

Е. Г. Шаполова¹, О. И. Ломовский¹, Е. И. Казачинская^{2, 4}, В. Б. Локтев^{2, 3, 4},
Т. В. Теплякова²

АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИТОВ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ С ПОЛИФЕНОЛАМИ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕХАНОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

¹ Институт химии твердого тела, Россия, 630128, Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18; e-mail: shapolova@solid.nsc.ru

² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор", Россия, 630559, Новосибирская обл., Кольцово.

³ Институт цитологии и генетики, Россия, 630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 10

⁴ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

Представлены данные по твердофазному механохимическому получению композитов диоксида кремния с полифенолами из растительного сырья и модельных композитов на основе аморфного диоксида кремния и дигидрокверцетина и пирокатехина. Приведены результаты исследования антивирусной активности данных композитов по отношению к вирусу простого герпеса (ВПГ) второго типа и вируса Западного Нила. Полученные значения сравнены с антивирусной активностью некоторых химиопрепаратов и экстракта чаги.

Ключевые слова: композиты диоксида кремния и полифенолов; дигидрокверцетин; пирокатехин; антивирусная активность в отношении ВПГ тип 2; ВЗН.

В настоящее время большое внимание уделяется созданию биологически активных препаратов на основе растительного сырья. Большой интерес вызывают флавоноиды растительного происхождения, что связано с широким спектром их физиологической активности и низкой токсичностью. Важное место среди флавоноидных соединений занимают катехины, максимальная концентрация которых в растительном сырье достигается в зеленом чае. В среднем общее содержание катехинов в чае составляет 12 % [1]. Установлена антимикробная, фунгицидная и антивирусная активность катехинов [2, 3].

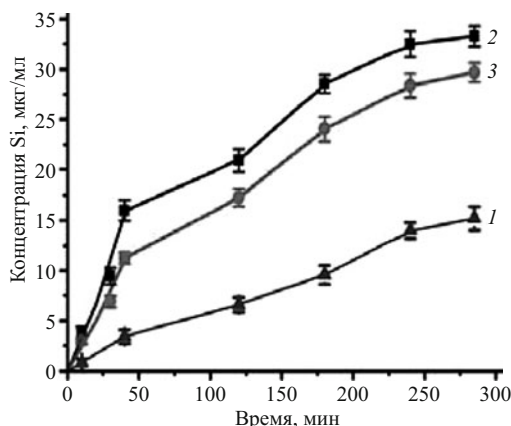
Вирусы простого герпеса (ВПГ) очень широко распространены в популяции человека и способны вызывать разнообразные заболевания, особенно у пациентов с нарушениями иммунной системы. После инфицирования человека вирус длительно персистирует в организме, вызывая периодические обострения заболевания. Среди его разновидностей наиболее распространены типы ВПГ первого и второго типов (ВПГ-1 и ВПГ-2). С ВПГ-2 связаны проблемы репродукции. Наиболее специфическим средством для лечения герпеса является синтетический аналог нуклеозида — ацикловир, который конкурентно взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в вирусную ДНК. Постоянное использование ацикловира приводит к появлению устойчивых к нему штаммов вируса [4]. Необходимы новые протигерпетические препараты с различными механизмами действия.

Большинство флавоноидов растительного сырья активны в отношении вирусов ВПГ-2, по сравнению с ВПГ-1 [5]. Исследована противовирусная активность препаратов флавоноидов, полученных тройной водной экстракцией и лиофилизацией из *Caesalpinia pulcherrim*, в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и аденовирусов ADV-3, ADV-8, ADV-11 [6]. Действующие концен-

трации препарата составляют порядка 60 мг/л. Противовирусная активность катехина и эпикатехина из волокна шелухи кокосового ореха обнаружена в отношении ацикловир-устойчивого штамма ВПГ-1 [7]. Катехин также снижал инфекционную активность ВПГ-1 [8].

Это позволило высказать предположение, что соединения катехинового ряда можно рассматривать в качестве новых перспективных препаратов для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых ВПГ-1 и ВПГ-2. Некоторые производные катехина обладают ингибирующей активностью по отношению к вирусам гриппа и иммунодефицита, а также отчетливым противоопухолевым действием [9]. Эффективные концентрации флавоноидов составляют около 20 – 100 мМ, что существенно меньше концентраций, достигаемых при обычном употреблении экстракта чая [10].

Использование носителей для обеспечения доставки флавоноидов к пораженным участкам позволяет увеличить эффективность этих природных соединений. Среди многих материалов, которые были исследованы для доставки биологически активных средств, особое место занимают диоксид кремния. Аморфный диоксид кремния обладает низкой токсичностью для тканей и органов, хорошей биологической совместимостью и способен выводиться из организма [11]. При локальном использовании соединения кремния служат барьером, задерживающим распространение дегенеративных процессов, а применение геля диоксида кремния для лечения герпетических поражений слизистых и кожи весьма эффективно и сравнимо с лечебным эффектом мази с использованием ацикловира [12]. Установлено, что соединения кремния способны концентрироваться в опухолях, ранах и пораженных участках тканей [13]. Это свойство препаратов, содержащих диоксид кремния, можно использовать для повышения



Кривые растворения диоксида кремния, полученного из рисовой шелухи: 1 — активированный, 2 — активированный с порошком зеленого чая, 3 — активированный с пирокатехином.

эффективности доставки противоопухолевых препаратов [14].

Перспективным с точки зрения получения композиций биологически активного соединения с органическими и неорганическими носителями является твердофазный механохимический метод. В ходе механической обработки на поверхности диоксида кремния образуется ряд активных центров различной природы, способных к химическому взаимодействию. В некоторых случаях непосредственно в процессе механической обработки протекает взаимодействие между компонентами с образованием поверхностных и молекулярных комплексов. Кроме того, механохимический метод позволяет использовать соединения, которые нестабильны в жидкой фазе. Это особенно характерно для соединений катехинового ряда, устойчивость которых в твердой фазе выше в 1000 и более раз [15].

Целью данной работы является разработка способа получения композиций на основе флавоноидов растительного сырья и биогенного диоксида кремния с последующей оценкой противовирусной активности полученных препаратов.

Экспериментальная химическая часть

В работе использовали компоненты препаратов: порошок зеленого чая *Camelia sinensis* (L.), содержащий 10,8 % суммы катехинов, производство ООО Торговый дом “Дагомысчай”, Краснодарский край (ТУ 9191-003-00570186-04); шелуха риса *Oryza sativa*, сорт “Лиман”, Краснодарский край, пирокатехин (99 %, Alfa Aesar), дигидрокверцетин (98 %, Alfa Aesar), силикагель для хроматографии фракции 325 – 200 мкм.

Механическую обработку смеси полифенолов (пирокатехина и дигидрокверцетина) и силикагеля с различным массовым соотношением 1:10 проводили в мельнице АГО-2 в течение 2 мин, частота вращения барабанов составила 630 мин⁻¹.

Механическую активацию шелухи риса (90 масс. %) и зеленого чая (10 масс. %) осуществляли в роликовой мельнице РМ-20 (ИХТТМ СО РАН, Новосибирск), представляющей собой проточный активатор с водяным охлаждением. Частота вращения составляла 1000 об/мин. Время пребывания материала в зоне воздействия 40 – 60 с.

При ВЭЖХ анализе содержания катехинов в исходном растительном сырье воздушно-сухой чайный лист измельчали до размеров частиц менее 300 мкм; в случае анализа механокомпозигов измельчение не требовалось. Экстракцию образца проводили бидистиллированной водой с гидромодулем 1000 при комнатной температуре и постоянном перемешивании в течение

Противовирусная активность композиций на основе флавоноидов растительного сырья и биогенного диоксида кремния в отношении ВПГ-2 и ВЗН *in vitro*

№	Препарат	IC ₅₀ , мг/мл	
		Инфекционный титр вирусных препаратов	
		ВПГ-2 10 ³ БОЕ/мл	ВЗН 10 ⁴ ТЦПД ₅₀ /мл
1	Композит силикагеля и дигидрокверцетина	0,09 ± 0,032	0,18 ± 0,06
2	Композит силикагеля и пирокатехина	0,012 ± 0,004	0,1 ± 0,04
3	Композит шелухи риса и зеленого чая	0,015 ± 0,005	0,25 ± 0,09
4	Экстракт чаги	0,016 ± 0,006	0,52 ± 0,18
5	Рибавирин*	0,039 ± 0,014	0,024 ± 0,008
6	Нитроксильный радикал** C ₁₃ H ₂₉ N ₂ O ₅ S	0,026 ± 0,009	н.и.
7	Нитроксильный радикал** C ₁₆ H ₂₅ ClN ₃ O ₂	0,048 ± 0,017	0,048 ± 0,017
8	Отрицательный контроль	—	—

Примечания. Экстракт чаги использован в качестве положительного контроля. В качестве отрицательного контроля использовали культуральную среду, содержащую 2 % прогретой сыворотки крови плода коровы.

Рибавирин*, нитроксильный радикал** — результаты описаны нами ранее [19]; “—” нет эффекта ингибирования инфекционной активности вируса; н.и. — не исследовали.

1 ч. Полученный экстракт центрифугировали при скорости 8000 мин^{-1} в течение 15 мин. Супернатант фильтровали через фильтр с размером пор менее 5 мкм и использовали для ВЭЖХ. В качестве элюента использовали смесь воды, ацетонитрила и фосфорной кислоты.

Анализ содержания мономерных форм кремния проводили фотометрическим методом. В пробирку на 5 мл отбирали 700 мкл исследуемого раствора. Затем добавляли 150 мкл раствора молибдата аммония (0,5 М) и выдерживали 10 мин, для того чтобы образовался желтый кремнемолибденовый комплекс. После этого к раствору прибавляли 3,15 мл воды и 300 мкл смеси растворов аскорбиновой (0,4 М) и щавелевой кислот (0,7 М). Через 30 мин проводили фотометрическое измерение при длинах волн 810 и 1000 нм.

Экспериментальная биологическая часть

Штамм Eg101 вируса Западного Нила (ВЗН) был получен из коллекции вирусных препаратов Института вирусологии им. Д. И. Ивановского (Москва). Работа с инфекционным ВЗН проводилась в изолирующем боксе, так как он относится к агентам II группы патогенности по биобезопасности. Штамм MS вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) получен из Американской коллекции типовых культур. Вирусы пассировали на культуре клеток *Vero* (почки африканской зеленой мартышки) в поддерживающей среде ДМЕМ(М) (ГНЦ ВБ “Вектор”) с добавлением 2 % предварительно прогретой при 56°C в течение 30 мин, с целью исключения подавляющего действия белков системы комплемента на репликацию вирусов, эмбриональной сыворотки крови крупного рогатого скота (“Gibco”), глутамина (ГНЦ ВБ “Вектор”) 150 мг/500 мл, гентамицина 40 мг/500 мл (“КРКА”, Словения).

Титрование инфекционной активности ВПГ-2 и ВЗН проводили согласно методикам [16, 17]. Противовирусную активность исследуемых соединений *in vitro* оценивали в соответствии [18, 19], используя супернатант ростовой среды от разрушенных 3-кратным замораживанием/оттаиванием инфицированных клеток *Vero*.

Для определения инфекционного титра вируса десятикратные разведения супернатанта в поддерживающей среде вносили на монослой клеток *Vero*, выращенных в 96-луночных стерильных культуральных планшетах. Репликацию вирусов оценивали визуально при световой микроскопии по цитопатическому действию (ЦПД) на инфицированные клетки и вели учет титра вируса в наибольшем разведении вирусной суспензии: в бляшкообразующих единицах (БОЕ) для ВПГ-2 и по тканевой цитопатической дозе (ТЦПД₅₀) для ВЗН, как описано [16].

Водные экстракты препаратов № 1, 2 и 3 (таблица) с концентрациями сухих веществ 3,0, 3,33 и 2,0 мг/мл соответственно разводили в поддерживающей среде для исследования токсичности на клетках и в вирусных супернатантах с разным инфекционным титром 2-кратным шагом 12 точек (по 3 повтора) с разведения 1/2 в объеме 50 мкл/лунка.

Противовирусную активность (ингибирование репликации) ВПГ-2 и ВЗН оценивали по классической реакции нейтрализации вируса: в отдельных стерильных 96-луночных планшетах (с предварительной сорбцией в них ростовой среды с 1 % прогретой сыворотки в для блокирования мест связывания вирусных частиц с поверхностью полистирола) проводили инкубацию вирусной суспензии с исследуемыми препаратами (2-кратные разведения с разной концентрацией сухого вещества) в течение 1 ч при 37°C . Далее растворы исследуемых препаратов с вирусными суспензиями вносили в лунки 96-луночных планшетов на монослой культуры клеток *Vero* по схеме эксперимента. После адсорбции в течение 1 ч при 37°C в атмосфере 5 % CO_2 монослой клеток промывали средой без сыворотки и заливали поддерживающую среду. Результаты учитывали визуально при ежедневном наблюдении в световой микроскоп. ЦПД вируса, обработанного исследуемыми препаратами, на клетки культуры *Vero* сравнивали с контрольными рядами: а) клетки, незараженные вирусом; б) титрование вируса на клетках (определение титра вируса); в) клетки, не зараженные вирусом, но обработанные препаратами, содержащими исследуемые концентрации сухих веществ (тест на токсичность для клеток исследуемых препаратов). Протоколы заполняли на каждые сутки наблюдений. В тот день, когда проявлялось ЦПД вируса на клетки в конечных лунках контрольных рядов титрования вируса (обычно на 2 – 3 сут), учитывали результаты титрования (ВПГ-2 в БОЕ/мл, ВЗН по ТЦПД₅₀/мл) и результаты подавления репликации вирусов исследуемыми препаратами.

Результаты и их обсуждение

В работах [20, 21] на модельных системах (силикагель и пирокатехин, силикагель и дигидроокверцетин) показано, что осуществить взаимодействие диоксида кремния с полифенольными соединениями можно посредством твердофазного механохимического метода. При совместной механической обработке реагентов происходит образование поверхностных комплексов кремния с полифенолами, при добавлении воды комплексы переходят в раствор, о чем в частности свидетельствуют повышение растворимости диоксида кремния и ряд физико-химических показателей.

Большая часть биологически активных соединений растительного сырья, в том числе и катехины, изолирована от внешних физико-химических воздействий прочной клеточной стенкой. Механохимическая обработка растительного сырья позволяет интенсифицировать процессы выделения веществ разрушением клеточных оболочек и стенок. В тоже время механическая активация растительного сырья характеризуется пороговыми значениями интенсивности и длительности обработки, при достижении которых может наблюдаться деградация органических компонентов. В работе [15] показано, что при высокоэнергетических режимах обработки (около 5 Вт/г), происходит быстрая деградация катехинов. С учетом вышеперечисленных фактов и литературных данных по обработке растительного сырья

тельного сырья в качестве механического активатора выбрана роликовая мельница, обеспечивающая оптимальный низкоэнергетический (1 Вт/г) тип обработки со сдвиговым воздействием, которое позволяет разрушать клеточные стенки без деградации полифенолов, что подтверждено методом ВЭЖХ. Рассчитанный по данным рентгенофазового анализа индекс кристалличности изменяется от 51 до 32 при механической обработке, что свидетельствует о существенной аморфизации целлюлозной составляющей растительных тканей и о разупорядочении структуры. Разупорядочение структуры и образование протяженной границы раздела фаз снимает диффузионные затруднения и обеспечивает полноту химических превращений, протекающих с участием содержащихся в клетке флавоноидов.

Кроме того, использование мельниц роликового типа оказалось оптимальным для активации рисовой шелухи — источника биогенного диоксида кремния [22], при которой происходит разрушение супрамолекулярной структуры тканей с частичным отделением диоксида кремния от лигноцеллюлозного комплекса, увеличение удельной поверхности с 0,5 до 2,2 м²/г, разупорядочение структуры с аморфизацией целлюлозной фазы.

Диоксид кремния в процессе механической активации с порошком зеленого чая выполняет несколько функций — абразивного вещества и реагента. Данный процесс можно характеризовать как твердофазную экстракцию, при которой происходит разрушение клеточных структур с одновременным переносом освобожденных катехинов на поверхность диоксида кремния, содержащего активные центры, с образованием поверхностных комплексов.

Методом ВЭЖХ установлено, что при механической активации порошка зеленого чая в мельнице происходит увеличение выхода основных катехинов на 20 % при контакте обработанного сырья с водой. При механической обработке зеленого чая в присутствии диоксида кремния суммарный выход катехинов увеличивается на 40 %.

О взаимодействии полифенольных соединений с диоксидом кремния рисовой шелухи на стадии механической обработки свидетельствуют изменения в ИК-спектрах композиций: новый пик поглощения на 1277 см⁻¹, соответствующий образованию ароматических эфиров, происходит расщепление пика с двойного (1053, 1080 см⁻¹) до тройного с появлением нового сигнала при 1102 см⁻¹, который может соответствовать образованию Si-O-C связи. Наблюдается сдвиг в коротковолновую область гидроксильных групп, что говорит о возникновении водородных связей между гидроксильными полифенола и силанольными группами диоксида кремния, происходит исчезновение сигналов изолированных силанольных групп при 3738 см⁻¹.

В результате механохимической обработки диоксида кремния в матрице рисовой шелухи с чистым полифенольным соединением пирокатехином и с порошком зеленого чая, содержащего сумму катехинов, получены композиты, содержащие поверхностные

комплексы, при контакте которых с водой происходит увеличение концентрации водорастворимых соединений кремния в 2 раза по сравнению с рисовой шелухой, механически обработанной без полифенольных добавок (рисунок). Как и в случае с модельными системами, это связано с образованием комплексов кремния с полифенолами.

Исследовали токсичность для клеток *Vero* и антивирусную активность препаратов, представляющих собой композиции на основе чистых соединений — аморфного диоксида кремния (силикагеля), полифенольных соединений (пирокатехина и дигидрохверцетина) и растительного сырья, содержащего диоксид кремния и полифенолы, — заключенных в лигноцеллюлозную матрицу.

Препараты 1 и 2 (рисунок) в исследованных концентрациях не были токсичны для клеток. Препарат 3 токсичен только в разведении 1/2, т.е. в концентрации 1 мг/мл. Эти данные свидетельствуют о низком индексе селективности (избирательной токсичности) исследованных препаратов для клеток *Vero*.

В отношении вирусных суспензий, имеющих инфекционность, выраженную в 3 титрах: 10⁴, 10³, 10² БОЕ/мл для ВПГ-2 и 10⁵, 10⁴, 10³ ТЦПД₅₀/мл для ВЗН соответственно, определяли 50 % ингибирующую концентрацию (IC₅₀) препаратов. В таблице приведены значения IC₅₀ препаратов, ингибирующие на 50 % инфекционную активность в отношении 10⁴ ТЦПД₅₀/мл ВЗН и 10³ БОЕ/мл ВПГ-2. Эти титры выбраны для сравнения активности 2 вирусов, относящихся к разным семействам, в связи с тем, что в данном эксперименте инфекционные титры 10³ БОЕ/мл для ВПГ-2 и 10⁴ ТЦПД₅₀/мл для ВЗН являются наибольшим разведением вирусной суспензии, еще вызывающим на культуре клеток в лунках объемом 100 мкл 100 % ЦПД, наблюдаемое визуально в микроскоп.

Полученные результаты демонстрируют существенную антивирусную активность исследованных препаратов в отношении ВПГ-2. Ингибирующие концентрации препаратов 3 (0,015 мг/мл) и 2 (0,012 мг/мл) сравнимы с контрольным образцом (экстракт чаги) — 0,016 мг/мл, активность которого в отношении ВПГ-2 была выявлена нами ранее [26], и с исследованными нами ранее препаратами нитроксильных радикалов (0,026 и 0,048 мг/мл) и рибаварином (0,039 мг/мл) [23].

Препарат 2 в концентрации 0,100 мг/мл на 50 % подавляет репликацию ВПГ-2 при более высоком инфекционном титре вируса (10⁴ БОЕ/мл), так же как и экстракт чаги (0,130 мг/мл) (данные не представлены в таблице). Кроме того, препарат 2 оказался самым эффективным из исследованных (в концентрации 0,012 мг/мл) в отношении ВЗН при его инфекционном титре 10³ ТЦПД₅₀/мл (таблица) и в более высоких концентрациях (0,100 и 0,200 мг/мл) при подавлении репликации ВЗН при инфекционных титрах 10⁴ и 10⁵ ТЦПД₅₀/мл.

Ингибирующие концентрации препаратов 3 и 2 и контрольного образца чаги также сравнимы с противовирусной активностью в отношении ВПГ-2 иссле-

дованного нами ранее производного глицеризированной кислоты ($C_{19}H_{63}N_2O_3$) — 0,080 мг/мл [24] и активностью ацикловира (0,003 мг/мл) против 10^2 БОЕ/мл ВПГ-2, описанную авторами [25]. Вполне вероятно предположить, что эти препараты могут быть также использованы для лечения локальных герпетических поражений при местном использовании.

Ацикловир отечественного производства (ООО “Азон”, Жигулевск, Самарская обл.) также был использован нами в исследовании как антигерпес-специфический контроль в виде растертой и растворенной в поддерживающей среде таблетки, содержащей 400 мг активного вещества. Наличие в таблетированной форме, кроме активного вещества, вспомогательных веществ (лактозы 301,6 мг, крахмала 93,8 мг, сахарозы 0,4 мг, стеарата магния 6 мг, поливинилпирролидона 16 мг, стеариновой кислоты 2,2 мг), возможно, помешало нам выявить активность ацикловира, описанную в литературе — 0,003 мг/мл против 10^2 БОЕ/мл ВПГ-2 [25]. В нашем эксперименте репликация ВПГ-2 с инфекционным титром 10^2 БОЕ/мл была подавлена в более высокой концентрации ацикловира — 0,039 мг/мл, а при представленном в таблице инфекционном титре ВПГ-2 10^3 БОЕ/мл — в 100 раз эффективность была ниже в сравнении с литературными данными.

Выраженная антивирусная активность исследованных композитов делает их перспективными для разработки лекарственных средств для комплексной терапии вирусных инфекционных заболеваний или в качестве альтернативных антивирусных препаратов для терапии лекарственно устойчивых форм инфекционных заболеваний.

Несмотря на то, что в композитах на основе растительного сырья концентрация флавоноидов в 10 раз меньше, чем в модельных комплексах, установленная антивирусная активность композитов рисовой шелухи и зеленого чая позволяет считать их перспективными для получения лекарственных антивирусных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. И. Яшин, А. Я. Яшин, Н. И. Черноусова, *Химия и жизнь*, № 3, 50 – 53 (2005).
2. Y. Wang, M. Hamburger, J. Gucho, *Phytochemistry*, **28**, 2323 – 2327 (1998).
3. M. Weidenborner, H. Hindorf, H. C. Jha, *Phytochemistry*, **29**, 1103 – 1105 (1990).

4. В. А. Аковбян, С. А. Масыюкова, Е. В. Владимировича и др., *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, **1**(5), 4 – 18 (2003).
5. S. Y. Lyu, J. Y. Rhim, W. Park, *Arch. Pharm. Res.*, No. 11, 1293 – 1301 (2005).
6. L. C. Chiang, W. Chiang, M. C. Liu, C. C. Lin, *J. Antimicrob. Chemother.*, **52**, 194 – 198 (2003).
7. D. Esquenazia, M. D. Wigg, M. F. S Mirandab, *Alvianod Res. Microbiol.*, **153**, 647 – 652 (2002).
8. T. N. Kaul, E. Middleton, *J. Med. Virol.*, **15**, 71 – 79 (1985).
9. K. Kitazato, Y. Wang, N. Kobayashi, *Drug Discov. Ther.*, **1**(1), 14 – 22 (2007).
10. C. S. Yang, S. Kim, G. Y. Yang, et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **220**(4), 213 – 217 (1999).
11. P. Kortessuo, M. Aholab, S. Karlssona, et al., *Biomaterials*, **21**, 193 – 198 (2000).
12. I. Zschocke, C. Reich, A. Zielke, et al., *J. Dermatolog. Treat.*, **19**(3), 176 – 181 (2008).
13. М. Г. Воронков, И. Г. Кузнецов, *Кремний в живой природе*, Наука, Новосибирск (1984).
14. J. Lu, M. Liong, Z. Li, et al., *Small.*, **6**, 1794 – 1805 (2010).
15. И. О. Ломовский, *Химия в интересах устойчивого развития*, № 20, 253 – 258 (2012).
16. Э. Леннет, Н. Шмидт, *Лабораторная диагностика вирусных и риккетсиозных заболеваний*, Медицина, Москва (1974), сс. 44 – 95.
17. I. A. Razumov, E. I. Kazachinskaja, V. A. Ternovoi, et al., *Viral Immunol.*, **18**(3), 558 – 568 (2005).
18. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Минздрав РФ, ЗАО “ИИА “Ремедиум, Москва (2000).
19. И. А. Кирилук, В. А. Святченко, Д. А. Морозов и др., *Антибиот. и химиотер.*, **57**(1 – 2), 3 – 12 (2012).
20. Е. Г. Шаполова, К. Г. Королев, О. И. Ломовский, *Химия в интересах устойчивого развития*, **18**(5), 663 – 668 (2010).
21. Е. Г. Шаполова, О. И. Ломовский, *Химия растит. сырья*, **4**, 85 – 92 (2011).
22. Е. Г. Шаполова, О. И. Ломовский, *Сборник докладов V Всероссий. науч. конф. Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья*, Барнаул (2012), сс. 99 – 100.
23. Б. А. Селиванов, А. Я. Тихонов, Е. Ф. Беланов и др., Патент РФ № 2412160, *Бюл. изобрет.*, № 5 (2011).
24. F. T. Cardozo, C. M. Camellini, A. Mascarello, et al., *Antiviral Res.*, **92**, 108 – 114 (2011).
25. Т. В. Теплякова, Е. И. Казачинская, Е. И. Рябчикова и др., *Антибиот. и химиотер.*, № 9, 8 – 12 (2013).
26. Т. В. Теплякова, Е. И. Казачинская, Е. И. Рябчикова и др., *Сборник тезисов III съезда микологов России*, Москва (2012), сс. 418 – 419.

Поступила 25.03.14

ANTIVIRAL ACTIVITY OF SILICA COMPOSITIONS WITH POLYPHENOLS PREPARED BY MECHANOCHEMICAL METHOD FROM RAW PLANT MATERIALS

E. G. Shapolova^{1*}, O. I. Lomovskii¹, E. I. Kazachinskaya², V. B. Loktev², and T. V. Teplyakova²

¹ Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch, Russian academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

² VECTOR, State Research Center for Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk oblast, 630559 Russia

³ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

⁴ Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia

* e-mail: shapolova@solid.nsc.ru

The solid-state mechanochemical synthesis of silica based compositions containing flavonoids isolated from raw plant material is described. Data on model compositions consisting of amorphous silica, dihydroquercetin, and catechol are reported. Results of testing these compositions for antiviral activity against Herpes simplex virus type 2 and West Nile virus are presented. The obtained data are compared to antiviral activity of some chemotherapeutic preparations and chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract.

Keywords: silica – polyphenol composites; dihydroquercetin, pyrocatechol; antiviral activity; HSV virus type 2; western Nile virus.