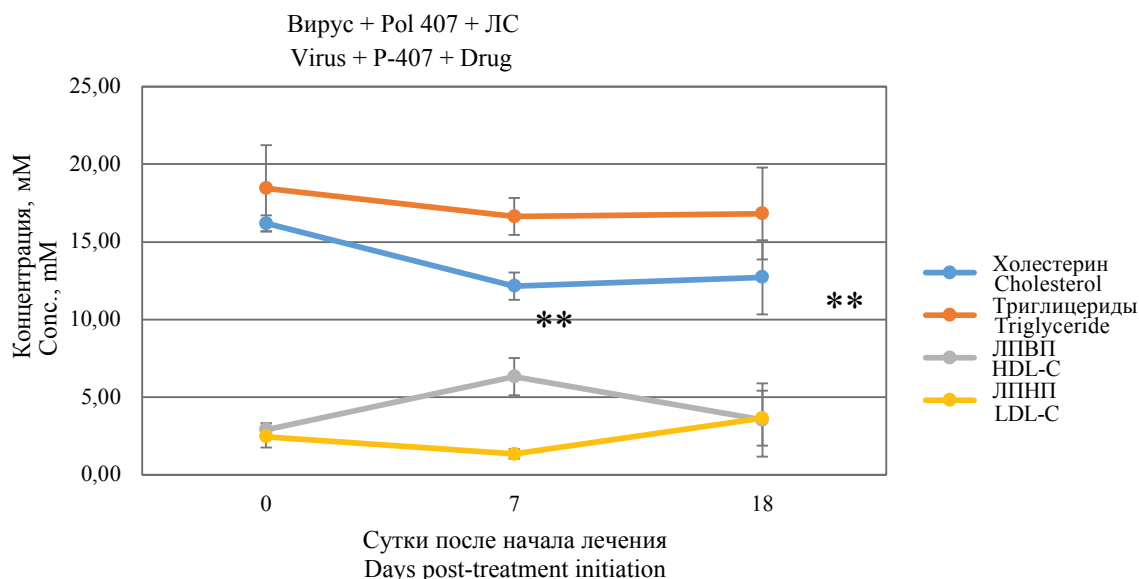
Группа Group	Показатель Parameter	До заражения (0 сут) Pre-infection (day 0)	Пик инфекции (7 сут) Infection peak (day 7)	Восстановление (18 сут) Recovery (day 18)
Pol 407 + ЛС P-407 + drug	ХС TC	16,20	<b>15,09</b>	<b>10,27</b>
	ТГ TG	18,45	<b>14,86</b>	<b>12,87</b>
	ЛПНП LDL-C	2,46	<b>0,75</b>	<b>1,68</b>
	ЛПВП HDL-C	2,90	<b>6,32</b>	<b>3,53</b>
Pol 407 + Вирус + ЛС P-407 + Virus + drug	ХС TC	16,20	<b>13,36</b>	<b>9,44</b>
	ТГ TG	18,45	15,08	18,15
	ЛПНП LDL-C	2,46	<b>1,06</b>	2,02
	ЛПВП HDL-C	2,90	<b>4,69</b>	2,26

**Примечание.** ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности. Жирным выделены значения, достоверно отличающиеся от исходного уровня ( $p < 0,05$ ). Данные представлены как среднее значение ( $n = 6-9$ ).

**Note.** TC – cholesterol; TG – triglycerides; LDL-C – low-density lipoproteins; HDL-C – high-density lipoproteins. Bold values indicate statistically significant differences from baseline ( $p < 0.05$ ). Data are presented as mean  $\pm$  SD ( $n = 6-9$  per group).

ческие свойства ЛС у зараженных вирусом гриппа мышей с экспериментальной дислипидемией, которая была вызвана многократным введением Pol 407. Для лечения дислипидемий традиционно назначают статины, применение которых может со-

провождаться серьезными побочными реакциями [37, 40]. В связи с этим актуальна разработка новых эффективных и безопасных средств профилактики и лечения МС, одним из проявлений которого являются дислипидемии.

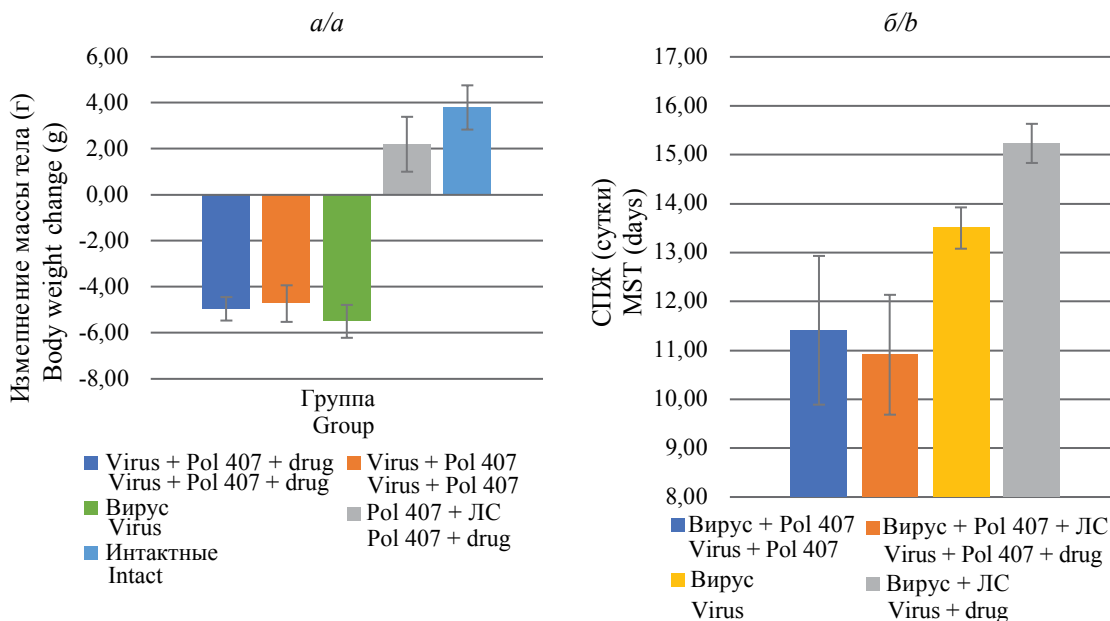


**Рис. 3.** Показатели липидного обмена у зараженных вирусом гриппа дислипидемичных мышей после введения ЛС.

\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с точкой «0» в соответствующей группе. На фоне вирусной инфекции ЛС достоверно снижало только уровень холестерина, тогда как воздействие на остальные липидные фракции было статистически незначимым, что указывает на ослабление терапевтической эффективности.

**Fig. 3.** Serum lipid profile in dyslipidemic mice infected with influenza virus following drug administration.

\*\* –  $p < 0.001$  versus baseline (day 0) within the respective group. In the presence of viral infection, the drug significantly reduced only total cholesterol levels, whereas its effects on the remaining lipid fractions (TG, HDL-C, LDL-C) were not statistically significant, indicating attenuated therapeutic efficacy.



**Рис. 4.** Изменение массы тела (а) и средняя продолжительность жизни (б) за период наблюдения (18 сут) у животных разных групп.

Вирус – мыши, зараженные вирусом гриппа; Вирус + ЛС – зараженные животные, которым вводили ЛС; Вирус + Pol 407 – зараженные и обработанные полоксамером животные; Вирус + Pol 407 + ЛС – зараженные и обработанные полоксамером животные, которым вводили ЛС; СПЖ – средняя продолжительность жизни. Массу тела животных регистрировали ежедневно в течение всего периода наблюдения (18 сут). У мышей, получавших Pol 407 + Вирус, снижение массы начиналось с 3–4-х суток после заражения, достигало максимума на 7–10-е сутки (средняя потеря – 20–25% от исходной массы) и сопровождалось высокой смертностью. У животных, дополнительно получавших ЛС, потеря массы была менее выраженной (максимум – 15–18% на 9–11-е сутки) и сопровождалась более быстрым восстановлением массы тела после 12 сут. У контрольных групп (ЛС, Вирус + ЛС) колебания массы не превышали 5–7% и носили физиологический характер.

**Fig. 4.** Body weight changes (a) and mean survival time (MST) (b) over the 18-day observation period in experimental mouse groups.

Virus, influenza A virus; P-407, Poloxamer 407; drug, test compound; MST, mean survival time. Experimental groups: Virus – influenza A virus-infected mice; Virus + drug – infected mice treated with the drug; Virus + P-407 – infected mice with P-407 – induced dyslipidemia; Virus + P-407 + drug – infected, dyslipidemic mice treated with the drug. Body weight was recorded daily throughout the 18-day observation period. In mice treated with P-407 + Virus, weight loss began on days 3–4 post-infection, peaked on days 7–10 (mean loss: 20–25% of baseline body weight), and was accompanied by high mortality. Animals additionally receiving the drug exhibited attenuated weight loss (maximum 15–18% on days 9–11) and faster body weight recovery after day 12. Control groups (drug alone, Virus + drug) displayed only minor physiological fluctuations in body weight ( $\leq 5-7\%$ ).

С этой целью мы применили новое комплексное ЛС на основе ППФ и БСС. Первый компонент данного ЛС – ППФ, давно и успешно используется в качестве противовирусного средства, в том числе и при инфекции, вызванной вирусом гриппа [14]. ППФ активирует TLR2/4 [22], а следовательно и IRF3 (interferon-regulatory factor 3), и повышает продукцию ИФН I типа – все это приводит к подавлению активности SREBP2 (белка 2, связывающегося со стерол-регулирующими элементами) и, как следствие, снижает синтез холестерина и продуктов мевалонатного пути [48]. Активация пути TLR2/4 → IRF3 в ответ на воздействие ППФ не только подавляет SREBP2, но и ограничивает пренилирование вирусных белков через ингибирование мевалонатного пути, что может ослаблять репликацию гриппа [13]. Пренилирование – процесс посттрансляционной модификации белков, при котором липофильная изопренильная группа присоединяется к вирусному белку, синтезированному *de novo*. Пренилированные белки участвуют практически на всех стадиях жизненного цикла вируса – при связывании с клеткой, проникновении в клетку и в ядро, а также на стадии репликации вирусного генома [23]. Ингибирование пренилирования нарушает сборку и продукцию вирусных частиц, что может приводить к формированию дефектных вирусных частиц. Последнее было неоднократно подтверждено при воздействии ППФ на вирусы, относящиеся к различным таксономическим группам [14]. В ряде исследований выявлена противовирусная активность ППФ в отношении гриппозной инфекции. В экспериментах *in vitro* ППФ подавлял репродукцию вируса гриппа А штамм WSN серотипа H1N1 [24] а также высокопатогенных штаммам вируса гриппа птиц А (H5N1) [25]. В экспериментах *in vivo* было выявлено лечебно-профилактическое действие ППФ при инфекции, вызванной штаммом WSN вируса гриппа типа А (H1N1), а также вирусом гриппа А штамма A/ICHI 6/68 (H3N2) [26].

Второй компонент комплексного ЛС – БСС – конкурентно блокирует рецептор NPC1L1 в кишечнике, ингибируя всасывание холестерина [13, 27, 41]. Такой двойной механизм действия – подавление синтеза и всасывания – делает комбинацию ППФ + БСС особенно перспективной для терапии дислипидемии [13, 41, 42, 44]. Кроме того, БСС стимулирует Т-клеточный ответ [43] и функциональную активность естественных киллерных клеток при вирусных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях и иных патологических процессах [28]. Иммуностимулирующая активность БСС подтверждена во многих работах [29, 30]. Также отмечена роль БСС в качестве возможного средства борьбы с патогенами, использующими для инфицирования зависимые от холестерина токсины [31]. Кроме того, БСС проявляет противовирусную активность *in vitro* и *in vivo* по отношению к инфекции, вызванной вирусом гриппа штаммов Puerto Rico/8/34 (H1N1) и A/FM/1/47(H1N1) [17]. Также показано, что БСС может подавлять проникновение коронавируса в клетки-хозяина через ангиотензинпревращающий фермент-2 (АСЕ-2) путем ингибирования его взаимо-

действия с рецептор-связывающим доменом спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 [18].

Оба компонента ЛС обладают противовоспалительной активностью. Но если противовоспалительное действие ППФ связано главным образом с подавлением активности липоксигеназы-5 и -15 [32], то противовоспалительные свойства БСС частично обусловлены его способностью модулировать передачу сигналов через RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1), что предотвращает чрезмерную активацию STAT1 и гиперпродукцию провоспалительных цитокинов в ответ на ИФН типа I [17]. Такой эффект не подавляет, а балансирует интерфероновый ответ, что особенно важно при острых вирусных инфекциях, сопровождающихся «цитокиновым штормом» и, следовательно, приводящих к уменьшению провоспалительных реакций, вызываемых комплексами ISGF3 (фактор 3, стимулируемый ИФН) в чувствительных к ИФН клетках [33].

Кроме того, как ППФ, так и БСС проявляют антиоксидантную активность [34, 35, 45].

Таким образом, ЛС потенциально обладает комплексным терапевтическим эффектом, который включает коррекцию дислипидемии, противодействие вирусной инфекции, противовоспалительную и антиоксидантную активности.

В доклинических исследованиях ЛС эффективно корректировало дислипидемию в экспериментах на мышах [13]. Для моделирования дислипидемии в настоящей работе применяли Pol 407 – неионный сурфактант, ингибирующий липопропротеинлипазу и 7- $\alpha$ -гидроксилазу, что приводит к стойкому повышению холестерина и триглицеридов [19, 36, 38, 39]. Эта модель позволяет воспроизводить ключевые черты метаболических нарушений и оценивать эффективность гипополипидемических средств.

Полученные в настоящей работе данные подтвердили, что в экспериментальной модели с использованием Pol 407 комплексное ЛС оказывает выраженный эффект, заключающийся в снижении уровней холестерина, триглицеридов и ЛПНП и повышении уровня ЛПВП.

Однако оставалось неясным, сохраняется ли гипополипидемическая эффективность ЛС в условиях острой вирусной нагрузки, когда липидные ресурсы перераспределяются в пользу репликации патогена [46]. Известно, что вирус гриппа А активно использует холестерин и фосфолипиды хозяина для формирования липидных рафтов и сборки вирусных частиц, что приводит к перестройке липидного обмена в инфицированных клетках [5]. Это приводит к определенной конкуренции между вирусом и гипополипидемической терапией за общий метаболический ресурс.

Применение ЛС ожидаемо оказывало противовирусное действие, увеличивая СПЖ животных (рис. 4). При этом было установлено, что в условиях гриппозной инфекции противовирусный эффект ЛС сохраняется, а терапевтический эффект в отношении дислипидемии становится слабее. Это парадоксальное наблюдение

можно объяснить тем, что Pol 407 сам по себе вызывает тяжелые метаболические нарушения: он подавляет липопротеинлипазу и 7- $\alpha$ -гидроксилазу, что приводит к резкому повышению уровня холестерина и триглицеридов [19, 36]. Такое состояние создает фоновую «метаболическую нагрузку», которая истощает ресурсы организма и снижает его резистентность к инфекции. В этих условиях даже эффективный противовирусный препарат не может проявить полную активность.

### Выводы

Таким образом, Pol 407 не блокирует действие ЛС напрямую, а создаёт условия, при которых противовирусный эффект ЛС становится недостаточным для компенсации тяжести инфекции. Это подтверждает, что метаболическое состояние хозяина критически влияет на исход вирусной инфекции.

Полученные результаты позволяют ставить вопрос об оптимизации терапии атеросклероза при сопутствующих острых и хронических вирусных инфекциях. Исследуемый препарат на основе полиизопреноидов показал именно такое сочетание: он достоверно снижает уровень холестерина, триглицеридов и ЛПНП у незаражённых животных, а в условиях гриппозной инфекции сохраняет противовирусный эффект, частично ослабляя течение заболевания.

Исследование экспериментально обосновывает персонализированный подход к лечению дислипидемии у пациентов с острыми респираторными инфекциями и подтверждает целесообразность разработки препаратов с двойным гипополипидемическим и противовирусным действием для коморбидных пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. INTERHEART: A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction. Available at: [https://medscape.com/viewarticle/489738#vp\\_2](https://medscape.com/viewarticle/489738#vp_2)
2. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; (55): 52–63. <https://elibrary.ru/sxmwzt>
3. Kumari R., Kumar S., Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(4): 2409–17. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.005>
4. Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 8267234. <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
5. Zhou Y., Pu J., Wu Y. The role of lipid metabolism in influenza A virus infection. *Pathogens*. 2021; 10(3): 303. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030303>
6. Montone R.A., Camilli M., Calvieri C., Magnani G., Bonanni A., Bhatt D.L., et al. Exposome in ischaemic heart disease: beyond traditional risk factors. *Eur. Heart J.* 2024; 45(6): 419–38. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae001>
7. Haidari M., Wyde P.R., Litovsky S., Vela D., Ali M., Cassels S.W., et al. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. *Atherosclerosis*. 2010; 208(1): 90–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.028>
8. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Boichemistry (Mosc.)*. 2016; 81(11): 1358–70. <https://doi.org/10.1134/s0006297916110134>
9. Chen L., Hao G. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(12): 1932–6. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa093>
10. Peretz A., Azrad M., Blum A. Influenza virus and atherosclerosis. *QJM*. 2019; 112(10): 749–55. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy305>
11. Nguen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(3): 274–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>
12. Andrade F.B., Gualberto A., Rezende C., Percegoni N., Gameiro J., Hottz E.D. The weight of obesity in immunity from influenza to COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 638852. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.638852>
13. Pronin A.V., Danilov L.L., Narovlyansky A.N., Sanin A.V. Plant polyisoprenoids and control of cholesterol level. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2014; 62(1): 31–9. <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0253-y>
14. Sanin A.V., Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Ozherelkov S.V., Sedov A.M. Phosphorylated polyisoprenols as universal agents of viral reproduction suppression. *Biol. Bull. Rev.* 2022; 12(6): 609–24. <https://doi.org/10.1134/S207908642206007X>
15. Ершов Ф.И., Пронин А.В., Санин А.В., Наровлянский А.Н. Сочетание традиционной терапии генитального герпеса с иммунотерапией: опыт использования отечественных иммунотерапевтических препаратов. *Успехи современной биологии*. 2020; 140(3): 263–77. <https://doi.org/10.31857/S0042132420030047> <https://elibrary.ru/tuqlhx>
16. Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V., Sedov A.M., Ershov F.I., Veselovsky V.V., et al. *Isoprenoids: Polyisoprenols and Polyisoprenyl Phosphates as Physiologically Important Metabolic Regulators*. Nova Science Publishers, INC.; 2018.
17. Zhou B.X., Li J., Liang X.L., Pan X.P., Hao Y.B., Xie P.F., et al.  $\beta$ -sitosterol ameliorates influenza A virus-induced proinflammatory response and acute lung injury in mice by disrupting the cross-talk between RIG-I and IFN/STAT signaling. *Acta Pharmacol. Sin.* 2020; 41(9): 1178–96. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0403-9>
18. Khan S.L., Siddiqui F.A. Beta-sitosterol: as immunostimulant, antioxidant and inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Arch. Pharmacol. Ther.* 2020; 2(1): 12–6. <https://doi.org/10.33696/Pharmacol.2.014>
19. Palmer W.K., Emeson E.E., Johnston T.P. The poloxamer 407-induced hyperlipidemic atherogenic animal model. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997; 29(11): 1416–21. <https://doi.org/10.1097/00005768-199711000-00005>
20. Matrosovich M., Matrosovich T., Garten W., Klenk H.D. New low-viscosity overlay medium for viral plaque assays. *Virology*. 2006; 3: 63. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-3-63>
21. Седова Е.С., Степанова Л.А., Лысенко А.А., Щербинин Д.Н., Верховская Л.В., Цыбалова Л.М. и др. Исследование иммуногенности и протективных свойств рекомбинантной вакцины против гриппа. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2020; 38(3): 136–44. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031136> <https://elibrary.ru/mmnvsv>
22. Kuritz T. Methods and compositions for modulation of innate immunity. Patent US № 0306017; 2009.
23. Jeong A., Suazo K.F., Wood W.G., Distefano M.D., Li L. Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 53(3): 279–310. <https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458070>
24. Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г., Деева А.В., Орлова Н.Г., Григорьева Е.А. и др. Противовирусное действие Фоспренила при гриппозной инфекции. *Ветеринария и кормление*. 2005; (6): 25.
25. Санин А.В., Дерябин П.Г., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Коженикова Т.Н. Противовирусная активность препаратов Фоспренил и Гамапрен в отношении инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H5N1) в культуре клеток. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(4): 168–73. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-168-173> <https://elibrary.ru/zfpbtj>
26. Пронин А.В., Деева А.В., Орлова Н.Г., Головищенко К.А., Головищенко А.А., Белоусова Р.В. Противогриппозное действие Фоспренила в эксперименте и его применение с профилактической целью в условиях птицефабрики. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2005; (3): 31–4. <https://elibrary.ru/oedjz>

27. Santos-Marcos J.A., Perez-Jimenez F., Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *J. Nutr. Biochem.* 2019; 70: 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017>
28. Bouic P.J., Lamprecht J.H. Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties. *Altern. Med. Rev.* 1999; 4(3): 170–7.
29. Liu R., Hao D., Xu W., Li J., Li X., Shen D., et al.  $\beta$ -Sitosterol modulates macrophage polarization and attenuates rheumatoid inflammation in mice. *Pharm. Biol.* 2019; 57(1): 161–8. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1577461>
30. Bouic P.J. Sterols and sterolins: new drugs for the immune system? *Drug Discov. Today.* 2002; 7(14): 775–8. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(02\)02343-7](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(02)02343-7)
31. Li H., Zhao X., Wang J., Dong Y., Meng S., Li R., et al.  $\beta$ -sitosterol interacts with pneumolysin to prevent *Streptococcus pneumoniae* infection. *Sci. Rep.* 2015; 5: 17668. <https://doi.org/10.1038/srep17668>
32. Санин А.В., Ганшина И.В., Судына Г.Ф., Санина В.Ю., Кожевникова Т.Н., Пронин А.В. и др. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. *Инфекция и иммунитет.* 2011; 1(4): 355–60. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-4-355-360> <https://elibrary.ru/nxerxt>
33. Loizou S., Lekakis I., Chrousos G.P., Moutsatsou P.  $\beta$ -Sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54(4): 551–8. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900012>
34. Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Кожевникова Т.Н., Санина В.Ю., Агафонова А.Д. Изучение антиоксидантных свойств Фоспренила в различных биологических тест-системах. *Российский ветеринарный журнал.* 2017; (10): 38–41. <https://elibrary.ru/zxxxy1>
35. Parvez M.K., Alam P., Arbab A.H., Al-Dosari M.S., Alhowiriny T.A., Alqasoumi S.I. Analysis of antioxidative and antiviral biomarkers  $\beta$ -amyirin,  $\beta$ -sitosterol, lupeol, ursolic acid in *Guiera senegalensis* leaves extract by validated HPTLC methods. *Saudi Pharm. J.* 2018; 26(5): 685–93. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.022>
36. Johnston T.P. The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis: a review of findings to date. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 43(4): 595–606. <https://doi.org/10.1097/00005344-200404000-00016>
37. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиговская И.И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архив внутренней медицины.* 2018; 8(4): 266–77. <https://doi.org/10.20514/22266704-2018-8-4-266-276> <https://elibrary.ru/xvaonf>
38. Palmer W.K., Emeson E.E., Johnston T.P. Poloxamer 407-induced atherogenesis in the C57BL/6 mouse. *Atherosclerosis.* 1998; 136(1): 115–23. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00193-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00193-7)
39. Wout Z.G., Pec E.A., Maggiore J.A., Williams R.H., Palicharla P., Johnston T.P. Poloxamer 407-mediated changes in plasma cholesterol and triglycerides following intraperitoneal injection to rats. *J. Parenter. Sci. Technol.* 1992; 46(6): 192–200.
40. Sasaki J., Otonari T., Sawayama Y., Hata S., Oshima Y., Saikawa T., et al. Double-dose pravastatin versus add-on ezetimibe with low-dose pravastatin - effects on LDL cholesterol, cholesterol absorption, and cholesterol synthesis in Japanese patients with hypercholesterolemia (PEAS study). *J. Atheroscler. Thromb.* 2012; 19(5): 485–93. <https://doi.org/10.5551/jat.12013>
41. Matvienko O.A., Lewis D.S., Swanson M., Arndt B., Rainwater D.L., Stewart J., et al. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76(1): 57–64. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.57>
42. Vanstone C.A., Raeini-Sarjaz M., Parsons W.E., Jones P.J. Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76(6): 1272–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.6.1272>
43. Перминова О.М., Вольский Н.Н., Кудаева О.Т., Гойман Е.В., Козлов В.А. Дислипидемия и Th1/Th2-соотношение на разных этапах развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». *Иммунология.* 2009; 30(6): 341–5. <https://elibrary.ru/kzsjj>
44. Gupta A.K., Savapoulos C.G., Ahuja G., Hatzitolios A.I. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspectives. *QJM.* 2011; 104(4): 301–8. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr007>
45. Bergamini E., Bizzarri R., Cavallini G., Cerbai B., Chiellini E., Donati A., et al. Ageing and oxidative stress: a role of dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes? *J. Alzheimers Dis.* 2004; 6(2): 129–35. <https://doi.org/10.3233/jad-2004-6204>
46. Bonnans C., Levy B.D. Lipid mediators as agonists for the resolution of acute lung inflammation and injury. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; 36(2): 201–5. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0269tr>
47. Poeckel D., Funk C.D. The 5-lipoxygenase/leukotriene pathway in preclinical models of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86(2): 243–53. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq016>
48. Singh G., Gupta P., Rawat P., Puri A., Bhatia G., Maurya R. Antidyslipidemic activity of polyphenol from *Coccinia grandis* in high-fat diet-fed hamster model. *Phytotherapy.* 2007; 14(12): 792–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.06.008>

## REFERENCES

- INTERHEART: A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction. Available at: [https://medscape.com/viewarticle/489738#vp\\_2](https://medscape.com/viewarticle/489738#vp_2)
- Kalashnikova M.F. Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; (55): 52–63. <https://elibrary.ru/sxmwzt> (in Russian)
- Kumari R., Kumar S., Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(4): 2409–17. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.005>
- Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019; 8267234. <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
- Zhou Y., Pu J., Wu Y. The role of lipid metabolism in influenza A virus infection. *Pathogens.* 2021; 10(3): 303. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030303>
- Montone R.A., Camilli M., Calvieri C., Magnani G., Bonanni A., Bhatt D.L., et al. Exposome in ischaemic heart disease: beyond traditional risk factors. *Eur. Heart J.* 2024; 45(6): 419–38. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae001>
- Haidari M., Wyde P.R., Litovsky S., Vela D., Ali M., Cassels S.W., et al. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. *Atherosclerosis.* 2010; 208(1): 90–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.028>
- Fatkullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Boichimistry (Mosc.).* 2016; 81(11): 1358–70. <https://doi.org/10.1134/s0006297916110134>
- Chen L., Hao G. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(12): 1932–6. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa093>
- Peretz A., Azrad M., Blum A. Influenza virus and atherosclerosis. *QJM.* 2019; 112(10): 749–55. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy305>
- Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(3): 274–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>
- Andrade F.B., Gualberto A., Rezende C., Percegoni N., Gameiro J., Hottz E.D. The weight of obesity in immunity from influenza to COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 638852. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.638852>
- Pronin A.V., Danilov L.L., Narovlyansky A.N., Sanin A.V. Plant polyisoprenoids and control of cholesterol level. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2014; 62(1): 31–9. <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0253-y>
- Sanin A.V., Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Ozherelkov S.V., Sedov A.M. Phosphorilated polyphenols as universal agents of viral reproduction suppression. *Biol. Bull. Rev.* 2022; 12(6): 609–24. <https://doi.org/10.1134/S207908642206007X>
- Ershov F.I., Pronin A.V., Sanin A.V., Narovlyansky A.N. The combination of traditional therapy of genital herpes with immunotherapy: experience of using domestic immunotherapeutic drugs. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2020; 140(3): 263–77. <https://doi.org/10.31857/S0042132420030047> <https://elibrary.ru/tuqlhx> (in Russian)
- Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V., Sedov A.M., Ershov F.I., Veselovsky V.V., et al. *Isoprenoids: Polyphenols and Polypre-*

- nyl Phosphates as Physiologically Important Metabolic Regulators*. Nova Science Publishers, INC.; 2018.
17. Zhou B.X., Li J., Liang X.L., Pan X.P., Hao Y.B., Xie P.F., et al.  $\beta$ -sitosterol ameliorates influenza A virus-induced proinflammatory response and acute lung injury in mice by disrupting the cross-talk between RIG-I and IFN/STAT signaling. *Acta Pharmacol. Sin.* 2020; 41(9): 1178–96. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0403-9>
  18. Khan S.L., Siddiqui F.A. Beta-sitosterol: as immunostimulant, antioxidant and inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Arch. Pharmacol. Ther.* 2020; 2(1): 12–6. <https://doi.org/10.33696/Pharmacol.2.014>
  19. Palmer W.K., Emeson E.E., Johnston T.P. The poloxamer 407-induced hyperlipidemic atherogenic animal model. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997; 29(11): 1416–21. <https://doi.org/10.1097/00005768-199711000-00005>
  20. Matrosovich M., Matrosovich T., Garten W., Klenk H.D. New low-viscosity overlay medium for viral plaque assays. *Virology*. 2006; 3: 63. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-3-63>
  21. Sedova E.S., Stepanova L.A., Lysenko A.A., Shcherbinin D.N., Verkhovskaya L.V., Tsybalova L.M., et al. A study of the immunogenicity and protective properties of recombinant influenza vaccine. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2020; 38(3): 136–44. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031136> <https://elibrary.ru/mmmnuvs> (in Russian)
  22. Kuritz T. Methods and compositions for modulation of innate immunity. Patent US № 0306017; 2009.
  23. Jeong A., Suazo K.F., Wood W.G., Distefano M.D., Li L. Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 53(3): 279–310. <https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458070>
  24. Pronin A.V., Narovlyanskii A.N., Deryabin P.G., Deeva A.V., Orlova N.G., Grigor'eva E.A., et al. Antiviral effect of Fosprenil in case of influenza infection. *Veterinariya i kormlenie*. 2005; (6): 25. (in Russian)
  25. Sanin A.V., Deryabin P.G., Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N. Antiviral activity of Fosprenil and Gamapren against infection caused by influenza A (H5N1) virus in cell culture. *Voprosy virusologii*. 2017; 62(4): 168–73. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-168-173> <https://elibrary.ru/zfpbjt> (in Russian)
  26. Pronin A.V., Deeva A.V., Orlova N.G., Golovischenko K.A., Golovischenko A.A., Belousova R.V. Anti-influenzal effect of Fosprenil in experiment and its application with the prophylactic purpose in conditions of a poultry factory. *Rossiiskii veterinarnyi zhurnal. Sel'skokhozyaistvennyye zhivotnyye*. 2005; (3): 31–4. <https://elibrary.ru/oeedjz> (in Russian)
  27. Santos-Marcos J.A., Perez-Jimenez F., Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *J. Nutr. Biochem.* 2019; 70: 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017>
  28. Bouic P.J., Lamprecht J.H. Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties. *Altern. Med. Rev.* 1999; 4(3): 170–7.
  29. Liu R., Hao D., Xu W., Li J., Li X., Shen D., et al.  $\beta$ -Sitosterol modulates macrophage polarization and attenuates rheumatoid inflammation in mice. *Pharm. Biol.* 2019; 57(1): 161–8. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1577461>
  30. Bouic P.J. Sterols and sterolins: new drugs for the immune system? *Drug Discov. Today*. 2002; 7(14): 775–8. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02343-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02343-7)
  31. Li H., Zhao X., Wang J., Dong Y., Meng S., Li R., et al.  $\beta$ -sitosterol interacts with pneumolysin to prevent *Streptococcus pneumoniae* infection. *Sci. Rep.* 2015; 5: 17668. <https://doi.org/10.1038/srep17668>
  32. Sanin A.V., Ganshina I.V., Sudiyna G.F., Sanina V.Yu., Kozhevnikova T.N., Pronin A.V., et al. Phosphorilated polyphenols – a novel class of compounds with anti-inflammatory and bronchial spasmolytic activity. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1(4): 355–60. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-4-355-360> <https://elibrary.ru/nxerxt> (in Russian)
  33. Loizou S., Lekakis I., Chrousos G.P., Moutsatsou P.  $\beta$ -Sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54(4): 551–8. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900012>
  34. Sanin A.V., Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Sanina V.Yu., Agafonova A.D. Study of Fosprenil antioxidant activity in various biological test systems. *Rossiiskii veterinarnyi zhurnal*. 2017; (10): 38–41. <https://elibrary.ru/zxxxyl> (in Russian)
  35. Parvez M.K., Alam P., Arbab A.H., Al-Dosari M.S., Alhowiriny T.A., Alqasoumi S.I. Analysis of antioxidative and antiviral biomarkers  $\beta$ -amyryn,  $\beta$ -sitosterol, lupeol, ursolic acid in *Guiera senegalensis* leaves extract by validated HPTLC methods. *Saudi Pharm. J.* 2018; 26(5): 685–93. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.022>
  36. Johnston T.P. The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis: a review of findings to date. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 43(4): 595–606. <https://doi.org/10.1097/00005344-200404000-00016>
  37. Dyadyk A.I., Kugler T.E., Suliman Y.V., Zborovskyy S.R., Zdykhevskaya I.I. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*. 2018; 8(4): 266–77. <https://doi.org/10.20514/22266704-2018-8-4-266-276> <https://elibrary.ru/xvaonf> (in Russian)
  38. Palmer W.K., Emeson E.E., Johnston T.P. Poloxamer 407-induced atherogenesis in the C57BL/6 mouse. *Atherosclerosis*. 1998; 136(1): 115–23. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(97\)00193-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(97)00193-7)
  39. Wout Z.G., Pec E.A., Maggiore J.A., Williams R.H., Palicharla P., Johnston T.P. Poloxamer 407-mediated changes in plasma cholesterol and triglycerides following intraperitoneal injection to rats. *J. Parenter. Sci. Technol.* 1992; 46(6): 192–200.
  40. Sasaki J., Otonari T., Sawayama Y., Hata S., Oshima Y., Saikawa T., et al. Double-dose pravastatin versus add-on ezetimibe with low-dose pravastatin - effects on LDL cholesterol, cholesterol absorption, and cholesterol synthesis in Japanese patients with hypercholesterolemia (PEAS study). *J. Atheroscler. Thromb.* 2012; 19(5): 485–93. <https://doi.org/10.5551/jat.12013>
  41. Matvienko O.A., Lewis D.S., Swanson M., Arndt B., Rainwater D.L., Stewart J., et al. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76(1): 57–64. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.57>
  42. Vanstone C.A., Raecini-Sarjaz M., Parsons W.E., Jones P.J. Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76(6): 1272–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.6.1272>
  43. Perminova O.M., Vol'sky N.N., Kudaeva O.T., Goiman E.V., Kozlov V.A. Dyslipidemia and Th1/Th2 relationship at different stages of chronic "graft-versus-host" reaction. *Immunologiya*. 2009; 30(6): 341–5. <https://elibrary.ru/kzxsjj> (in Russian)
  44. Gupta A.K., Savapoulos C.G., Ahuja G., Hatzitolios A.I. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspectives. *QJM*. 2011; 104(4): 301–8. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr007>
  45. Bergamini E., Bizzarri R., Cavallini G., Cerbai B., Chiellini E., Donati A., et al. Ageing and oxidative stress: a role of dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes? *J. Alzheimers Dis.* 2004; 6(2): 129–35. <https://doi.org/10.3233/jad-2004-6204>
  46. Bonnans C., Levy B.D. Lipid mediators as agonists for the resolution of acute lung inflammation and injury. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; 36(2): 201–5. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0269tr>
  47. Poeckel D., Funk C.D. The 5-lipoxygenase/leukotriene pathway in preclinical models of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86(2): 243–53. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq016>
  48. Singh G., Gupta P., Rawat P., Puri A., Bhatia G., Maurya R. Antidyslipidemic activity of polyphenol from *Coccinia grandis* in high-fat diet-fed hamster model. *Phytomedicine*. 2007; 14(12): 792–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.06.008>

**Информация об авторах:**

**Макиев Евгений Алмазович**✉ – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: makiev31121994@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7062-958X>

**Кожевникова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: tatiana140663@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0507-1935>

**Пронин Александр Васильевич** – д-р биол. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: proninalexander@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5266-9783>

**Наровлянский Александр Наумович** – д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитокинов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: narovl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0601-7148>

**Санин Александр Владимирович** – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: saninalex@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3091-5802>

**Ганшина Ирина Владимировна** – научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: ganshina.iren@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4049-7907>

**Шмаров Максим Михайлович** – д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; доцент кафедры инфектологии и вирусологии ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: mmshmarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5268-1296>

**Участие авторов:** Макиев Е.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование текста, формирование окончательного варианта статьи для публикации, написание текста статьи, оформление результатов, мониторинг проводимого исследования, статистический анализ, контроль качества подготовки препарата; Кожевникова Т.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование текста, оформление результатов, мониторинг проводимого исследования, статистический анализ, контроль качества подготовки препарата; Пронин А.В. – анализ и интерпретация данных, научное редактирование текста, оформление результатов; Наровлянский А.Н. – написание и научное редактирование текста, утверждение итогового варианта статьи; Санин А.В. – написание и научное редактирование текста, утверждение итогового варианта статьи; Ганшина И.В. – написание и научное редактирование текста, утверждение итогового варианта статьи; Шмаров М.М. – подготовка вируса гриппа для заражения, научное редактирование текста, утверждение итогового варианта статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Поступила 04.02.2026

Принята в печать 01.04.2026

Опубликована 30.04.2026

**Information about the authors:**

**Evgeny A. Makiev**✉ – PhD student, Junior Researcher, Laboratory of Cellular Immunity, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: makiev31121994@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7062-958X>

**Tatyana N. Kozhevnikova** – PhD, Researcher, Laboratory of Cellular Immunity, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: tatiana140663@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0507-1935>

**Alexander V. Pronin** – DSc, Professor, Deputy Director for Research, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: proninalexander@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5266-9783>

**Alexander N. Narovlyansky** – DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Cytokines, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: narovl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0601-7148>

**Alexander V. Sanin** – DSc, Professor, Head of Laboratory of Cellular Immunity, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: saninalex@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3091-5802>

**Irina V. Ganshina** – Researcher, Laboratory of Cellular Immunity, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: ganshina.iren@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4049-7907>

**Maxim M. Shmarov** – DSc, Head of Laboratory of Molecular Biotechnology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Virology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. E-mail: mmshmarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5268-1296>

**Contribution:** Makiev E.A. – conceptualization, methodology, formal analysis, data curation, writing – original draft, writing – review and editing, visualization, project administration, supervision; Kozhevnikova T.N. – conceptualization, methodology, formal analysis, data curation, writing – review and editing, project administration; Pronin A.V. – formal analysis, data curation, writing – review and editing, supervision; Narovlyansky A.N. – writing – review and editing, project administration, approval of final manuscript; Sanin A.V. – writing – review and editing, project administration, approval of final manuscript; Ganshina I.V. – writing – review and editing, approval of final manuscript; Shmarov M.M. – resources (influenza virus preparation), writing – review and editing, approval of final manuscript. All authors confirm that their contributions meet the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). All authors have read and approved the final version of the manuscript prior to submission.

Received 04 February 2026

Accepted 01 April 2026

Published 30 April 2026