

Полипренолы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности

А.А. Антипина, В.С. Попов, В.Ю. Балабаньян

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова;
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Антипина Анастасия Андреевна – аспирант кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ). Тел.: +7 (926) 587-77-99. E-mail: antipina_aa@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-8970-3495

Попов Владимир Сергеевич – заведующий лабораторией трансляционной медицины МГУ, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (905) 772-90-26. E-mail: galiantus@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5039-7152

Балабаньян Вадим Юрьевич – ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ), доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (916) 293-54-85. E-mail: bal.pharm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5744-7060

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор, обобщение и систематизация данных литературы об основных растительных источниках полипренолов, методах их получения и стандартизации, биосинтезе, метаболизме, биологической роли, фармакодинамических эффектах, механизмах действия и направлениях терапевтического применения полипренолов.

Полипренолы представляют собой оригинальный класс природных соединений – группу длинноцепочечных изопреноидных спиртов, 2,3-дигидропроизводных которых, долихолы, являются природными биорегуляторами. Долихолы образуются в печени и принимают непосредственное участие в синтезе гликопротеинов клеточных мембран, являясь донорами олигосахаридов в процессе N-гликозилирования белков, что определяет один из механизмов их фармакологического действия: ускоряется процесс регенерации и обновления клеток. Природные полипренолы при введении в организм человека нормализуют естественную потребность клеток в эндогенном долихолфосфате, способствуя интенсификации биосинтеза гликопротеинов. Наиболее очевидным механизмом действия полипренолов, в частности долихоллов, является подавление окислительного стресса: установлено, что долихолы за счет своего химического строения ведут себя как жирорастворимые антиоксиданты. Кроме того, отмечена способность полипренолов повышать текучесть и проницаемость биологических мембран, что способствует стимуляции обменных процессов и повышению жизнеспособности клеток. Свойства полипренолов определяют широкий спектр их фармакологического действия. Основными источниками полипренолов являются хвойные растения (различные виды ели, пихты, сосны), а также гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.). При этом в смеси длинноцепочечных полипренолов, выделенной из листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), преобладают полипренолы, сходные по количеству изопреновых единиц с долихолами млекопитающих. Полипренолы обладают значительным, не до конца оцененным терапевтическим потенциалом, что и является иницирующим фактором в углубленном изучении их фармакологических свойств.

Ключевые слова: полипренолы, долихолы, изопреноидные спирты, N-гликозилирование белков, долихолфосфатный цикл, окислительный стресс.

Для цитирования: Антипина А.А., Попов В.С., Балабаньян В.Ю. Полипренолы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности. Фармация, 2021; 70 (5): 15–21. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-05-02>

POLYPRENOLS AS AN ORIGINAL CLASS OF NATURAL COMPOUNDS HAVING A WIDE SPECTRUM OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

A.A. Antipina, V.S. Popov, V.Yu. Balabaniyan

M.V. Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Antipina Anastasiya Andreevna – Post graduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Pharmacognosy and Organization of Pharmaceutical Business, Faculty of Fundamental Medicine of the Lomonosov Moscow State University (MSU). Tel.: +7 (926) 587-77-99. E-mail: antipina_aa@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-8970-3495

Popov Vladimir Sergeevich – Head of the Translation medicine Laboratory of the MSU, PhD. Tel.: +7 (905) 772-90-26. E-mail: galiantus@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5039-7152

Balaban'yan Vadim Yur'evich – Leading researcher of the Translation medicine Laboratory of the Lomonosov Moscow State University (MSU), Doctor of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (916) 293-54-85. E-mail: bal.pharm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5744-7060

SUMMARY

The paper presents a review, generalization and systematization of literature data on the main plant sources of polyprenols, the methods of their preparation and standardization, biosynthesis, metabolism, a biological role, pharmacodynamic effects, mechanisms of action, and areas of therapeutic use of polyprenols.

Polyprenols are an original class of natural compounds, namely: a group of long-chain isoprenoid alcohols, in which 2,3-dihydro derivatives, dolichols, are natural bioregulators. Dolichols are formed in the liver and are directly involved in the synthesis of cell membrane glycoproteins, being oligosaccharide donors in the process of N-glycosylation of proteins, which determines one of the mechanisms of their pharmacological action: the process of cell regeneration and renewal is accelerated. When entering the human body, natural polyprenols normalize natural cell needs for endogenous dolichol phosphate, promoting the intensification of glycoprotein biosynthesis. The most obvious mechanism of action of polyprenols, dolichols in particular, is the suppression of oxidative stress: due to their chemical structure, dolichols has been found to act as fat-soluble antioxidants. In addition, polyprenols are noted to be able to increase the fluidity and permeability of biological membranes, which favors the stimulation of metabolic processes and the increase of cell viability. The properties of polyprenols predetermine their wide spectrum of pharmacological action. The main sources of polyprenols are coniferous plants (various types of fir (*Picea*), silver fir (*Abies*), and pine (*Pinus*)), as well as maidenhair tree (*Ginkgo biloba* L.). At the same time, a long-chain polyprenol mixture isolated from the leaves of maidenhair tree is dominated by polyprenols that are similar in the number of isoprene units to that of mammalian dolichols. Polyprenols have a significant, not fully evaluated therapeutic potential, which is the initiating factor in the in-depth study of their pharmacological properties.

Key words: polyprenols, dolichols, isoprenoid alcohols, protein N-glycosylation, dolichol phosphate cycle, oxidative stress.

For reference: Antipina A.A., Popov V.S., Balabaniyan V.Yu. Polyprenols as an original class of natural compounds having a wide spectrum of pharmacological activity. *Farmatsiya*, 2021; 70 (5): 15–21. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-05-02>

Введение

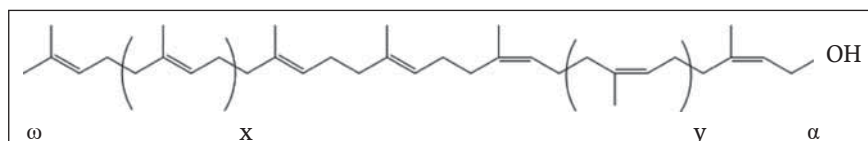
Полипreno­лы представляют собой группу длинноцепочечных изопреноидных спиртов с общей формулой $\text{H}-(\text{C}_5\text{H}_8)_n\text{-OH}$, где n – число изопреновых единиц, соединенных в положении «голова-хвост», с гидроксильной группой на одном конце (α -остаток) и атомом водорода на другом (ω -конец) (см. рисунок). Данное положение обуславливает возможность образования полимеров, отличающихся длиной цепи, а также пространственной конфигурацией. Гидрирование двойной связи в α -остатке приводит к образованию соединений, называемых до­лихолами. Полипreno­лы содержатся в клетках бактерий, растений и млекопитающих [1]. Длина полипreno­лов млекопитающих превышает таковую полипreno­лов растительного и бактериального происхождения. В основном

это до­лихо­лы, состоящие из 17–22 изопреновых звеньев, из которых 2 внутренних остатка имеют транс-конфигурацию, а α -конец насыщен.

Уникальность химического строения и наличие полимеров-гомологов определяют многообразие биологических свойств полипreno­лов. Полипreno­лы являются природными биорегуляторами, принимающими непосредственное участие в синтезе гликопротеинов клеточных мембран, обладают выраженной гепатопротекторной активностью, а также иными видами фармакологического действия.

Основные растительные источники полипreno­лов, методы их получения и стандартизации

Основным сырьем для получения полипreno­лов является хвойная зелень различных видов ели (*Picea*), пихты (*Abies*), сосны (*Pinus*), а также листья гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) [2]. Наиболее высокое содержание полипreno­лов наблюдается в хвое различных видов ели (1,5 и 1,4% для видов *Picea obovata* Ledeb. и *Picea abies* (L.) H. Karst. соответственно). Наименьшее содержание полипreno­лов отмечено в хвое *Pinus*



Общая структурная формула полипreno­лов

Примечание. x и y – количество изопреноидных остатков в цис- и транс-конфигурации, α и ω – концевые изопреноидные остатки.

The general structure formula of polyprenols

Note: x and y are the number of isoprenoid residues in the cis and trans configurations; α and ω are terminal isoprenoid residues.

pumila (Pall.) Regel (0,03% от сухого остатка). В хвое различных видов сосны количество полипренолов составляет 0,20–0,45% от сухого остатка. Содержание полипренолов в хвое растений подвержено сезонным колебаниям, максимальная концентрация наблюдается в период с августа по сентябрь.

Из листьев гинкго двулопастного была выделена смесь длинноцепочечных полипренолов – бетулапренолов [3]. Смесь включала в себя полипренолы, содержащие в своем составе от 14 до 22 изопреновых звеньев, среди которых преобладали соединения с 17, 18 и 19 изопреновыми единицами, состоящие из диметилаллилового конечного звена (ω -конец), 2 транс-изопреновых остатков, последовательности из 11–19 цис-изопреновых единиц и конечного гидроксильированного изопренового звена (α -конец), выстроенных в указанном порядке. Аналогичной последовательностью транс- и цис-изопреновых звеньев обладают долихолы млекопитающих.

Выделение полипренолов из лекарственного растительного сырья осуществляют посредством экстракции, основанной на различии в растворимости в двух или более органических растворителях. Также существует метод получения полипренолов, в основе которого лежит сверхкритическая углекислотная экстракция. Этот метод более эффективен по сравнению с «классической» экстракцией органическими растворителями, позволяет получать более стабильные экстракты с минимальным количеством примесей [4].

Основным методом идентификации и количественного определения полипренолов является высокоэффективная жидкостная хроматография. Как правило, используется диодно-матричный детектор, длина волны обнаружения составляет 210 нм. Возможно подтверждение структуры гомологов методом времяпролетной масс-спектрометрии высокого разрешения с использованием положительной ионизации электроспреем [5] или методом масс-спектрометрии с полевой десорбцией [3], а также методами спектроскопии ЯМР¹H и ¹³C.

Биосинтез полипренолов осуществляется в несколько последовательных стадий: синтез изопентенилпирофосфата и диметилаллилпирофосфата, являющихся универсальными предшественниками всех изопреноидов; конденсация, приводящая к образованию полипренилдифосфата; превращение полипренилдифосфатов в полипренолы (дефосфорилирование) или долихолы (насыщение) [1].

Биосинтез и метаболизм полипренолов и их производных

Биосинтез изопентенилпирофосфата и диметилаллилпирофосфата осуществляется посредством мевалонатного и дезоксисилулозофосфатного путей. В клетках высших растений мевалонатный и дезоксисилулозный пути синтеза изопреноидов осуществляются одновременно, но имеют разную внутриклеточную локализацию: мевалонатный путь осуществляется в цитозоле, тогда как дезоксисилулозный – в хлоропластах. Биосинтез изопреноидов в клетках животных происходит только посредством мевалонатного пути. Интересен тот факт, что в клетках животных не синтезируются полиизопреноидные молекулы с одной длиной цепи, а образуются смеси полимеров-гомологов, состоящие из 6–8 молекул с различными длинами цепи с преобладанием одной или двух из них.

Диметилаллилпирофосфат действует как акцептор молекул изопентенилпирофосфата, которые присоединяются последовательно при помощи специфических пренилтрансфераз с образованием цепей различной длины. Общая длина цепи определяется пренилтрансферазами, скорее всего, посредством ограниченности размеров активных центров ферментов. Кроме того, пренилтрансферазы контролируют стереохимию образующихся молекул. Этот процесс происходит в мембране бактериальных клеток и в эндоплазматическом ретикулуме клеток эукариотов. Далее полипренилпирофосфаты подвергаются дефосфорилированию с образованием полипренилфосфатов, дальнейшее дефосфорилирование которых приводит к получению полипренолов.

Последний этап заключается во вступлении полипренолов в реакцию восстановления, катализируемую НАДФ-зависимой полипренолредуктазой, конечным продуктом которой являются долихолы. Долихолы могут превращаться в долихолфосфаты под действием долихолкиназ. Эти киназы чрезвычайно важны, т.к. они контролируют уровень фосфорилирования долихолов и полипренолов. Многие ферменты, участвующие в процессе N-гликозилирования, могут использовать в качестве субстратов изопреноиды только в определенном фосфорилированном состоянии: например, многие гликозилтрансферазы могут использовать долихолфосфат, но не долихолдифосфат.

Метаболическая трансформация экзогенных полипренолов в организме млекопитающих осу-

ществляется в печени. При исследовании гомогената печени крыс после введения полипренолов было выявлено, что они подвергаются ферментативному гидрированию двойной связи на α -конце (переход в долихолы), а также фосфорилированию, что обуславливает возможность их участия в биосинтезе гликопротеинов. Также возможны и другие метаболические превращения полипренолов, такие как деградация или образование сложных эфиров с жирными кислотами (последнее, вероятно, необходимо для накопления полипренолов, которое большей частью происходит во внешней мембране митохондрий) [6].

Биологическая роль полипренолов

В организме человека большая часть полипренолов трансформируется в долихолы, что обуславливает их возможность участия в синтезе гликопротеинов в ходе функционирования долихолфосфатного цикла. Фосфорилированный долихол играет ключевую роль в синтезе гликопротеинов, поскольку является донором олигосахаридов в процессе N-гликозилирования белков по аспарагину [7].

Локализуясь в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, белок взаимодействует с мембраносвязанным долихолдифосфатом, переносящим на него слаборазветвленную олигосахаридную цепочку, состоящую из девяти остатков маннозы и трех остатков глюкозы. Цепочка присоединяется к белку через два остатка N-ацетилглюкозамина. Вскоре после перенесения олигосахаридной цепочки на полипептидную цепь, остатки глюкозы отщепляются под воздействием специфических глюкозидаз. Вначале специфическая глюкозидаза разрушает внешнюю α_{1-3} -гликозидную связь, затем под воздействием α_{1-2} -глюкозидазы удаляются оставшиеся два остатка глюкозы.

Цикл начинается с реакции переноса остатка глюкозы с уридиндифосфат-глюкозы на долихолфосфат с образованием долихолфосфат-глюкозы и уридиндифосфата. На первом этапе происходит присоединение N-ацетилглюкозамина-фосфата к долихолфосфату. Специфическим ингибитором данной реакции является антибиотик туникамицин. После образования долихолдифосфат-N-ацетилглюкозамина происходит присоединение другого остатка ацетилглюкозамина и девяти остатков маннозы, донором которых может быть гуанозиндифосфат-манноза или долихолфосфат-манноза. На завершающей стадии цикла происходит присоединение глюкозы от долихол-

фосфат-глюкозы. Большинство реакций долихолфосфатного цикла были изучены отдельно с использованием микросом различных типов клеток.

Фармакодинамические эффекты и механизмы действия полипренолов

Наиболее очевидным механизмом действия полипренолов (в частности долихоллов, присутствующих во всех тканях и мембранах большинства органелл эукариотических клеток) является подавление окислительного стресса, вследствие способности полипренолов к окислению [8, 9]. Показано, что долихолы благодаря своей химической структуре ведут себя как неселективные жирорастворимые антиоксиданты, предотвращая перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот свободными радикалами. Кроме того, в эксперименте на моделях повреждения гепатоцитов выявлена способность полипренолов восстанавливать активность ферментов антиоксидантной защитной системы (глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза) после ее снижения под воздействием четыреххлористого углерода. Также одним из возможных механизмов действия является стимуляция синтеза белка, в результате чего ускоряется процесс регенерации и обновления клеток органов [7]. Природные полипренолы при введении в организм человека нормализуют естественную потребность клеток в эндогенном долихолфосфате, способствуя интенсификации биосинтеза гликопротеинов.

В серии экспериментов выявлена способность полипренолов повышать текучесть и проницаемость биологических мембран, изменяя структуру жирных кислот [10], что может способствовать стимуляции обменных процессов и повышению жизнеспособности клеток.

Направления терапевтического применения полипренолов

В 2007 г. в России зарегистрирован первый и пока единственный препарат на основе полипренолов (РУ №ЛСР 001521/07) в качестве гепатопротектора для лечения и профилактики заболеваний печени, действие которого было изучено на модели токсического поражения печени, индуцированного дихлорэтаном или ацетаминофеном у крыс [11]. Проведенное клиническое исследование эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы в сравнении с препаратом на основе эссенциальных фосфолипидов [12] выявило более

раннюю нормализацию субъективных и объективных клинических симптомов поражения печени, положительную динамику показателей цитолитической ферментативной активности, улучшение биохимических показателей печени и реологических свойств крови, нормализацию липидного спектра, активацию адаптогенных механизмов.

Изучена эффективность полипrenoлов у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании со стандартной терапией [13]. Исследование показало снижение уровня медиатора воспаления интерлейкина-6. На модели поражения печени изониазидом показана целесообразность использования полипrenoлов для профилактики гепатотоксического действия изониазида у больных туберкулезом [14]. В эксперименте с использованием β -амилоидной (25–35) модели болезни Альцгеймера с повышенным уровнем андрогенов на крысах выявлен антидепрессантоподобный эффект при длительном применении полипrenoлов [15], а также отмечено улучшение когнитивных функций [16]. Психоневрологические симптомы (такие, как тревога и депрессия), чрезвычайно распространены при болезни Альцгеймера. Они наблюдаются у 42% пациентов с легкой формой болезни, у 80% пациентов с умеренной формой и у 90% пациентов с тяжелой формой [15].

Также улучшение когнитивных функций, памяти и биохимических показателей (увеличение общей антиоксидантной активности, активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, неприлизина, экспрессии фермента BACE1, расщепляющего прекурсор β -амилоида, снижение активности оксида азота и синтазы оксида азота, концентрации малонового диальдегида, уровня белков A β 1-42 и пресенилина 1 (PS1)) отмечено после 2 нед лечения полипrenoлами у крыс с моделью болезни Альцгеймера, индуцированной D-галактозой. [17].

Эффективность полипrenoлов в качестве потенциальных нейропротекторных средств была исследована на модели развития хронического отравления карбендазимом, приводящего к повреждению нервных клеток, в основе которого лежит нарушение гомеостаза нейроспецифических белков (S-100, MBP), трофических факторов, а также резкая активация процессов перекисного окисления липидов. Курсовое введение лабораторным животным полипrenoлов внутривенно 1 раз в день на протяжении 2 нед уменьшило проявления нейроинтоксикации и статистически досто-

верно способствовало снижению оксидативного стресса и активизации ферментов антиоксидантной защиты (глутатион-S-трансферазы) [18].

В эксперименте на модели подострого гепатоза с энцефалопатией у крыс было выявлено, что при приеме полипrenoлов улучшаются биохимические показатели крови и морфология печени, нормализуется поведение и демонстрируется психоактивирующее действие на головной мозг, в основе которого лежит изменение активности мезолимбической и нигростриарной дофаминергических систем (активация обмена дофамина в прилежащем ядре и замедление в стриатуме) [19]. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата на основе полипrenoлов в лечении осложнений алкогольных психозов показало его способность успешно купировать основные последствия хронического алкоголизма (астенический синдром, психосоматические нарушения), восстанавливать сон, улучшать метаболизм печени, почек и поджелудочной железы, повышать антиоксидантный статус организма, купировать сопутствующие проявления полиневропатии, психотические переживания и когнитивные расстройства, что может являться основанием для его внедрения в практику лечения осложнений экзогенных алкогольных психозов [20].

Результаты исследования действия полипrenoлов на модели рассеянного склероза, а также при лечении в клинике больных с токсической энцефалопатией позволяют сделать вывод о восстанавливающем (ремиелинизирующем) действии полипrenoлов, а также об ускорении образования новых нейронов в белом и сером веществе мозга, что проявлялось значительном снижением неврологических нарушений [21].

Изучены противовоспалительные свойства фосфорилированных полипrenoлов, выделенных из хвои сибирской сосны [22]. Установлено их дозозависимое ингибирующее воздействие на активность 5-липоксигеназы и 15-липоксигеназы. У полипrenoлов, выделенных из гинкго двулопастного, обнаружена способность усиливать антибактериальную активность нескольких классов антибиотиков [23].

Изучена активность полипrenoлов из гинкго двулопастного, в отношении гепатоцеллюлярной карциномы на клеточной линии МНСС97Н [24]. Полипrenoлы продемонстрировали способность тормозить рост гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, в экспериментах *in vitro* выявлена значительная противовирусная активность полипре-

нолов из гинкго двулопастного в отношении вируса гриппа А H₃N₂ и вируса гепатита В [25].

Отмечена значительная антибактериальная активность четвертичных аммониевых солей производных полипренолов в отношении *E. coli* и *S. aureus*, а также цитотоксическое действие на клетки A549 и HepG2 [26].

Раствор полипренилфосфата из хвои пихты (фоспренил) проявил себя как весьма перспективный адъювант, продемонстрировавший существенное усиление иммуногенности вакцины в отношении клещевого энцефалита, птичьего гриппа и полиомиелита [27]. Катионные производные полипренолов (триметилполипрениламмоний йодиды) с длиной цепи от 6 до 15 изопреновых единиц показали себя как эффективные ДНК-вакцины, индуцировав сильный гуморальный ответ у испытуемых животных [28].

Исследование полипренолов, полученных из пальмы нипа или мангровой пальмы (*Nyssa fruticans* Wurm.), на человеческой клеточной линии рака толстой кишки WiDr показало их способность уменьшать пролиферацию клеток и индуцировать апоптоз, что также свидетельствует об их противоопухолевой активности [29]. Было проведено исследование эффективности и безопасности применения растительных полипренолов в сочетании с коэнзимом Q10 для улучшения состояния пациентов со статин-индуцированной миопатией. Наблюдаемая эффективность дает основание для проведения более крупного двойного слепого контролируемого исследования [30].

Заключение

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

- полипренолы представляют собой оригинальный класс природных соединений, 2,3-дигидропроизводные которых, долихолы, являются природными биорегуляторами, принимая непосредственное участие в синтезе гликопротеинов клеточных мембран;
- основными источниками полипренолов являются хвойные растения, что благодаря богатейшей флоре России обуславливает широкие возможности для их получения;
- установлен широкий спектр фармакологического действия полипренолов, включающий гепатопротекторное, противовоспалительное, нейропротекторное, противоопухолевое и противовирусное действие;

- полипренолы обладают значительным, не до конца оцененным терапевтическим потенциалом, что и является иницирующим фактором в углубленном изучении их фармакологических свойств.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Swiezewska E., Danikiewicz W. Polyisoprenoids: Structure, biosynthesis and function. *Prog. Lipid Res.* 2005; 44: 235–58. DOI: 10.1016/j.plipres.2005.05.002
2. Kukina T. The Siberian flora as a source of polyisoprenoids. *Materials, Methods & Technologies.* 2017; 11: 63–75.
3. Iyata K., Mizuno M., Takigawa T., Tanaka Y. Long-chain betulaprenol-type polyisoprenols from the leaves of *Ginkgo biloba*. *Biochemical J.* 1983; 213: 305–11. DOI: 10.1042/bj2130305.
4. Jozwiak A., Brzozowski R., Bujnowski Z. et al. Application of supercritical CO₂ for extraction of polyisoprenoid alcohols and their esters from plant tissues. *J. Lipid Res.* 2013; 54: 2023–8. DOI: 10.1194/jlr.D038794
5. Vanaga I., Gubernator J., Nakurte I. et al. Identification of *Abies sibirica* L. Polyisoprenols and Characterisation of Polyisoprenol-Containing Liposomes. *Molecules.* 2020; 25: 1801. DOI: 10.3390/molecules25081801
6. Chojnacki T., Dallner G. The uptake of dietary polyisoprenols and their modification to active dolichols by the rat liver. *J. Biol. Chem.* 1983; 258 (2): 916–22.
7. Rip J.W., Rupar C.A., Ravi K., Carroll K.K. Distribution, metabolism and function of dolichol and polyisoprenols. *Prog. Lipid Res.* 1985; 24 (4): 269–309. DOI: 10.1016/0163-7827(85)90008-6
8. Yang L., Wang C.Z., Ye J.Z., Li H.T. Hepatoprotective effects of polyisoprenols from *Ginkgo biloba* L. leaves on CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Fitoterapia.* 2011; 82 (6): 834–40. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.04.009
9. Cavallini G., Sgarbossa A., Parentini I., et al. Dolichol: A Component of the Cellular Antioxidant Machinery. *Lipids.* 2016; 51 (4): 477–86. DOI: 10.1007/s11745-016-4137-x
10. Ciepichal E., Jemiola-Rzeminska M., Hertel J. et al. Configuration of polyisoprenoids affects the permeability and thermotropic properties of phospholipid/polyisoprenoid model membranes. *Chem. Phys. Lipids.* 2011; 164 (4): 300–6. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2011.03.004
11. Лаптева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С. Специфическая активность полипренольного препарата «Ропрен» (Bioeffective® R) при токсическом поражении печени в эксперименте. *Клиническое питание.* 2007; 3: 28–32. [Lapteva E.N., Roschin V.I., Soultanov V.S. Specific activity of Polyisoprenol substance «Ropren» (Bioeffective® R) in the toxic damage of the liver in experiment. *Klinicheskoe pitanie.* 2007; 3: 28–32 (in Russian)]
12. Султанов В.С., Лаптева Е.Н., Роцин В.И. и др. Клиническое исследование гепатопротектора «Ропрен» при заболеваниях гепатобилиарной системы. *Гастроэнтерология*

Санкт-Петербург. 2010; 4: 7–11. [Soultanov V.S., Lapteva E.N., Roschin V.I. et al. Clinical trials of hepatoprotector, Ropren, in treatment of disorders of the hepatobiliary system.

Gastrojenterologija Sankt-Peterburga. 2010; 4: 7–11 (in Russian)]

13. Цой Е.И., Вышлов Е.В., Трусов В.Б. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33 (2): 21–5. [Tsoi E.I., Vyshlov E.V., Trusov V.B. The using of polyphenol-containing drug in patients with acute coronary syndrome. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2018; 33 (2): 21–5 (in Russian)] DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25

14. Можокина Г.Н., Елистратова Н.А., Михайлова Л.П. и др. Экспериментальное обоснование применения Ропрена для профилактики поражений печени, вызванных изониазидом. Туберкулез и болезни легких. 2014; 7: 47–53. [Mozhokina G.N., Elistratova N.A., Mikhailova L.P. et al. Experimental rationale for the use of Roprene to prevent isoniazid-induced liver damages. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 7: 47–53 (in Russian)] DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-7-42-47

15. Soultanov V., Fedotova J., Nikitina T. et al. Antidepressant-Like Effect of Ropren® in β -Amyloid-(25-35) Rat Model of Alzheimer's Disease with Altered Levels of Androgens. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (4): 2611–21. DOI: 10.1007/s12035-016-9848-8

16. Fedotova J., Soultanov V., Nikitina T. et al. Cognitive-enhancing activities of the polyphenol preparation Ropren® in gonadectomized β -amyloid (25–35) rat model of Alzheimer's disease. *Physiol. Behav.* 2016; 157: 55–62. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.01.035

17. Wang C., He L., Yan M. et al. Effects of polyphenols from pine needles of *Pinus massoniana* on ameliorating cognitive impairment in a d-galactose-induced mouse model. *Age (Dordr)*. 2014; 36 (4): 9676. DOI: 10.1007/s11357-014-9676-6

18. Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г. и др. Полипренолы как перспективные нейрофармакологические средства. Биомедицина. 2020; 16 (3): 125–9. [Shustov E.B., Kashuro V.A., Batocyrénova E.G. et al. Polyphenols as promising neuropharmacological agents. *Biomedicina*. 2020; 16 (3): 125–9 (in Russian)] DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-125-129

19. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев А.А. и др. Защитные эффекты полипренолов на модели подострого гепатоза с энцефалопатией у крыс. Медицинский академический журнал. 2010; 10 (2): 50–7. [Shabanov P.D., Sultanov V.S., Lebedev A.A. et al. Protective effects of polyphenols in a rat model of subacute hepatitis with encephalopathy. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2010; 10 (2): 50–7 (in Russian)]

20. Монахова И.А., Рошин В.И., Агишев В.Г., Султанов В.С. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Ропрен» в лечении алкогольных психозов. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2012; 19 (1): 87–90. [Monakhova I.A., Roshin V.I., Agishev V.G., Sultanov V.S. Clinical studies of efficacy and safety of ropren in treatment of alcoholic psychosis. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2012; 19 (1): 87–90 (in Russian)]

21. Khodanovich M.Y., Pishchelko A.O., Glazacheva V.Y. et al. Plant polyphenols reduce demyelination and recover impaired

oligodendrogenesis and neurogenesis in the cuprizone murine model of multiple sclerosis. *Phytother. Res.* 2019; 33 (5): 1363–73. DOI: 10.1002/ptr.6327

22. Санин А.В., Ганшина И.В., Судьина Г.Ф. и др. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. Инфекция и иммунитет. 2011; 4: 355–60. [Sanin A.V., Ganshina I.V., Sud'ina G.F. Phosphorylated polyphenols – a new class of compounds with anti-inflammatory and bronchodilator activity. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 4: 355–60 (in Russian)] DOI: 10.15789/2220-7619-2011-4-355-360

23. Tao R., Wang C., Ye J. et al. Polyphenols of *Ginkgo biloba* Enhance Antibacterial Activity of Five Classes of Antibiotics. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 4191938. DOI: 10.1155/2016/4191938

24. Tao R., Wang C., Zhang C. et al. Characterization, Cytotoxicity and Genotoxicity of Graphene Oxide and Folate Coupled Chitosan Nanocomposites Loading Polyphenol and Fullerene Based Nanoemulsion Against MHC97H Cells. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2019; 15 (3): 555–70. DOI: 10.1166/jbn.2019.2698

25. Wang C., Li W., Tao R. et al. Antiviral activity of a nanoemulsion of polyphenols from ginkgo leaves against influenza A H3N2 and hepatitis B virus in vitro. *Molecules*. 2015; 20 (3): 5137–51. DOI: 10.3390/molecules20035137

26. Tao R., Wang C., Ye J. et al. Antibacterial, cytotoxic and genotoxic activity of nitrogenated and haloid derivatives of C50–C60 and C70–C120 polyphenol homologs. *Lipids Health Dis.* 2016; 15: 175. DOI: 10.1186/s12944-016-0345-x

27. Пронин А.В., Ожерелков С.В., Деева А.В. и др. Полипренилфосфаты как адъюванты, поляризирующие иммунный ответ в сторону Th1. Инфекция и иммунитет. 2012; 3: 645–50. [Pronin A.V., Ozherelkov S.V., Deyeva A.V. et al. Polyphenyl phosphates as adjuvants that polarize the immune response towards Th1. *Infektsiya i immunitet*. 2012; 3: 645–50 (in Russian)] DOI: 10.15789/2220-7619-2012-3-645-650

28. Stachyra A., Rak M., Redkiewicz P. et al. Effective usage of cationic derivatives of polyphenols as carriers of DNA vaccines against influenza virus. *Virology*. 2017; 14: 168. DOI: 10.1186/s12985-017-0838-x

29. Sari D., Basyuni M., Hasibuan P. et al. Cytotoxic and Antiproliferative Activity of Polyisoprenoids in Seventeen Mangroves Species Against WiDr Colon Cancer Cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19 (12): 3393–400. DOI: 10.31557/apjcp.2018.19.12.3393

30. Latkovskis G., Sapiro V., Sokolova E. et al. Pilot study of safety and efficacy of polyphenols in combination with coenzyme Q10 in patients with statin-induced myopathy. *Medicina*. 2016; 52 (3): 171–9. DOI: 10.1016/j.medic.2016.05.002

Поступила 11 февраля 2021 г.

Received 11 February 2021

Принята к публикации 12 июля 2021 г.

Accepted 12 July 2021