

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИПРЕНОЛЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ, СТИМУЛИРУЮЩИХ РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Турсунова Н.В.¹, Клиникова М.Г.¹, Торнуев Ю.В.¹, Лушникова Е.Л.¹

¹*Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru*

В обзоре представлены современные данные о биологической активности полимерных изопреноидных спиртов – полипренолов, выделенных из различных растительных объектов, с точки зрения их способности стимулировать регенерацию различных тканей при повреждениях. Показана взаимосвязь растительных полипренолов и долихолов животной клетки, возможные механизмы, лежащие в основе регенераторного действия полипренолов (участие в процессах N-гликозилирования белковых молекул, антирадикальная активность, изменение метаболических реакций, воздействие на некоторые ферменты). Дефицит долихолов определяет развитие заболеваний многих функциональных систем: пищеварительной, нервной, опорно-двигательной и др. Восстановление долихолфосфатного цикла за счет введения экзогенных полипренолов позволяет добиться в ряде случаев фармакологического эффекта. Проведен анализ научных исследований последнего десятилетия, в которые были включены как экспериментальные очищенные фракции полипренолов и композиционные смеси с преимущественным их содержанием, так и действующие основы уже разрешенных к применению лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе полипренолов. Охарактеризована способность полипренолов стимулировать клеточные механизмы регенерации кожи, слизистой оболочки желудка, паренхимы печени, головного мозга и других органов при патологических состояниях и повреждениях. Предполагается, что трансформация экзогенных полипренолов в изопреноидные структуры животной клетки и их последующее участие в долихолфосфатном цикле определяет их способность влиять на посттрансляционные процессы биосинтеза белков, выполняющих каталитическую, иммунореактивную или сигнальную функции.

Ключевые слова: регенерация органов и тканей, N-гликозилирование, растительные полипренолы, долихолы, фармакологические эффекты.

PLANT POLYPROENOLS AS A PROSPECTIVE CLASS OF COMPOUNDS STIMULATING THE REGENERATIVE PROCESSES

Tursunova N.V.¹, Klinnikova M.G.¹, Tornuev Y.V.¹, Lushnikova E.L.¹

¹*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru*

The review presents current data of the biological activity of polymeric isoprenoid alcohols - polyprenols, isolated from various plant objects, in terms of their ability to stimulate the healing of various tissues when damaged. The interrelation of plant polyprenols and dolichols of an animal cell, the possible regenerative action mechanisms of polyprenols (participation in the processes of N-glycosylation of protein molecules, anti-radical activity, changes in metabolic reactions, effects on some enzymes) are shown. A deficiency of dolichols determines the development of many functional systems diseases - the digestive, nervous, musculoskeletal, etc. The restoration of the dolicholphosphate cycle by introducing exogenous polyprenols allows to achieve a pharmacological effect in some cases. The analysis of the scientific research of the last ten years included both experimental purified fractions of polyprenols and composite mixtures with their predominant content, as well as active foundations of drugs and biologically active additives based on polyprenols, was carried out. The ability of polyprenols to stimulate the cellular mechanisms of regeneration of the skin, gastric mucosa, liver parenchyma, brain and other organs during pathological conditions and injuries is characterized. Transformation of exogenous polyprenols into the isoprenoid structures of an animal cell and their subsequent participation in the dolicholphosphate cycle is assumed to determine their ability to influence the post-translational processes of the biosynthesis of proteins performing catalytic, immunoreactive or signaling functions.

Keywords: organ and tissue regeneration, N-glycosylation, plant polyprenols, dolichols, pharmacological effects.

Проблема репаративной регенерации представляет значительный интерес для медицины, особенно для восстановительной терапии при различных патологических

состояниях [1; 2]. Под влиянием заболеваний, токсических и экологических факторов, радиации, приема некоторых лекарственных средств (иммунодепрессантов, кортикостероидов, антибиотиков, противоопухолевых препаратов и др.) регенерация, как физиологическая, так и репаративная, может затормаживаться или переходить в атипичную с исходом в субституцию. Для успешного лечебного воздействия в таких условиях необходима стимуляция молекулярно-клеточных механизмов тканеспецифической (полной) регенерации, т.е. реституции.

Известно, что в процессах регенерации, дифференциации и пролиферации клеток важным и необходимым метаболическим звеном является долихолфосфатный цикл [3]. Ключевые молекулы долихолфосфатного цикла – полиизопреноиды долихолы – играют роль липофильных переносчиков гидрофильных олигосахаридов в процессе биосинтеза гликопротеинов и обеспечивают ко-трансляционные реакции N-гликозилирования в гранулярной цитоплазматической сети эукариот. До присоединения к белку олигосахарид строится из моносахаридов на связанной с мембраной цитоплазматической сети молекуле фосфорилированного долихола (олигосахарид-пирофосфорил-долихол), а затем переносится на остаток аспарагина растущей белковой цепи на внутренней стороне мембраны. Процессинг олигосахарида продолжается в цистернах аппарата Гольджи и приводит к образованию более сложных молекул олигосахаридов, которые затем транспортируются во внутриклеточные плазматические мембраны или секретируются во внеклеточное пространство. В период перинатального развития и в регенерирующих органах усиливается биосинтез белков и возрастает количество долихола и его производных.

Мутации в генах, кодирующих ферменты биосинтеза долихола (цис-пренилтрансфераза, полипренолредуктаза, долихолкиназа и др.), приводят в итоге к нарушению сборки гликана, связанного с долихолом, и появлению врожденных нарушений гликозилирования белка I типа (congenital disorders of glycosylation-I, CDG-I), а перенос такого гликана к молекуле белка приводит к уменьшению количества полноценных пептидогликанов в эндоплазматической сети и цитоплазме. При окончательной сборке таких дефектных белок-связанных гликанов в аппарате Гольджи возникают врожденные нарушения гликозилирования белка второго типа (CDG-II) [4]. Ферментопатии в этом случае могут предопределять развитие хронических воспалительно-дегенеративных заболеваний (врожденная мышечная дистрофия, мышечная гипотония, микроцефалия, сколиоз, мозжечковая атаксия, ретинальная дегенерация, врожденная катаракта и глаукома, дилатационная кардиомиопатия, острый ревматизм, пептическая язва, алкогольный цирроз печени, гепатоцеребральная дистрофия печени, ихтиозиформный дерматоз и др.) и гибель еще в детском возрасте [5-7]. Изменение посттрансляционной модификации белков приводит

к возникновению аутоиммунных реакций, активации оксидативного стресса [8]. Низкий уровень долихола коррелирует с усилением перекисного окисления липидов биологических мембран. Предположительно долихолы действуют как липофильные поглотители образующихся на мембране гидроперекисей липидов и в этом случае кооперируются с токоферолами [9].

Одним из путей воздействия на дистрогликанопатии может быть введение экзогенных долихолов в качестве заместительной терапии. Однако долихолы из животных тканей (печень и сердце) как основы лекарственных препаратов не удалось внедрить в производство из-за сложности получения субстанции требуемого уровня безопасности и экономической нерентабельности процесса выделения. Альтернативным решением стало применение долихолоподобных структур неживотного происхождения.

Цель исследования – проанализировать современные литературные данные о возможности терапевтического использования растительных полипренолов в качестве стимуляторов репаративной регенерации.

Дегидродолихолы или полипренолы – ненасыщенные ациклические разветвленные спирты, повсеместно встречающиеся в клетках различных организмов [10-12]. В организме человека они содержатся в небольшом количестве, но значительно представлены в растениях. Подобно долихолам животных растительные полипренолы участвуют в гликозилировании протеинов и переносят олигосахариды через мембрану растительной клетки в процессе биосинтеза полисахаридов клеточной стенки. При попадании в организм млекопитающих через пищеварительный тракт растительные полипренолы при участии полипренолредуктазы (CRB5A3) метаболизируются в долихолы [13]. В ходе экспериментальных исследований установлено, что экзогенные полипренолы способны нормализовать содержание долихолов в животной клетке, обеспечить нормальную работу долихолфосфатного цикла, восстановление и стабильность белковых молекул и их рецепторных связей на мембране [12]. Вероятно, с этим связаны различные фармакологические эффекты растительных полипренолов. На их основе создан ряд лекарственных препаратов и биологически активных добавок. Способность полиизопреноидов ускорять репарационные процессы подтверждается многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями [14-16].

Экспериментально установлено, что местное применение полипренолов из листьев *Alcea nudiflora* (шток-роза голоцветковая) [17] у лабораторных грызунов с дефектами наружных кожных покровов (резаные плоскостные полнослойные и линейные раны, термические ожоги) способствовало более раннему закрытию раневого дефекта кожи и значительному уменьшению плотности рубца, стимулировало процессы эпителизации,

развития грануляционной ткани, коллагеногенеза. Протекторный эффект этой фракции полипренолов выражался в более быстром, чем у контрольных животных, отхождении струпа, значительной активации пролиферативных и биосинтетических процессов в клетках эпидермиса и дермы. При этом в коже на месте повреждения и прилежащих участках содержание фосфолипидов было повышенным, наблюдалось достоверное ингибирование процессов перекисного окисления липидов. На крысах с аллоксановым диабетом, у которых отмечается значительное ухудшение метаболизма в клетках кожи, обуславливающее замедленное заживление линейных ран, показано, что нанесение исследуемых полипренолов на кожу способствует восстановлению основных показателей белкового, углеводного и липидного обменов в клетках эпидермиса, развитию более прочного рубца [18; 19].

Вытяжки из хвойной массы, содержащие преимущественно полипренолы, а также некоторые другие изопреноиды, флавоноиды, витамины и микроэлементы (действующие основы биологически активных добавок «Абисил», «Лесмин» и «Феокарпин»), обладают стимулирующими регенерацию, ранозаживляющими, мембранопротекторными, антиоксидантными, бактерицидными, противовоспалительными, гемостимулирующими свойствами. «Абисил» способствует ускорению заживления ран у больных со стрептодермией, стрепто-стафилодермией, трофических язв, ожоговых, посттравматических и послеоперационных ран, а также диабетических флегмон, пиодермий (при чесотке), отитов наружного и среднего уха, пародонтитов, абсцессов челюстно-лицевой области [20]. Эффективность «Лесмина» была показана при лечении заболеваний пародонта, красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта при местном использовании и приеме внутрь. «Лесмин» выводит из организма соли тяжелых металлов и радионуклидов, способствует более быстрому выздоровлению детей с рецидивирующими заболеваниями органов дыхания [21]. Ветеринарный препарат «Гамабиол», содержащий полипренолы, экстракт плаценты, окись цинка и гиалуроновую кислоту, активизирует репаративные процессы в коже, ускоряет ангиогенез и заживление после укусов [22].

Полипренолы *Ginkgo biloba*, кроме ранозаживляющей, также проявляют иммуномодулирующую и цитопротекторную активность при бактериальных и вирусных инфекциях, усиливают действие антибиотиков, избирательно воздействуют на неспецифическую фагоцитарную активность макрофагов [23; 24]. Полипренилфосфаты натрия, полученные путем фосфорилирования полиизопреноидов из хвои сосны и листьев шелковицы (действующие основы ветеринарных препаратов соответственно «Фоспренил» и «Гамапрен»), помимо прямого противовирусного действия в отношении парамиксо-, ортомиксо-, тога-, герпес- и коронавирусов повышают естественную резистентность организма (бактерицидную активность сыворотки крови и фагоцитоз), усиливают

мобилизацию стволовых кроветворных клеток из костного мозга в периферическую кровь [25; 26]. Полипrenoлы *Alceae nudiflora* при профилактическом введении орально белым мышам в условиях однократного тотального γ -облучения в дозе 5 Гр, хотя и не увеличивают продолжительность жизни животных, но препятствуют угнетению эритро- и лейкопоэза, стимулируют процессы бласттрансформации в костном мозге и первичного антителообразования в селезенке (увеличение числа антителообразующих клеток селезенки при иммунизации эритроцитами барана, морфологическая картина селезенки у этих животных соответствовала норме), способствуют повышению клеточности центральных и периферических органов иммунной системы [17; 27].

Противовоспалительное действие полипренолов связывают с подавлением активности липооксигеназы и протеинкиназы, снижением уровня провоспалительных цитокинов (лейкотриена, липоксина, MIF), антиоксидантным действием [16; 25]. Полипrenoлы *Kirganelia reticulata* снимают проявления хронического формалинового остеоартрита у крыс, снижая выраженность отека, предотвращают разрушение хряща, ослабляют болевой синдром. В опытах *in vitro* в том же исследовании показано, что применение полипренолов препятствует денатурации белка (бычий сывороточный альбумин), способствует стабилизации клеточных мембран (блокада лизиса мембран эритроцитов), а *in silico* продемонстрировано, что полипrenoлы связываются с аминокислотами активного сайта NIF-2a и ингибируют его [16]. В настоящее время фосфорилированные полипrenoлы изучаются с позиции профилактики и лечения острого инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы [14].

Установлена также способность полипренолов предотвращать повреждение слизистой оболочки желудка и печени в эксперименте [15; 28; 29]. Введение фракции полипренолов из *A. nudiflora* орально лабораторным грызунам при разных стрессирующих воздействиях (16-часовой иммобилизации крыс, фиксированных в положении на спине, и 16-часового подвешивания мышей за кожную шейную складку) препятствовало деструктивным изменениям в слизистой оболочке желудка и паренхиме печени. При этом полипrenoлы стимулировали активность каталазы и супероксиддисмутазы, повышали количество восстановленного глутатиона, нормализовали содержание в тканях оксида азота и активность NO-синтазы, улучшали некоторые показатели базального метаболизма. Комбинация их с растительными токоферолами и экидистероидами усиливала эти их эффекты [30]. У крыс и мышей с поражением слизистой оболочки желудка гидрокортизоном, резерпином, атофаном, бутадионом, уксусной кислотой при введении внутрь полипренолов *A. nudiflora* зафиксировано визуальное уменьшение количества очагов повреждения (точечных, крупных и полосовидных), а также улучшение метаболических процессов в

клетках слизистой оболочки желудка [31]. Есть данные о стимулировании полипrenoлами синтеза коэнзима Q [32].

При поражении печени белых крыс гелиотрином, парацетамолом, этанолом и тетрахлорметаном введение фракций полипренолов из *Alceae nudiflora*, *Althaea armeniaca* и *Vitis vinifera* орально способствовало уменьшению выраженности процессов цитолиза гепатоцитов, восстановлению активности антиоксидантной, NO-эргической и монооксигеназной систем гепатоцитов, улучшению холестаза и химизма желчи [33; 34]. Полипrenoлы из шток-розы и пихты на фоне этанолового гепатита уменьшали выраженность жировой инфильтрации и процессов перекисного окисления липидов в печени, ингибировали образование лизофосфолипидных фракций, препятствовали снижению синтеза фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, имеющих важное значение для поддержания нормального функционирования клеточных мембран, и по эффективности не уступали гепатопротектору «Карсилу» [35].

Гепатопротекторный препарат «Ропрен», созданный на основе полипренолов хвойных *Picea albies* и *Pinus silvestris*, оказывает регенераторное, антифибротическое, мембранопротекторное действие, нормализует процессы окислительного фосфорилирования, усиливает дезинтоксикационную функцию печени [36; 37]. «Ропрен» рекомендован в комплексной терапии хронических гепатитов, токсических поражений печени (алкогольные, наркотические, лекарственные), алкогольного стеатогепатита на всех стадиях, цирроза и жировой дистрофии печени различной этиологии. При длительной монотерапии «Ропреном» у больных с жировой дистрофией печени неалкогольного генеза на разных стадиях заболевания (стеатоз, стеатогепатит) происходит достоверное снижение индекса фиброза в 2 раза, восстановление эластичности ткани печени, снижение воспаления и подавление избыточного коллагенообразования [38].

«Ропрен», а также биологически активная добавка «Олеопрен Нейро» (комплекс полипренолов сибирской пихты, глицина, токоферолов, соевого фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты) обладают нейропротективным действием, способствуют улучшению энергетических процессов в клетках нервной ткани и рекомендованы в комплексном лечении некоторых цереброваскулярных расстройств [39; 40]. В эксперименте показано, что «Ропрен» проявляет антидепрессантное действие у крыс с модельной болезнью Альцгеймера на фоне гонадэктомии, а также у крыс с амнезией, вызванной β -амилоидом и нормальным уровнем андрогенов, увеличивает локомоторную активность животных. Одновременно было отмечено повышение под действием полипренолов уровня моноаминов и их метаболитов в головном мозге, что является благоприятным признаком, т.к. снижение содержания нейротрансмиттеров в клетках головного мозга сопровождается многими нейродегенеративными

заболевания. Предполагается, что «Ропрен» является непрямым стимулятором Y_2 -рецептора и увеличивает синтез либо высвобождение дофамина и серотонина [41]. На модели множественного склероза «Ропрен» полностью предотвращал купризон-индуцированную демиелинизацию (либо вызывал ремиелинизацию) мозолистого тела [42].

Предположительно в механизме регенераторного действия полипrenoлов может иметь место их способность активировать пластические процессы в клеточных структурах практически всех видов животных тканей, уменьшать накопление первичных и вторичных продуктов липопероксидации мембран, активировать ферменты естественной антиоксидантной защиты клеток. Для клеток печени определено стимулирующее воздействие полипrenoлов на систему монооксигеназ (цитохром P-450 и b5, НАДФН-цитохром-с-редуктазу, N-деметилазу амидопирин и гидроксилазу анилина). Трансформация экзогенных полипrenoлов в изопреноидные структуры животной клетки и их последующее участие в долихолфосфатном цикле, вероятно, определяет их способность влиять на посттрансляционные процессы биосинтеза белков, выполняющих каталитическую, иммунореактивную или сигнальную функции.

Таким образом, растительные полиизопреноиды являются перспективным классом биологически активных соединений для разработки новых фармакологических средств с репаратным типом действия, которые целесообразно было бы исследовать с точки зрения применения в комплексном лечении системных дисфункций, связанных с дефицитом гликопротеинов, а именно хронических воспалительно-дегенеративных заболеваний.

Список литературы

1. Рубина К.А., Мелихова В.С., Парфенова Е.В. Резидентные клетки-предшественники в сердце и регенерация миокарда // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007. Т. 2. № 1. С. 29-35.
2. Лызиков А.Н., Скуратов А.Г., Осипов Б.Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии // Проблемы здоровья и экологии. 2015. Т. 43. № 1. С.4-9.
3. Trentalance A. Dolichols and proliferating systems. Acta biochim. Pol. 1994. vol. 41. P. 339-344.
4. Buczkowska A., Swiezewska E., Lefeber D.J. Genetic defects in dolichol metabolism. J. Inherit. Metab. Dis. 2015. vol. 38. P. 157-169.
5. Wen R., Lam B.L., Guan Z. Aberrant dolichol chain lengths as biomarkers for retinitis pigmentosa caused by impaired dolichol biosynthesis. J. Lipid. Res. 2013. vol. 54. P. 3516-3522.
6. Cantagrel V., Lefeber D.J. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a

new class of metabolic diseases. *Inherit. Metab. Dis.* 2011. vol. 34. P. 859-867.

7. Lieu M.T., Ng B.G., Rush J.S., Wood T., Basehore M.J., Hegde M., Chang R.C., Abdenur J.E., Freeze H.H., Wang R.Y. Severe, fatal multisystem manifestations in a patient with dolichol kinase-congenital disorder of glycosylation. *Mol. Genet. Metab.* 2013. vol. 4. no. 110. P. 484-489.

8. Celec P., Behuliak M. The lack of non-steroid isoprenoids causes oxidative stress in patients with mevalonic aciduria. *Med. Hypotheses.* 2008. vol. 70. P. 938-940.

9. Cavallini G., Sgarbossa A., Parentini I., Bizzarri R., Donati A., Lenci F., Bergamini E. Dolichol: a component of the cellular antioxidant machinery. *Lipids.* 2016. vol. 51. no. 4. P. 477-486.

10. Eichlera J., Guanb Z. Lipid sugar carrier sat the extremes: the phosphodolichols Archaea use in N-glycosylation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2017. vol. 1862. no. 6. P. 589-599.

11. Surmacz L., Wojcik J., Kania M., Bentinger M., Danikiewicz W., Dallner G., Surowiecki P., Cmoch P. Short-chain polyisoprenoids in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* - new companions of the old guys. *Biochimica et biophysica acta.* 2015. vol. 1851. no. 10. P. 1296-1303.

12. Zhang Q., Huang L., Zhang C., Xie P., Zhang Y., Ding S., Xu F. Synthesis and biological activity of polyprenols. *Fitoterapia.* 2015. vol. 106. P. 184-193.

13. Cantagrel V., Lefeber D.J., Ng B.G., Guan Z., Silhavy J.L., Bielas S.L., Lehle L., Hombauer H., Adamowicz M., Swiezewska E., De Brouwer A.P., Blumel P., Sykut-Cegielska J., Houliston S., Swistun D., Ali B.R., Dobyns W.B., Babovic-Vuksanovic D., van Bokhoven H., Wevers R.A., Raetz C.R.H., Freeze H.H., Morava E., Al-Gazali L., Gleeson J.G. SRD5A3 is required for converting poliprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell.* 2010. vol. 142. P. 203-217.

14. Санин А.В., Ганшина И.В., Судьина Г.Ф., Санина В.Ю., Кожевникова Т.Н., Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Суханова С.А., Проскура О.В., Митрохин Н.М. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью // *Инфекция и иммунитет.* 2011. Т. 1. № 4. С. 355-360.

15. Yang L., Wang C.-Z., Ye J.-Z., Li H.-T. Hepatoprotective effects of polyprenols from *Ginkgo biloba* L. leaves on CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Fitoterapia.* 2011. vol. 82. no. 6. P. 834-840.

16. Shruthi S.D., Sujan Ganapathy P.S., Padmalatha Rai S., Ramachandra Y.L. In vitro, in vivo and in silico antiarthritic studies of polyprenol from *Kirganelia reticulata* Baill. *J. Biochem. Tech.* 2012. vol. 5. no. 3. P. S221-S226.

17. Сыров В.Н., Вайс Е.В., Хидырова Н.К., Рахматова М.Д., Шахидоятов Р.Х.,

- Хушбактова З.А. Результаты экспериментального изучения иммуностропного действия полипренолов, выделенных из *Alcea nudiflora* // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 1. С. 24-27. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-1-24-27.
18. Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Об эффективности полипренолов из *Alceae nudiflora* при использовании их в качестве противоожогового средства // Актуальные аспекты фитотерапии в дерматологии: материалы III интерактивной (заочной) научной конференции, посвящ. 70-летию со дня рождения акад. РАЕН, проф. В.Ф. Корсуна. М., 2011. С. 12-16.
19. Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Влияние полипренолов из *Alceae nudiflora* и облепихового масла на метаболизм кожи и процесс заживления линейных кожных ран у нормальных и аллоксан-диабетических крыс // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. 2012. № 2. С. 25-28.
20. Лацерус Л.А. Применение терпеноидсодержащего препарата абисил в лечении и профилактике хирургической инфекции // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9. № 1. С. 39-41.
21. Эрман Е.С., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Образцова Е.В., Дринецкий В.П. Основные принципы профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Педиатрия. 2011. Т. 11. № 2. С. 61-67.
22. Бакулин И.Н., Деева А.В., Виденина А.А., Кожевникова Т.Н., Санина В.Ю., Тимофеева Т.Ю., Смирнова Е.Г., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Санин А.В. Контролируемое исследование ранозаживляющей активности бальзама гамабиол в эксперименте // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2011. Т. 12. № 4. С. 27-31.
23. Wang C., Li W.-J., Tao R., Ye J.-Z., Zhang H.-Y. Antiviral activity of a nanoemulsion of polyprenols from *Ginkgo* leaves against influenza A H3N2 and hepatitis B virus *in vitro*. *Molecules*. 2015. vol. 3. no. 20. P. 5137-5151.
24. Tao R., Wang C., Ye J., Zhou H., Chen H. Polyprenols of *Ginkgo biloba* enhance antibacterial activity of five classes of antibiotics. *Bio. Med. Res. Int.* 2016. P. 1-8.
25. Санин А.В., Суханова С.А., Проскурина О.В., Митрохин Н.М., Ганшина И.В., Судьина Г.Ф., Санина В.Ю., Виденина А.А., Кожевникова Т.Н., Санин А.А., Ожерелков С.В., Саличев А.В., Пронин А.В., Наровлянский А.Н. Исследование противовоспалительной активности фоспренила в эксперименте // Российский ветеринарный журнал. 2011. № 4. С. 17-20.
26. Переслегина И.О., Дубровина Т.С., Клинцева Т.Ю., Агафонова А.Д., Зотова С.Н. Сравнение двух схем лечения панлейкопении кошек // Российский ветеринарный журнал. 2017. № 4. С. 24-28.

27. Tursunova N.V., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A., Rahmatova M.D., Khidyrova N.K. Radioprotective activity of polyprenols from *Alceae nudiflora* // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds “60 years anniversary Institute CPS” (Tashkent, 7-8 September, 2017). Tashkent, 2017. P. 61.
28. Kasradze V.G., Salimova E.V., Kukovinets O.S., Galin F.Z., Makara N.S., Karachurina L.T., Kuchin A.V., Koroleva A.A. Synthesis from polyprenols and biological activity of polyprenylacetic esters. Chem. Nat. Comp. 2003. vol. 39. no. 3. P. 307-311.
29. Syrov V.N., Vais E.V., Egamova F.R., Khushbaktova Z.A., Mamatkulova N.M., Shakhidoyatov R.Kh., Khidyrova N.K. Antiulcer activity of polyprenols extracted from cotton leaves. Pharm. Chem. J. 2012. vol. 46. no. 3. P. 177-179.
30. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Эгамова Ф.Р., Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Юсупова С.М., Захидова Л.Т. Перспектива использования различных природных соединений для нормализации обменных процессов в печени при стрессе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 37. Гепатология сегодня: материалы XVI Российского конгресса. Москва. 2011. Т. XXI. № 1. С.189.
31. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Вайс Е.В., Турсунова Н.В., Хидырова Н.К., Шахидоятов Р.Х. Полипrenoлы некоторых растений сем. Malvaceae как эффективные стимуляторы регенераторных процессов // Химия и полная переработка биомассы леса: материалы конференции. СПб., 2010. С. 338-339.
32. Bentinger M., Tekle M., Brismar K., Chojnacki T., Swiezewska E., Dallner G. Polyisoprenoid epoxides stimulate the biosynthesis of coenzyme Q and inhibit cholesterol synthesis. J. Biol. Chem. 2008. vol. 283. no. 21. P. 14645-14653.
33. Вайс Е.В., Ван Е.В., Турсунова Н.В., Захидова Л.Т., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Фармакотерапевтическое действие полипrenoлов при токсическом поражении печени // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. 2013. № 3. С. 7-9.
34. Зокирова У.Т., Хидырова Н.К., Турсунова Н.В., Сыров В.Н., Шахидоятов Х.М. Полипrenoлы листьев *Vitis vinifera L.* и их гепатопротекторная активность // Химия природных соединений. 2015. № 3. С. 371-374.
35. Вайс Е.В., Хуршкайнен Т.В., Турсунова Н.В., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Кучин А.В. Влияние полипrenoлов пихты и карсила на течение алкогольного гепатита // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75. № 4. С. 26-29.
36. Лаптева Е.Н., Султанов В.С., Попова Ю.Р., Атлас Е.Е. Полипrenoлы в клинической практике // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. № 2. С. 7-12.
37. Soultanov V.S. New hepatic and neurological clinical implications of long-chain plant polyprenols acting on the mammalian isoprenoid pathway // Экспериментальная и клиническая

гастроэнтерология. 2016. Вып. 135. № 11. С. 104-113.

38. Голованова Е.В., Шапошникова Н.А., Мелькина Е.С., Султанов В.С. Гепатопротектор ропрен для лечения больных с неалкогольным стеатогепатитом: наблюдательное прогрессивное исследование // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. Т. 9. С. 71-76.

39. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А., Бычков Е.Р., Прошин С.Н. Эффекты полипrenoльного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени и головного мозга у крыс: изучение функционального состояния печени, поведения и метаболизма моноаминов в мозге // Обзоры по клинической фармакологии и лек. терапии. 2010. Т. 8. № 3. С. 8-30.

40. Шамова М.М., Мухаметова Ю.Р., Австриевских А.Н. Клинические доказательства эффективности БАД «Олеопрен Нейро» в профилактике и комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». 2017. Т. 5. № 1. С. 66-73.

41. Fedotova J., Soultanov V., Nikitina T., Roschin V., Ordyan N., Hritcu L. Ropren treatment reverses anxiety-like behavior and monoamines levels in gonadectomized rat model of Alzheimer's disease. Biomed. Pharmacother. 2016. vol. 83. P. 1444-1455.

42. Khodanovich M., Glazacheva V., Pan E., Akulov A., Krutenkova E., Trusov V., Yarnykh V. MRI study of the cuprizone-induced mouse model of multiple sclerosis: demyelination is not found after co-treatment with polyprenols (long-chain isoprenoid alcohols). J. Phys: Conference Series. 2016. vol. 677. no. 1. 012007. DOI:10.1088/1742-6596/677/1/012007.