

25.02.2021

г. Киев



Обновленные данные роли флавоноидов в противовирусной защите от Covid-19

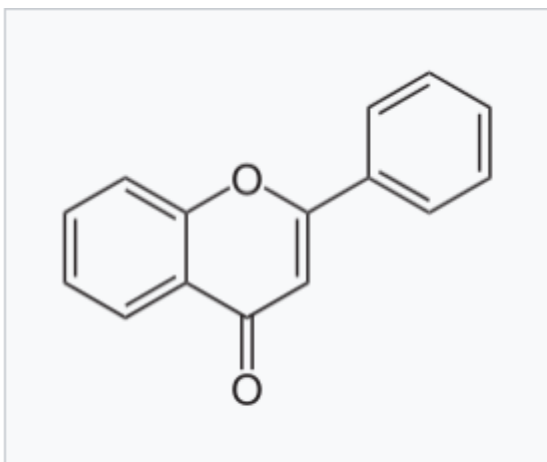
научно-практическая конференция
«Covid-19 в педиатрии»

Т. К. Знаменская,

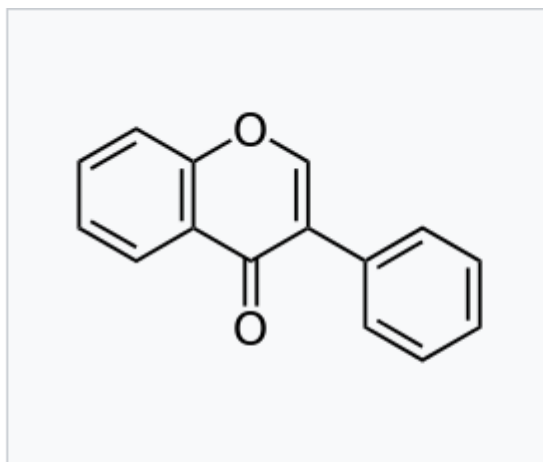
Президент Ассоциации неонатологов Украины,
заместитель директора ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,
д.мед.н., профессор

Флавоноиды

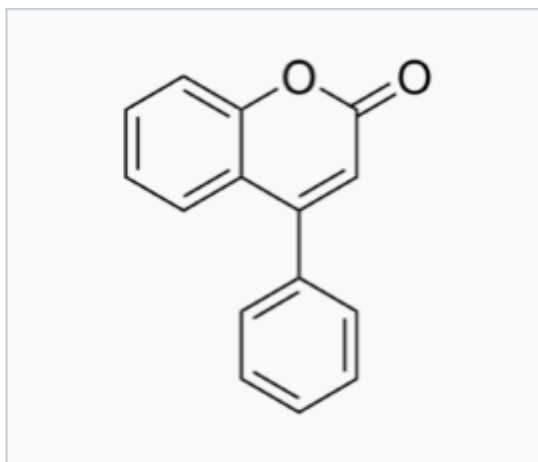
- Крупнейший класс растительных полифенолов.
- С химической точки зрения:
 - ✓ гидроксипроизводные флавона (собственно *флавоноиды*),
 - ✓ 2,3-дигидрофлавона (*флаваноны*) изофлавона (*изофлавоноиды*),
 - ✓ 4-фенилкумарина (*неофлавоноиды*).



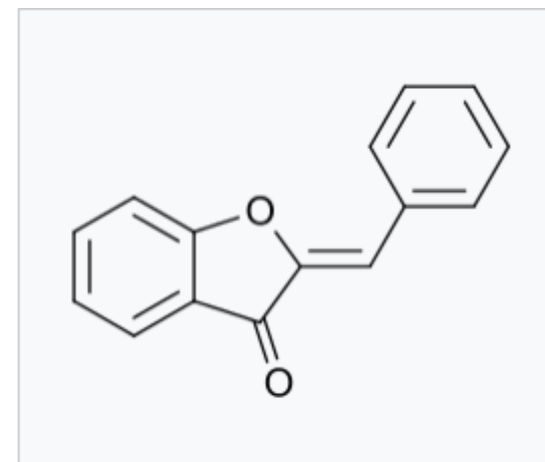
Флаван



Изофлаван



4-Фенилкумарин



Аурон

- Лекарственное средство украинского производства.
- В состав входят флавоны и флавоновые гликозиды, образующие комплексы: [Трицин, Трицин-7-О или 8-С гликозид] : [Лютеолин-7-О или 8-С гликозид]: [Апигенин, Апигенин-7-О гликозид или 8-С гликозид] в «матрице» вспомогательных веществ: аминокислот; карбоновых кислот и сахаров; полисахаридов, пектинов, хлорофиллов (а и в) и гемицеллюлозы (А и В).
- Препарат был разработан украинской компанией «ООО НПК „Экофарм“».
- Выпускается в форме спиртового экстракта (капли) под торговым названием «Протефлазид», в форме сиропа под торговыми названиями «Флавозид» (содержат 2 % протефлазида).



В настоящее время украинские ученые создали тест-систему и разрабатывают препараты для профилактики инфекционных заболеваний, в том числе и для COVID 19



Протефлазид - прямой противовирусный препарат

ЗАТВЕРДЖУЮ	ЗАТВЕРДЖУЮ
Ректор Національної академії статистики, обліку та оподаткування	Генеральний директор ТОВ «НВК «ЕКОФАРМ»
 Осауленко	 М.В. Груша
«09» жовтня 2020 року	« <u>19</u> » жовтня 2020 року

Заключний звіт

**«Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності
використання препарату Протефлазид, краплі в умовах пандемії
COVID -19»**

Основной вывод заключительного отчета «Формирование базы данных и статистический анализ эффективности использования препарата Протефлазид, капли в условиях пандемии COVID-19»

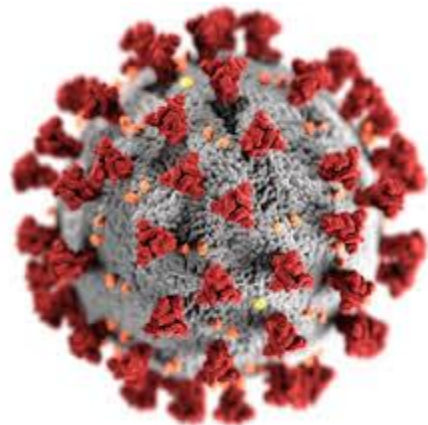


из писем-откликов от медицинских учреждений, использовавших препарат Протефлазид, капли в период пандемии COVID-19 и включены в анализ в указанном отчете

- 9005 лиц, контролируемо использовали препарат Протефлазид, капли для профилактики и лечения острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе COVID-19), **не зарегистрировано ни одного летального случая;**
- даны рекомендации в отношении «off-label» применения препарата Протефлазид, капли для профилактики и лечения заболевания COVID-19.

1. Момотюк Л.Є. та ін. Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид, краплі в умовах COVID-19».-Національна академія статистики, обліку та аудиту.-Київ.-2020.- 38 с.
2. Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. [и соавт.]. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные//Укр. мед. часопис.-2020.-№3 (137), Т.1.-С.1-5.– на 5 арк.

Главная задача лечения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2
на амбулаторном этапе –
предупредить развитие **тяжелой формы заболевания**



Пусковым механизмом тяжелого течения заболевания может стать высокая вирусная нагрузка, что приводит к развитию оксидативного стресса, воспаления легких и **острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)**

Блокировка механизмов размножения вируса-вероятная - возможность предупредить и модулировать тяжесть инфекции SARS-CoV-2 и развитие ОРДС

Механізми блокування розмноження SARS-CoV-2 действием **флавоноидов** и возможности предотвращения развития ОРДС



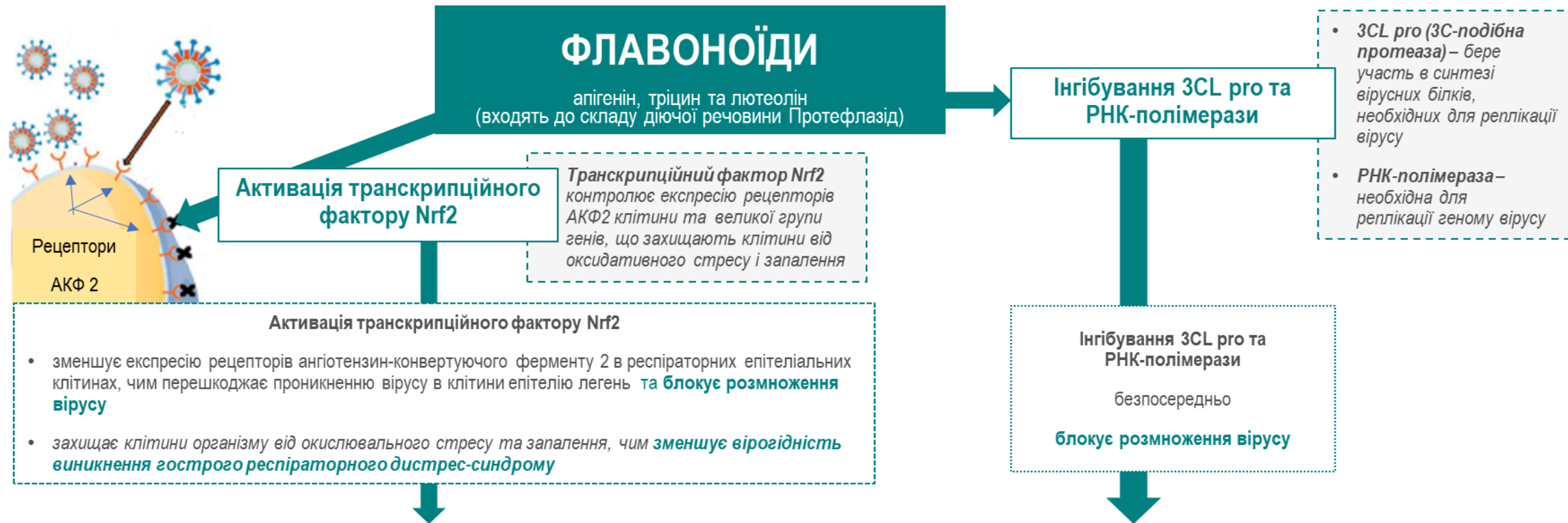
Проникнення в клітину

Зв'язування SARS-CoV-2 з рецепторами АКФ2 клітини призводить до проникнення віріону всередину клітини

Реплікація вірусу та збірка вірусних частинок

Реплікація вірусу відбувається за участю специфічних вірусних ферментів

Вихід з клітини



Флавоноїди здатні блокувати розмноження вірусу, знизити вірусне навантаження і ймовірність розвитку важких негативних патогенетичних процесів, таких як окислювальний стрес та ГРДС

Протефлазид - противовирусное средство **прямого действия**.



Механизм действия:

1) Ингибирование 3СI-образной протеазы (3С- like protease), жизненно важной для вируса SARS-CoV-2

2) блокирование РНК-полимеразы, необходимой для репликации вируса SARS-CoV-2

3) активация транскрипционного фактора Nrf2 уменьшает экспрессию рецепторов АПФ 2 (angiotensin-converting enzyme 2) в респираторных эпителиальных клетках

1. Момотюк Л.Є. та ін. Заклучний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид, краплі в умовах COVID-19».-Національна академія статистики, обліку та аудиту.-Київ.-2020.- 38 с.
2. Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. [и соавт.]. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные//Укр. мед. часопис.-2020.-№3 (137), Т.1.-С.1-5.– на 5 арк.

Механизм действия



4) препятствие проникновению вируса в клетки эпителия легких и блокирование размножения вируса SARS-CoV-2

5) защита клетки организма от окислительного стресса и воспаления



**уменьшается вероятность возникновения
острого респираторного дистресс-синдрома**

1. Момотюк Л.Є. та ін. Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазід, краплі в умовах COVID-19».-Національна академія статистики, обліку та аудиту.-Київ.-2020.- 38 с.
2. Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. [и соавт.]. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные//Укр. мед. часопис.-2020.-№3 (137), Т.1.-С.1-5.– на 5 арк.



- В немецком центре исследований инфекционных заболеваний (**Helmholtz Centre for Infection Research, Германия**) выявлена специфическая противовирусная активность действующего вещества Протефлазид *in vitro* против человеческого коронавируса CoV-229E. методом **биолюминесцентной оценки** (Dual Luciferase Reporter Gene Assay) показано **значительное подавление репликации вируса CoV-229E** (сезонный коронавирус человека) под влиянием действующего вещества Протефлазид.

Luzhetskyy A. Report on the activity of Proteflazidum against human coronavirus CoV229E.-Helmholtz Centre for Infection Research. University of Saarland, Germany.- Saarbrücken. — 2020. — p.2.

DATA MANAGEMENT MED-HIGH-TECH GmbH

Administrative Office/Geschäftsstelle: Gaugasse 10, 65203 Wiesbaden•Germany• Phone:+49 (0) 611 18171122

INTERIM REPORT

**Evaluation of the antiviral activity of a test item against SARS-CoV-2 in vitro
in Vero E6 cells**

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ОТЧЕТ

**Оценка противовирусной активности тестируемого объекта против SARS-CoV-2
in vitro в клетках Vero E6**

Организация-исполнитель Data Management Med-High-Tech GmbH Gaugasse 10
65203 **Wiesbaden (Germany)**

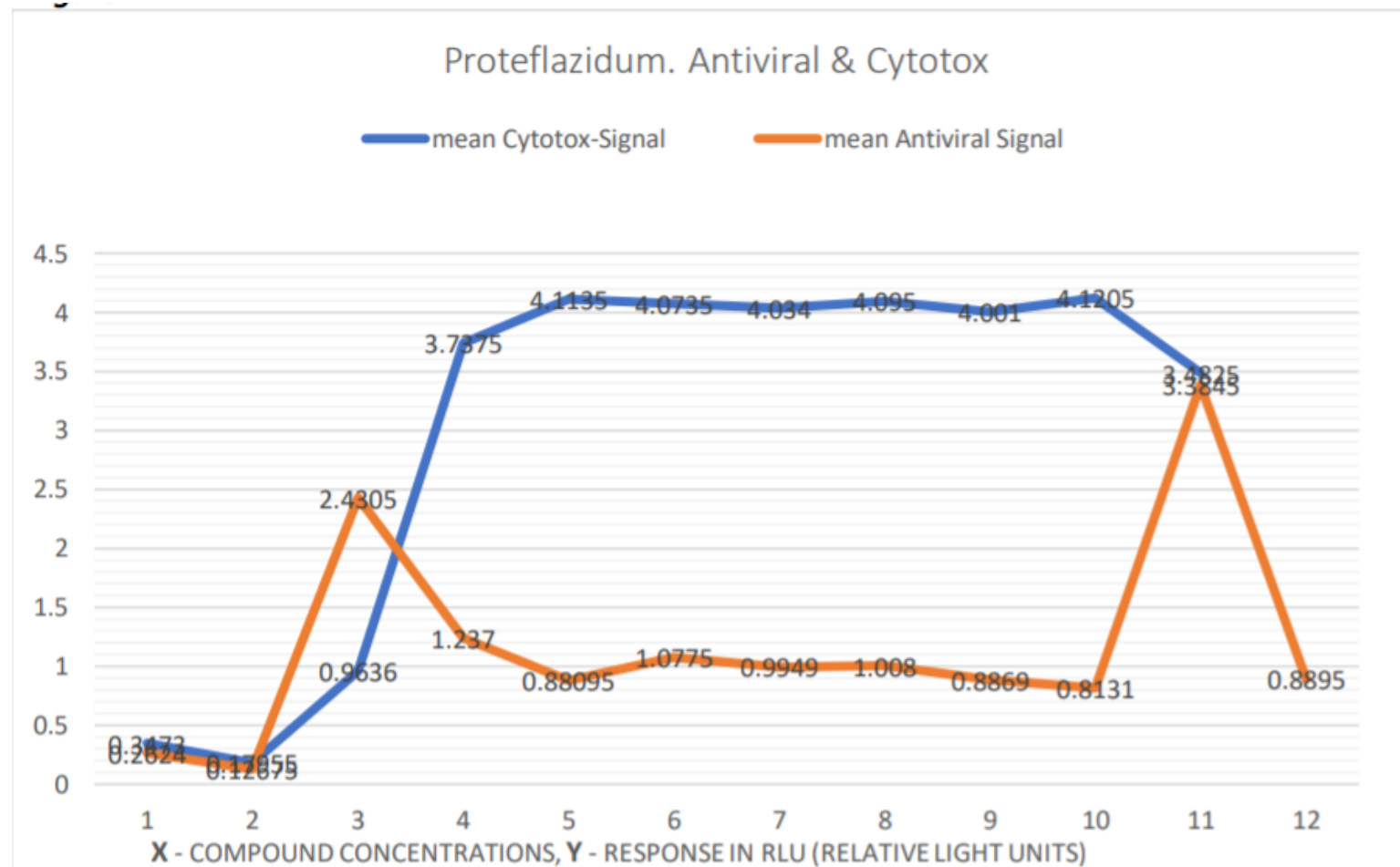
Испытательный центр IRTA-CReSA Campus Universitat Autònoma de Barcelona
08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès),
Barcelona. Spain IRTA-CReSA

Номер исследования: SA-10573-20 Version: Interim-01 Date: 22 September 2020

Заключение:



- Item-1 (капли Proteflazidum®) проявляет защитную активность против SARS-CoV-2 при концентрации от 1,28 мкг/мл до 6,4 мкг/мл в проведенном анализе *in vitro*.





- В Центре исследований здоровья животных (IRTA-CreSA, **Автономный университет Барселона, Испания**) исследована специфическая противовирусная активность действующего вещества Протефлазид против коронавируса SARS-CoV-2 (выделенного у 89-летнего пациента, больного COVID-19) in vitro на культуре клеток Vero E6.
- Протефлазид обнаружил ***высокую противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2.***

Karamuska T. Interim report «Evaluation of the antiviral activity of a test item against SARS-CoV-2 *in vitro* in Vero E6 cells» IRTA-CreSA Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. Spain. — 2020 — p.8.

ПРОЕКТ № 74908

- **Оценка эффективности нового соединения против инфекции, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2, на моделях *in vitro*.**
- **Лекарственное средство - Proteflazidum.**
- **Композиция флавоноидов из растений Deschampsia cespitosa L. и Calamagrostis epigeios L. (оба из семьи Злаки (Poaceae) = злаковые (Gramineae)), 1000 мкг / мл в 74% этаноле.**
- **Исследование проведено – Национальная лаборатория Галвенстона (США).**
- **Препарат представлен: компания «Экофарм» (Украина).**

- **Национальная Лаборатория в Галвестоне** (Медицинский факультет Техасского Университета, Галвестон, США) специализируется на исследованиях вирусов SARS/ MERS/COVID-19 (P-3) в департаменте микробиологии и иммунологии Центра биозащиты и новых болезней в условиях *in vitro* на клеточных культурах почек африканской зеленой мартышки (*Vero E6*) и клетках легочной аденокарциномы человека с рецептором ACE2 (A549 / ACE2).



- Незначительная Т/Н/В - ЦПЭ не обнаружено.
- Это свидетельствует о том, что **лекарственное средство в протестированной концентрации защищает на 100% от инфекции, вызванной SARS-CoV-2.**

Проект №74098
Data Management Med-High-Tech GmbH
Попередні дослідження *in vitro*

Н/В – немає ЦПЕ
поодинокі: 1-3 ЦПЕ/лунку
Т – цитотоксичність

	Vero E6						вірусний контроль контроль зразка		100 вірусних часток SARS-CoV-2 на 1 зразок Дворазове розведення, починаючи з 1:100 дані, проаналізовані при 3 т.н.д.
Конц. засобу [мкг/мл]	2 год		30 хв		0 хв				
10	T	T	T	T	T	T	ЦПЕ	T	
5	T	T	T	T	T	T	ЦПЕ	T	
2,5	T	T	незначна T / Н/В	незначна T / Н/В	поодинокі	поодинокі	ЦПЕ	T	
1,25	незначна T / Н/В	незначна T / Н/В	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	Н/В	

Конц. засобу [мкг/мл]	A549/ACE2						вірусний контроль	контроль зразка	500 вірусних часток SARS-CoV-2 на 1 зразок Дворазове розведення, починаючи з 1:100 дані, проаналізовані при 4 т.н.д.
	2 год		30 хв		0 хв				
10	Т	Т	Т	Т	Т	Т	ЦПЕ	Т	
5	Т	Т	Т	Т	незначна Т / Н/В	незначна Т / Н/В	ЦПЕ	Т	
2,5	незначна Т / Н/В	незначна Т / Н/В	поодинокі	поодинокі	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	Т	
1,25	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	ЦПЕ	Н/В	

Выводы:

- продемонстрирована способность Протефлазида **предупреждать вирусиндуцированный цитопатический эффект, вызванный SARS-CoV-2 (USA-WA-1/2020 isolate) и предоставлять 100% противовирусную защиту от поражения клеток вирусом SARS-CoV-2.**

Chien-Te Kent Tseng, Aleksandra Drelich.- Report "The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in in vitro models (PROJECT # 74908) .- Galveston National Laboratory, Galveston, USA.- 2021.- P . 1-4.

Главная задача лечения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 на амбулаторном этапе – предупредить развитие тяжелой формы заболевания



Применение флавоноидов для лечения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 на амбулаторном этапе - возможность предупредить и модулировать тяжесть заболевания и развитие ОРДС

профилактика - по 15 капель 2 раза в сутки (в течение месяца с последующим недельным перерывом в назначении)

превентивное лечение - непосредственно после контакта с больным COVID-19, когда еще не появились какие-либо симптомы заболевания, по 30 капель 2 раза в сутки в течение 15 суток;

лечение - с первых часов появления симптомов заболевания по 30 капель 2 раза в сутки в течение 15 суток.



1. Момотюк Л.Є. та ін. Заклучний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазід, краплі в умовах COVID-19». - Національна академія статистики, обліку та аудиту. - Київ. - 2020. - 38 с.
2. Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. [и соавт.]. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные // Укр. мед. часопис. - 2020. - №3 (137), Т.1. - С.1-5. – на 5 арк.

Главная задача лечения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 на амбулаторном этапе – предупредить развитие тяжелой формы заболевания



Применение флавоноидов для лечения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 на амбулаторном этапе - возможность предупредить и модулировать тяжесть заболевания и развитие ОРДС

- Лицам, имеющим массу тела от 80 кг до 100 кг, разовую дозу необходимо увеличить: для профилактического приема до 25 капель; для лечебного назначения по 40 капель на прием.
- Для лиц, имеющих массу тела от 100 кг и выше - дозу необходимо подбирать индивидуально, но не менее чем 35 капель для профилактического приема и 50 капель на прием для лечебного назначения.



1. Момотюк Л.Є. та ін. Заклучний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазід, краплі в умовах COVID-19». - Національна академія статистики, обліку та аудиту. - Київ. - 2020. - 38 с.
2. Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. [и соавт.]. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные // Укр. мед. часопис. - 2020. - №3 (137), Т.1. - С.1-5. – на 5 арк.



Выводы:

- продемонстрирована способность Протефлазида **предупреждать вирусиндуцированный цитопатический эффект, вызванный SARS-CoV-2 (USA-WA-1/2020 isolate) и предоставлять 100% противовирусную защиту от поражения клеток вирусом SARS-CoV-2.**
- Целесообразно начинать принимать Протефлазид с первых часов от начала клиники болезни (SARS-CoV-2) по 30 кап. 2 раза в день для предупреждения репликации вируса и уменьшения вирусной нагрузки.

Chien-Te Kent Tseng, Aleksandra Drelich.- Report "The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in in vitro models (PROJECT # 74908) .- Galveston National Laboratory, Galveston, USA.- 2021.- P . 1-4.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!