

and practical conference dedicated to the 60th anniversary of the Gau RS (Ya) «Yakut dental specialized center». – Yakutsk: NEFU Publishing house, 2019. – P. 39-43.

10. Способ лечения хронического пародонтиита с применением лечебной пасты «Ягель» / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы республики Саха (Якутия). – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2020. – С.182-187.

Method of treatment of chronic periodontitis with the use of medicinal paste «Yagel» / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, Ya.A. Akhremenko [et al.] // Actual problems and prospects of development of dentistry in the North: collection of articles of the interregional scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the dental service of the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk: publishing house of NEFU, 2020. – P. 187-193.

11. Способ лечения хронического пародонтиита с применением масляного раствора «Ягель» / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. Сб. статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы республики Саха

(Якутия). – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2020. – С.187-193.

Method of treatment of chronic periodontitis with the use of oil solution «Yagel» / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, Ya.A. Akhremenko [et al.] // Actual problems and prospects of development of dentistry in the North. Sat. articles interregion. scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the dental service of the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk: publishing house of NEFU, 2020. – P. 187-193.

12. Частота и структура болезней пародонта у жителей Центральной Якутии / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, О.В. Иванова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения Медицинского института ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова. – Якутск, 2016. – С.46-49.

Frequency and structure of periodontal diseases in Central Yakutia / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, O.V. Ivanova [et al.] // Actual problems and prospects of development of dentistry in the North. Collection of articles of the interregional scientific and practical conference dedicated to the 20th anniversary of the Dental Department of the Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov. – Yakutsk, 2016. – P. 46-49.

13. Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения Дальневосточного региона / М.Б. Сувырина, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №3. – С.71-74.

Frequency and structure of pathological processes of periodontal tissues of an inflammatory and destructive nature in the population of the far Eastern region / M. B. Suvyrina, I. D. Ushnitsky, A.V. Yurkovich [et al.] // Yakut medical journal. – 2018. – №3. – P. 71-74.

14. Эффективность применения противомикробных средств комплексном лечении хронического пародонтиита. Методические рекомендации / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко [и др.]. – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2019 – 28 с.

Effectiveness of antimicrobial agents in the complex treatment of chronic periodontitis. Methodological recommendations / A.V. Ivanov, I. D. Ushnitsky, Ya. A. Akhremenko [et al.]. – Yakutsk: publishing house of NEFU, 2019-28 p.

15. Tonetti M.S. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and well-being of mankind: a call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel // Journal of clinical periodontology. – 2017. – Vol.45. – №6. – P.7-11.

16. Yashika J. Genetics in Periodontics / J. Yashika // British Biotechnology Journal. – 2015. – Vol.9. – №4. – P.8-13.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

В.М. Николаев, Н.К. Чирикова, С.И. Софронова, Е.К. Румянцев, А.Г. Васильева, А.Н. Романова

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.25

УДК 578.834.11

В обзоре литературы представлен накопленный научный опыт многих исследователей, занимавшихся поиском метаболитов растительного происхождения, обладающих потенциальным действием против SARS-CoV-2. В отличие от синтетических лекарственных веществ, растительные противовирусные препараты не требуют трудоемкого фармацевтического синтеза и являются более доступными и относительно безопасными. В данной работе проведен поиск перспективных природных соединений как возможных средств профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, фенольные соединения, терпеноиды, алкалоиды, лектины, жизненный цикл вируса, таксономия ви- руса, аngiotensinпревращающий фермент 2, РНК-зависимая РНК-полимераза, 3C-подобная протеаза, папаиноподобная протеаза, геликаза.

ЯНЦ КМП: НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович – к.б.н., гл.н.с.–руковод. отдела, Nikolaeve1126@mail.ru, Софронова Саргылана Ивановна – к.м.н., гл.н.с.–руковод. отдела, sara2208@mail.ru, РУМЯНЦЕВ Егор Константинович – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, РОМАНОВА Анна Николаевна – д.м.н, директор, ranik@mail.ru; ЧИРИКОВА Надежда Константиновна – д.фарм.н., проф. Ин-та естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, hofnung@mail.ru, ВАСИЛЬЕВА Айна Григорьевна – студент ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, kagamisatou@gmail.com.

The literature review presents the accumulated scientific experience of many researchers searching for plant-derived metabolites with potential action against SARS-CoV-2. Unlike synthetic drugs, herbal antiviral drugs do not require labor-intensive pharmaceutical synthesis and are more affordable and relatively safe. In this work, we searched for promising natural compounds as possible means of preventing and treating a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: SARS-CoV-2, phenolic compounds, terpenoids, alkaloids, lectins, virus life cycle, virus taxonomy, angiotensin-converting enzyme 2, RNA-dependent RNA polymerase, 3C-like protease, papain-like protease, helicase.

Коронавирусы известны человечеству с 1950-х гг. На сегодняшний день семейство вирусов *Coronaviridae* включает 43 вида РНК-содержащих вирусов, объединённых в два подсемейства, которые поражают млеко-

питающих, включая человека, птиц и земноводных. Известно 7 коронавирусов, инфицирующих человека. Коронавирус в тканях человека впервые был обнаружен в 1965 г. у больных респираторной вирусной инфекцией [23, 75,

89]. Данный вирус получил название HCoV-229E. Затем в 1967 г. был найден новый коронавирус HCoV-OC43 [51]. До 2002 г. коронавирусы человека в основном ассоциировались с легкими инфекциями верхних дыхательных путей [52]. В 2002 г. человечество столкнулось с эпидемией атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV, которая началась в Китае и распространялась на 37 стран, поразила более 8 тыс. чел. и привела к летальному исходу 774. После вспышки исследователи поняли, что коронавирусная инфекция способна передаваться от животных людям [34, 71, 83]. В 2005 г. выяснилось, что инфекция атипичной пневмонии – результат межвидового переноса вируса SARS-CoV от пальмовых циветт (*Nandinia binotata*) человеку [81].

В 2005 г. был обнаружен новый коронавирус CoV-HKU1 у 71-летнего мужчины с пневмонией, который вернулся из Шэньчжэня, Китай [85]. В 2004 г. Van der Hoek и соавт. сообщили об открытии нового человеческого коронавируса HCoV-NL63, выделенного у 7-месячного ребенка, страдающего конъюнктивитом и бронхитом [28].

В 2013 г. был обнаружен ближневосточный респираторный синдром (англ. Middle East respiratory syndrome, MERS), смертельный зоонозный патоген, который был впервые выявлен у людей в Саудовской Аравии и Иордании. В период с апреля 2012 г. по декабрь 2019 г. в ВОЗ было зарегистрировано 2499 лабораторно подтвержденных случаев заражения MERS-CoV, в том числе 858 смертей [55]. Согласно немногочисленным исследованиям было установлено, что вирус MERS-CoV передался человеку от одногорбых верблюдов (*Camelus dromedarius*) [17].

В конце 2019 г. в г. Ухань, провинции Хубэй (Китай), началась новая вспышка коронавирусной инфекции (англ. severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2), которая застала человечество врасплох [21]. Вирус SARS-CoV-2 отличается от других коронавирусов довольно высокой вирулентностью и смертностью. Согласно данным COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), на 10 июля 2020 г. вспышка коронавирусной болезни, вызванная SARS-CoV-2, привела к гибели более 551 271 чел. и заражению более 12 118 667 во всем мире. В России от данного заболевания умерло 10 843 чел., инфицировано 707 301. Всемир-

ная организация здравоохранения 11 марта объявила вспышку SARS-CoV-2 пандемией. 7 июля 2020 г. на пресс-брифинге по COVID-19 генеральный директор ВОЗ Тедрос Адхан Гебрейесус заявил, что пик пандемии не пройден, вспышка заболевания набирает обороты. Виновником возникновения вспышки новой коронавирусной инфекции, вероятно, является яванский панголин (*Manis javanica*) [92].

Международный комитет по таксономии вирусов, который отвечает за таксономическую классификацию вирусов, отнес вирус SARS-CoV-2 к царству *Orthornavirae*, типу *Pisuviricota*, классу *Pisoniviricetes*, порядку *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* [21,70].

Вирус SARS-CoV-2, полученный от одного из рабочих на рынке морепродуктов в Ухане, имеет размер 29,9 килобаз. SARS-CoV-2 содержит следующие белки: гликопротеин, или S-белок (от англ. spike – шип), два структурных белка – E (от англ. envelope – оболочка) и M (membrane – мембрана), у коронавируса есть нуклеокапсид, внутри которого скрыт геном вируса и связанный с ним N-белок (nucleocapsid), а также несколько вспомогательных белков [8].

Шип, или S-гликопротеин, представляет собой трансмембранный белок с молекулярной массой около 150 кДа. S-гликопротеин состоит из двух субъединиц: субъединица S1 включает рецептор-связывающий домен (RBD), а субъединица S2 «ножка шипа» необходима для индуцированного вирусом слияния зараженных клеток с соседними и образования синцития [26,41].

Белок M (~25-30 кДа) является наиболее распространенным структурным белком и определяет форму вирусной оболочки [58]. Исследования показали, что M-белок существует в виде димера и может принимать две разные конформации, способствующие искривлению мембранны вируса, а также связываться с нуклеокапсидом [58].

Белок E (~8-12 кДа) является наименьшим из основных структурных белков. Этот трансмембранный белок обладает активностью ионного канала. Во время цикла репликации E обильно экспрессируется внутри инфицированной клетки, но только небольшая часть включается в оболочку вируса [79]. Большая часть белка участвует в сборке и ростке вируса [59].

N-белок – единственный белок, который связывается с геномом РНК [15].

Он также участвует в сборке вируса и его почковании, т.е. в полном образовании вириона [74,48] (рис. 1).

Для того чтобы вирус SARS-CoV-2 проник в клетку, необходимо, чтобы его белок шип (гликопротеиновый белок - S) связался с белком ACE2 (ангиотензинпревращающим ферментом 2) с помощью RBD. Но для взаимодействия шипа с белком ACE2 необходима его модификация протеазами клетки-хозяина – фурином и мембранны-связанной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2) [27, 69]. Белок ACE2 в достаточно больших количествах экспрессируется в альвеолоцитах I типа (alveolar epithelial type I cells – AEC I); вероятно, эта особенность и придает вирусу способность вызывать пневмонию [54]. Однако экспрессия этого белка в меньших количествах отмечается в кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, повзлошной и прямой кишки, проксимальных канальцах почек, мочевого пузыря [62,86,97]. Поэтому недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 поражает не только легкие, но и нервную систему [56], глаза [22], сердце [13], печень [82], почки [50] и кишечник [95].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-хозяина, вероятно, происходит в результате эндоцитоза. После проникновения вируса в клетку оболочка вируса сливается с плазматической мембраной, геномная вирусная РНК попадает в цитоплазму клетки хозяина. Вирусный геном состоит из 30000 пар оснований, которые кодируют различные структурные и неструктурные белки. Структурные белки, как уже упоминалось, включают мембранный белок (M), шип (S), оболочку (E), неструктурные белки – нуклеокапсид (N): NSP1-NSP16 (NSP1 (лидерный белок, является мощным ингибитором экспрессии генов хозяина)), NSP2 (связывается с белками РНВ1 и РНВ2, приводит к нарушению жизненного цикла клетки-хозяина), NSP3 (папаин-подоб-

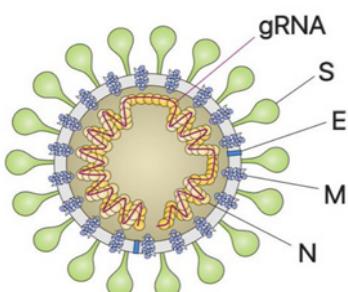


Рис.1. Строение вируса SARS-CoV-2

ная протеаза), NSP4 (взаимодействует с NSP3, участвует в репликации вируса), NSP5 (3-химотрипсин-подобная протеаза «3-CL-протеаза»), NSP6 (ограничивает экспансию аутофагосом / лизосом), NSP11 (функция пока остается неясной), NSP12 (РНК-зависимая РНК-полимераза), NSP13 (геликаза), NSP14 (N7-метилтрансфераза), NSP15 (эндорибонуклеаза), NSP16 (2'-О-метилтрансфераза) являются важными вирусными ферментами, в то время как NSP7-NSP10 являются регуляторными белками. Гены SARS-CoV-2 orf1a и orf1ab транслируются в полипротеин pp1a и полипротеин pp1ab соответственно [29].

Белки pp1a и pp1ab расщепляются протеазами (Mpro, от англ. major protease – главная протеаза, также называемая 3C-подобная протеаза (3CLpro) и папаиноподобной протеазой (PLpro) с образованием 16 неструктурных белков. Некоторые неструктурные белки образуют комплекс репликации/транскрипции RdRp (РНК-зависимая РНК-полимераза), которые используют геномную позитивную РНК в качестве матрицы. Геномная РНК, продуцируемая в процессе репликации, становится геном новой вирусной частицы [24, 96]. У коронавирусов транскрипция является прерывистым процессом, что позволяет получить субгеномные РНК, этот процесс является уникальным для РНК-вирусов [68]. Субгеномные РНК, полученные в результате транскрипции, транслируются в структурные белки: S-белок шипа, E-белок оболочки, M-белок мембранны и N – нуклеокапсидный белок. Белки шипа, оболочки и мембранны входят в эндоплазматический ретикулум, а белок нуклеокапсида объединяется с нитью геномной РНК, превращаясь в нуклеопротеиновый комплекс. Они сливаются в полную вирусную частицу в отсеке эндоплазматического ретикулума – аппарата Гольджи и выводятся во внеклеточную область через аппарат Гольджи и везикулу (рис. 2).

У больных новой коронавирусной инфекцией наиболее распространены симптомами были: лихорадка (91,7%), кашель (75,0), усталость (75,0) и диарея (39,6%), в то время как гипертония (30,0%) и сахарный диабет (12,1%) были наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями [93]. Инкубационный период инфекции SARS-CoV-2 составлял от 3 до 7 дней. У 80% заболевших болезнь протекала в легкой или бессимптомной форме, у 15% - в тяжелой (требую-

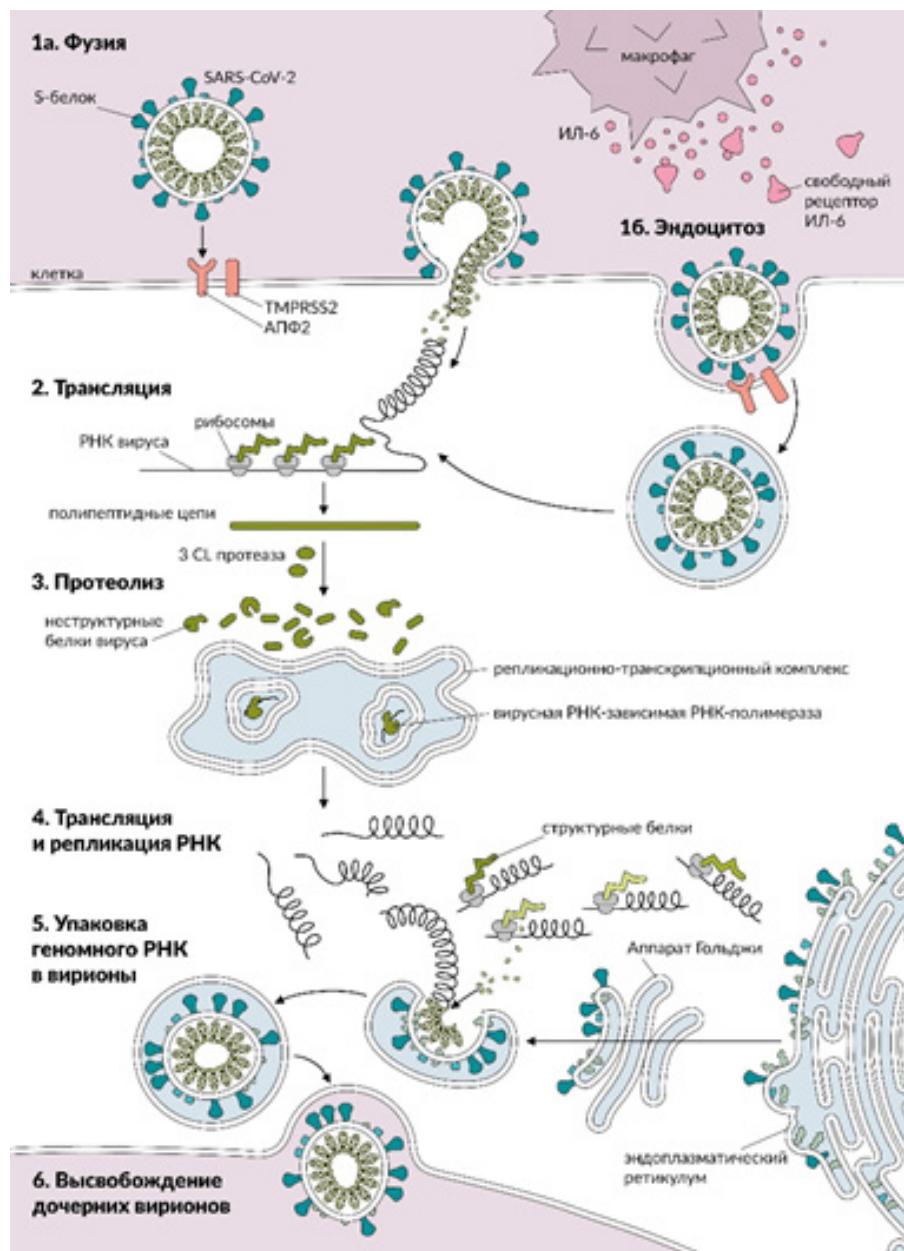


Рис. 2. Схема жизненного цикла SARS-CoV-2 (АФ2 - ангиотензинпревращающий фермент 2, ИЛ6 – интерлейкин 6, 3CL – протеаза, TMPRSS2 – трансмембранный сериновая протеаза 2-го типа, S-гликопротеин – белок «шип» SARS-CoV-2). https://empendium.com/ru/image/B33.033_2145

щей кислород) и у 5% - очень тяжелой, критической (требующей искусственной вентиляции легких) [64].

Во время заболевания наиболее иммуногенными и широко экспрессируемыми белками вируса в организме являлись белки S и N. Организм инфицированных вирусом SARS-CoV-2 на 4-14-й день болезни индуцирует антитела IgG. В исследованиях, проведенных в Китае, у большинства пациентов развивались: лимфопения (75,4%) [93], нейтрофилия (34,5%) [46], тромбозитопения (36,2%) [20], отмечались высокое отношение нейтрофилов к

лимфоцитам (75,8%) [61], высокий индекс системного иммунного воспаления (89,2%) [69], повышенный уровень С-реактивного белка (91,9%) [93], увеличение уровня лактатдегидрогеназы (93,2%) и D-димера (46,4%) [20]. Высокие уровни IL-6 (от 24,6 до 8,4 пг/мл) и IL-8 (от 13,1 до 7,8 пг/мл) наблюдались у всех выявленных пациентов с тяжелой и легкой формами заболевания [42]. Одним из главных диагностических признаков новой коронавирусной инфекции являлась развивающаяся пневмония с характерными изменениями на компьютерной томографии

трудной клетки, уплотнения по типу «матового стекла».

У пациентов с тяжелым течением заболевания отмечалась высокая экспрессия воспалительных цитокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α и TNF α), что получило название «синдром высвобождения цитокинов», или «цитокиновый шторм» [42].

С каждым днем исследователи все больше узнают о вирусе SARS-CoV-2, эпидемиологии коронавирусной инфекции и ее патогенезе. Постоянно ведется поиск лекарственных средств для профилактики и лечения данной патологии. Однако на сегодняшний день не существует какого-либо специального противовирусного препарата от SARS-CoV-2. Хотя недавние исследования выявили много слабых мест в жизненном цикле вируса для создания эффективных лекарственных средств направленного действия [40, 47, 65, 87].

Некоторыми авторами сделано предположение, что лекарством может быть вещество способное не дать вирусу вступить во взаимодействие с белком рецептором. Так, в некоторых статьях упоминаются специальные вещества способные препятствовать взаимодействию рецептора ACE2 и S-гликопротеина белка вируса, что может способствовать профилактике коронавирусной инфекции.

Однако лекарство должно защищать не только от текущей вспышки, но и от других инфекций, вызванных новыми разновидностями коронавирусов, которые могут появиться в любой момент. Для лечения коронавирусной инфекции лучшими лекарственными препаратами могут стать вещества, направленные на блокирование функций белков вирусов, которые необходимы им для осуществления жизненного цикла, фактически не меняющиеся в ходе эволюции вируса (консервативные белки). Одними из таких белков являются протеазы вируса SARS-CoV-2: 3CLpro [70, 86, 31] и PLpro [47], а также РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), представляющая собой оптимальную мишень, благодаря своей решающей роли в синтезе РНК, отсутствию гомолога хомячина и стабильности структуры [65].

В данной работе мы постараемся рассмотреть накопленный научный опыт многих исследователей, занимающихся поиском метаболитов растительного происхождения, обладающих потенциальным действием против SARS-CoV-2. В отличие от синтетических препаратов, растительные проти-

вовирусные средства не требуют трудоемкого фармацевтического синтеза и являются более доступными. В современной научной литературе имеется большое количество исследований, посвященных изучению противовирусных свойств различных растительных метаболитов. Основные действующие компоненты противовирусных средств растительного происхождения представлены следующими группами соединений: лектины, алкалоиды, терпеноиды и фенольные вещества.

Лектины (гликопротеины) обладают способностью связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агглютинацию. Они широко распространены среди высших растений [77]. Агглютинин *Urtica dioica* (AUD) представляет собой небольшой мономерный растительный лектин размером 8,7 кДа, который обладает специфичностью к N-ацетилглюкозамину и способен ингибиовать репликацию вирусов. Имеются данные о том, что AUD ингибирует инфекции SARS-CoV и SARS-CoV-2 путем связывания с олигосахаридами вирусной оболочки, таким образом препятствуют взаимодействию S-гликопротеин вирусов с рецептором ACE2 [37, 66]. Данные исследования доказывают то, что растительные лектины могут быть перспективными соединениями для разработки противовирусных средств.

Более 200 экстрактов китайских лекарственных растений были проверены на противовирусную активность к SARS-CoV. Самым мощным противовирусным эффектом обладал экстракт растения *Lycoris radiata*. Для идентификации активного компонента экстракт *L. radiata* подвергали дальнейшему фракционированию, очистке и анализу. Активным веществом в данном экстракте оказался ликорин. Ликорин представляет собой алкалоид группы индофенантридина, который синтезируется в растениях из семейства *Amaryllidaceae*. Противовирусная эффективность ликорина была довольно высокой (EC50 15,7 ± 1,2 нМ), с индексом селективности более 900 [43]. Хотя авторы не упомянули о том, что ликорин может вызывать токсические эффекты при низких дозах (около 1 мг / кг) у собак [36]. В недавних исследованиях было показано, что ликорин способен эффективно ингибировать вирус SARS-CoV-2. По мнению авторов, ликорин может быть подходящим веществом для лечения SARS-CoV-2, если терапевтический уровень противовирусной активности может

быть достигнут без превышения токсических концентраций в плазме [49, 94]. Что касается точного противовирусного механизма действия ликорина, он остается неясным. Но Zhang с соавт. предположили, что механизм действия ликорина против SARS-CoV-2, вероятно, связан с модулирующим действием на молекулярные механизмы хозяина, а не вируса [94].

Nigella sativa L. часто рекомендуется в зарубежных странах для профилактики SARS-CoV-2. Методом молекулярного моделирования установлено, что нигеллидин, основной алкалоид *Nigella sativa*, способен ингибировать SARS-CoV-2, воздействуя на основную протеазу Mpro. При этом данное соединение демонстрировало такие же показатели по сравнению с контрольными лекарственными средствами в клинических испытаниях [9]. Проведенные исследования подтверждают, что алкалоиды являются кандидатами на разработку новых лекарственных средств против SARS-CoV-2.

Интересные результаты показали против SARS-CoV-2 метаболиты терпеновой природы из *Nigella sativa*. Эффективность использования тимохина из *Nigella sativa* как ингибитора протеаз вируса SARS-CoV-2 подтверждена методом молекулярного докинга [32, 57]. С применением данного метода также доказано, что три терпеноида (урсоловая кислота, карвакрол и олеаноловая кислота) могут служить потенциальными ингибиторами в регуляции функции протеина M pro SARS-CoV-2 [38].

Андрографолид – это лабдановый дитерпеноид, основной активный компонент, выделенный из экстракта травы *Andrographis paniculata*, обладает широким спектром биологической активности, включая регуляцию иммунитета, противовирусное, антибактериальное, антипаразитарное, противоопухолевое и антигипергликемическое действие [35]. Различные исследования показали, что андрографолид обладает широким спектром противовирусных свойств, которые подавляют различные вирусные инфекции, включая вирус гриппа A (IAV) [18], вирус иммунодефицита человека [76], вирус Чикунгунья CHIKV [84], вирус денге (DENV) [60] и энтеровирус D68 (EV-D68) [80]. Андрографолид хорошо связывается с ключевыми белками SARS-CoV-2, включая белок S-гликопротеина, ACE2, 3CLpro, RdRp и PLpro, что указывает на потенциальную эффективность против новой коронавирусной инфекции [19].

Одним из групп соединений, которые демонстрируют противовирусную активность в ряде исследований, являются фенольные соединения. Ключевыми фенольными соединениями, которые считаются перспективными для лечения коронавируса у людей, являются флавоноиды. Cho и соавт. [14] показали, что флавоноиды томентин А, томентин В, томентин С, томентин D, томентин Е, выделенные из растения *Paulownia tomentosa*, обладают противовирусной активностью к SARS-CoV. Авторами установлено, что все перечисленные вещества эффективно ингибируют протеазу вируса SARS-CoV PLpro благодаря наличию 3,4-дигидро-2Н-пиранового фрагмента.

Lin и соавт. [44] продемонстрировали значительное ингибирующее действие на протеазу 3CLpro вируса SARS-CoV растительных метаболитов (флаванон гесперетин и О-тиогликозид синигрин), полученных из экстракта корня *Isatis indigotica*. Нужно отметить, что синигрин и гесперетин являются значительно менее цитотоксичными для клеток.

Многими исследователями было показано, что флавон-лютеолин обладает широкими противовирусными свойствами. Лютеолин специфически связывается с S-гликопротеином вируса SARS-CoV-2 и ингибирует проникновение вируса в клетку-хозяина [91,51]. Кроме того, лютеолин ингибирует сериновые протеазы, включая 3CLpro протеазу [73]. Лютеолин обладает противовоспалительными свойствами, благодаря способности подавлять тучные клетки, которые являются основным источником цитокинов в легких [72].

Достаточно перспективным флавонолом в качестве лекарственного средства может оказаться мирицетин, поскольку имеются доказательства того, что мирицетин прочно связывается с активным сайтом комплекса репликации/транскрипции RdRp вируса SARS-CoV-2 [67] и является ингибитором геликазы вируса SARS-CoV [49].

Большое количество исследований с использованием методов молекулярного моделирования показали, что известный флавонол кверцетин является достаточно мощным ингибитором протеазы 3CLpro вируса SARS-CoV-2 [7]. Причем остаток Glu189 играет ключевую роль в стабилизации связывания. Так, мутация в виде замены Glu189 на Ala не снижала ферментативную активность протеазы вируса 3CLpro, но снижала в 2 раза ингибирующую способность кверцетина [12]. Кверцетин и его производные были предложены в качестве возможных ингибиторов геликазы, поскольку показали хорошие результаты с помощью метода FRET - ферстеровского резонансного переноса энергии [39]. Кроме того, кверцетин показал способность блокировать проникновение SARS-CoV в клетку-хозяина [90].

Антрахиноны являются наиболее многочисленной группой природных хинонов и широко представлены в растениях семейств *Rubiaceae*, *Rhamnaceae*, *Fabaceae*. Эмодин, производное антрахинона, полученный из родов растений *Rheum* и *Polygonum*, показал свою эффективность в ингибировании взаимодействия белка S-гликопротеина вирусов (SARS-CoV, SARS-CoV-2) и ACE2 [25, 30]. Кроме того, доказана способность эмодина ингибировать 11β-гидроксистероиддегидрогеназу – фермент человека, катализирующий преобразование кортизола в кортизон и обратно, тем самым регулируя силу воздействия глюкокортикоидов на стероидные рецепторы [63]. Перспективным веществом в лечении тяжелых форм вирусной инфекции SARS-CoV-2 является реин, представитель группы эмодинов. Доказано ингибирующее действие реина на взаимодействие вирусного S-гликопротеина SARS-CoV и ACE2. Кроме того, показано, что это соединение ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α, NF-κB и NALP3 [16].

Этанольный экстракт семян *Psoralea corylifolia* показал высокую активность в отношении ингибирования фермента PLpro вируса SARS-CoV. В результате исследования этанольного экстракта были выделены шесть соединений, ингибирующих PLpro. Дальнейшие исследования показали, что два фенольных соединения, производное халкона - изобавахалкон и кумарин псоралидин, продемонстрировали наибольшую противовирусную активность, поскольку оба оказались смешанными, обратимыми ингибиторами PLpro по механизму типа I (т.е. преимущественно связываются со свободным ферментом, а не с комплексом субстрат-фермент) [33].

Имеются немногочисленные данные о том, что кумарин лептодактилон из *Boenninghausenia sessilicarpa* оказывает сильное защитное действие на инфицированные вирусом SARS-CoV клетки, при этом механизм действия вещества не ясен [88]. Фенольные соединения (флавоноиды, халконы, антрахиноны, кумарины) могут быть использованы в качестве перспективного лекарственного средства против инфекции SARS-CoV-2.

Исходя из литературных источников известно, что растительные средства традиционной китайской медицины лучше оказывают терапевтическое действие на ранней стадии заболевания SARS-CoV-2 [45], в то время как применение обычных противовирусных препаратов (осельтамивир, арбидол и лопинавир/ритонавир) было неэффективным [10].

Лекарственные средства природного происхождения, особенно экстракты из определенных органов и частей растений и их индивидуальные соединения, широко применяются при лечении различных заболеваний. Обзор научной литературы показал высокий противовирусный потенциал лекарственных растений и их компонентов. Благодаря безопасному комплексному подходу, они действуют на определенные мишени вируса SARS-CoV-2 (белок S, 3CLpro и PLpro) и укрепляют иммунную систему, следовательно, могут стать интересной альтернативой к противовирусной медикаментозной терапии.

Растительность Якутии характеризуется многообразием видов растений, используемых в официальной и народной медицине [2]. Флора республики включает около 2000 видов высших сосудистых растений, из которых более 230 видов являются лекарственными (157 родов и 55 семейств) [1]. Совмещение в одном регионе различных абиотических факторов отразилось не только на разнообразии растительности Якутии, но и на химическом составе местных растений. Особенности климата, светового режима, доминирование криолитозоны способствуют активному накоплению биологически активных соединений в растениях за короткий срок. Уникальный качественный и количественный состав местных растений дает перспективу для поиска новых и эффективных вторичных метаболитов с ценными фармакологическими активностями, включая противовирусное действие.

Флора Якутии богата растениями, которые накапливают лектины и произрастают на территории региона повсеместно (*Allium* sp., *Taraxacum* sp., *Plantago* sp., *Trifolium pratense*, *Elytrigia repens* и др.). Сыре местных растений может стать источником лектинов для создания новых противовирусных средств [5].

Наши исследования показали, что

наиболее часто применяемыми растениями Якутии в качестве лекарственного средства являются виды из семейств *Asteraceae*, *Rosaceae* и *Lamiaceae*. Нами проведен качественный анализ на содержание биологически активных соединений в лекарственных растениях Якутии. В результате скрининга 155 растений из 35 семейств установлено, что больше всего лекарственные растения накапливают фенольные и терпеновые соединения. Двенадцать видов рода *Artemisia* были охарактеризованы как концентраторы флавоноидов, а именно производных лютеолина и кверцетина, с количественным содержанием от 2,46 мг/г (*A. desertorum*) до 202,67 мг/г (*A. palustris*). Дикорастущие растения из семейства *Lamiaceae* (*Thymus* sp., *Dracocephalum* sp., *Leonurus* sp., *Scutellaria* sp., *Phlomoides tuberosa* и др.), *Rosaceae* (*Geum* sp., *Potentilla* sp., *Rubus* sp., *Cotoneaster lucidus*, *Chamaehodos erecta* и др.) и *Asteraceae* (*Artemisia* sp., *Gnaphalium* и др.) являются концентраторами фенольных соединений различных структурных типов и могут быть перспективным растительным сырьем для разработки лекарственных средств, в том числе и противовирусных средств.

Работы А.А. Макарова и В.П. Самирина свидетельствуют о высокой алкалоидности местной флоры. Всего исследовано 302 вида растений, из которых алкалоиды в том или ином количестве найдены в 139 видах. Наибольшее количество алкалоидов накапливается в следующих родах: *Vernatrum*, *Aconitum*, *Delphinium*, *Corydalis*, *Thermopsis* и др. [2-4]. Высокое количественное содержание алкалоидов в местных растениях дает возможность использовать их в качестве перспективного профилактического средства против инфекции SARS-CoV-2.

Таким образом, биологически активные соединения (фенольные соединения, терпеноиды, алкалоиды и лектины) имеют потенциальную активность против SARS-CoV-2 и являются перспективными компонентами новых противовирусных средств растительного происхождения. Уникальные растения Якутии с высоким количественным содержанием вышеперечисленных соединений могут стать источником для создания противовирусных средств, в том числе как возможные средства профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

Статья написана при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-09-00361.

Литература

1. Кузнецова Л.В. Конспект флоры Якутии: Сосудистые растения / Л.В. Кузнецова, В.И. Захарова - Новосибирск: Наука. - 2012. - 272 с.
2. Kuznetsova L.V. Abstract of the flora of Yakutia: Vascular plants / L.V. Kuznetsov, V.I. Zakhارова - Novosibirsk: Science, 2012. - 272 p.
3. Makarov A.A. Лекарственные растения Якутии и перспективы их освоения / А.А. Макаров. - Новосибирск: Publishing house of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. - 2002. - С. 264.
4. Makarov A.A. Medicinal plants of Yakutia and prospects for their development. / A.A. Makarov. - Novosibirsk: Publishing house of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. - 2002. - P. 264.
5. Makarov A.A. Биологически активные вещества в растениях Якутии / А.А. Макаров. - Якутск: ЯНЦ СО АН СССР, 1989. - С. 156.
6. Makarov A.A. Biologically active substances in plants of Yakutia / A.A. Makarov. - Yakutsk: YANTSSO AN USSR. - 1989. - P. 156.
7. Makarov A.A. Methods of search and study of medicinal plants / A.A. Makarov. - Yakutsk: Yakut. book publishing house, 1981. - P. 66.
8. Pavlovskaya N.E. Функциональная роль лектинов растений как предпосылка для применения в биотехнологии / Н.Е. Павловская, И.Н. Гагарина //Химия растительного сырья. -2017. - №1. - С. 21-35
9. Pavlovskaya N.E. The functional role of plant lectins as a prerequisite for use in biotechnology / N.E. Pavlovskaya, I.N. Gagarin // Chemistry of vegetable raw materials. -2017. - № 1. - P. 21-35.
10. Самарин В.П. О суммарном содержании алкалоидов в некоторых растениях Якутии. Проблемы современной ботаники / В.П. Самарин. - М.: Наука, 1965. - Т.2. - С. 200-205
11. Samarin V.P. On the total content of alkaloids in some plants of Yakutia. Problems of modern botany / V.P. Samarin. - M.: Science, 1965. - V.2. - P. 200-205.
12. Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening [published online ahead of print, 2020 Jul 31]. Int J Biol Macromol. 2020;S0141-8130(20)33997-0. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.235
13. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res. 2020;116(6):1097-1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078
14. Cho JK, Curtis-Long MJ, Lee KH, et al. Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*. Bioorg Med Chem. 2013;21(11):3051-3057. doi:10.1016/j.bmc.2013.03.027
15. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. Adv Virus Res. 2005;64:165-230. doi:10.1016/S0065-3527(05)64006-7
16. de Oliveira PG, Termini L, Durigon EL, Lepique AP, Sposito AC, Boccardo E. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. Med Hypotheses. 2020;144:109920. doi:10.1016/j.mehy.2020.109920
17. de Wit E, van Doremale N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
18. Ding Y, Chen L, Wu W, Yang J, Yang Z, Liu S. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF-κB and JAK-STAT signaling pathway. Microbes Infect. 2017;19(12):605-615. doi:10.1016/j.micinf.2017.08.009
19. Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach [published online ahead of print, 2020 May 5]. J Biomol Struct Dyn. 2020;1-7. doi:10.1080/07391102.2020.1760136
20. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol. 2020; 127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
21. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat. Microbiol. 02.03.2020. DOI:10.1038/s41564-020-0695-z.
22. Gupta PC, Kumar MP, Ram J. COVID-19 pandemic from an ophthalmology point of view. Indian J Med Res. 2020;151(5):411-418. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1369_20
23. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121(1):190-193. doi:10.3181/00379727-121-30734
24. Hilgenfeld R, Anand K, Mesters JR, et al. Structure and dynamics of SARS coronavirus main proteinase (Mpro). Adv Exp Med Biol. 2006;581:585-591. doi:10.1007/978-0-387-33012-9_106
25. Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. Antiviral Res. 2007;74(2):92-101. doi:10.1016/j.antiviral.2006.04.014
26. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. Mol Cell. 2020;78(4):779-784. e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022
27. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schröder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020. pii: S0092-8674(20)30229-4. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052.

28. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhouit B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(22):7988-7993. doi:10.1073/pnas.0409465102
29. Iftikhar H, Ali HN, Farooq S, Naveed H, Shahzad-Ul-Hussan S. Identification of potential inhibitors of three key enzymes of SARS-CoV2 using computational approach. *Comput Biol Med.* 2020;122:103848. doi:10.1016/j.compbiomed.2020.103848
30. Jahan I, Onay A. Potentials of plant-based substance to inhibit and probable cure for the COVID-19. *Turk J Biol.* 2020;44(3):228-241. Published 2020 Jun 21. doi:10.3906/biy-2005-114
31. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020;10.1038/s41586-020-2223-y. doi:10.1038/s41586-020-2223-y
32. Kadil Y, Mouhcine M, Filali H. In Silico Investigation of the SARS CoV2 Protease with Thymoquinone Major Constituent of Nigella Sativa. *Curr Drug Discov Technol.* 2020;10.2174/1570163817666200712164406. doi:10.2174/1570163817666200712164406
33. Kim DW, Seo KH, Curtis-Long MJ, et al. Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of Psoralea corylifolia. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2014;29(1):59-63. doi:10.3109/14756366.2012.753591
34. King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J. Order — Nidovirales. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* 2012. 784–794. DOI:10.1016/B978-0-12-384684-6.00066-5.
35. Kishore V, Yarla NS, Bishayee A, et al. Multi-targeting Andrographolide and its Natural Analogs as Potential Therapeutic Agents. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(8):845-857. doi:10.2174/1568026616666160927150452
- Полный вариант списка литературы находится в редакции.

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.26

УДК 618.3-06

А.А. Воробьев, М.С. Селихова, М.С. Яковенко

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СИМФИЗИОПАТИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Представлен обзор литературы по проблеме симфизиопатии у беременных женщин. Анализ данных выявил, что наличие боли в области симфиза не является критерием диагноза и показанием к кесареву сечению, а для верификации диагноза наиболее надежным методом является ультразвуковое исследование, подтверждающее наличие отека и диастаза симфиза.

Ключевые слова: симфизит, симфизиопатия, боль, диастаз лона, недостаточность кальция и магния, тактика ведения беременности.

A review of the literature on the problem of symphysiopathy in pregnant women is presented. Analysis of the data revealed that the presence of pain in the symphysis area is not a diagnostic criterion and an indication for caesarean section and for verification of the diagnosis, the most reliable method is ultrasound, confirming the presence of edema and diastasis of the symphysis.

Keywords: symphysitis, symphysiopathy, pain, pubis symphysis diastasis, calcium and magnesium deficiency, pregnancy management tactics.

Долгое время симптомокомплекс, включающий боль и диастаз лонных костей, рассматривался как воспалительный процесс в области лонного симфиза – симфизит. Предположения о воспалительном генезе этого осложнения беременности не выдержали проверки временем, поэтому термин «симфизит», до сих пор самый распространенный в России, устарел. Тем не менее боли в области симфиза являются наиболее частым и определяющим данную проблему признаком (хотя и не единственным), поэтому «симфизиопатия» представляется наиболее целесообразным из существующих сегодня терминов [10].

Современная литература, посвященная симфизиопатии, ограничена описанием отдельных наблюдений и небольших серий случаев. Доказательные исследования с хорошим дизайном и большим количеством наблюдений практически отсутствуют. Наименее изученными являются данные о биомеханических причинах

симфизиопатии, изменениях лабораторных показателей, методах диагностики и прогнозировании данного заболевания.

С целью обобщения и систематизации опубликованной в научной литературе информации, посвященной современным взглядам на эпидемиологию, этиологию, патогенез и диагностику симфизиопатии во время беременности и родов, выполнен поиск публикаций в базах данных PubMed, PubMed central, Google Scholar и elibrary по ключевым словам: pubic symphysis diastasis, symphysis pubis separation, symphysis rupture, peripartum pubic symphysis diastasis, peripartum complications pubic symphysis, pregnancy pubic symphysis complications, delivery symphysis pubis separation, disjunction pubienne, а также по их русским аналогам.

Выборка в основном ограничивалась литературой, опубликованной за последние 5 лет. Материалы, опубликованные ранее 2015 г., включались в настоящий обзор, если они содержали принципиально важные данные, не отраженные в более новых публикациях.

Данные о распространенности симфизиопатии крайне противоречивы и составляют от 0,03 до 2,8% [3,4,13,14]. Такой разброс объясняется различиями в определении симфизиопатии,

когда дисфункция лонного сочленения без расхождения и дисфункция с его наличием не дифференцируются. Основным проявлением симфизита является локальная боль. Следует отметить, что согласно данным клинического протокола «Нормальная беременность» МЗ РФ (2019г.), при нормально протекающей беременности боли в лобке наблюдаются в 0,03-3% случаев[12].

Однако по данным Jain S. и соавт. [31], боли в области симфиза выявляются у 22-37,5% беременных, а у 5% они носят выраженный характер. При этом диастаз в области лона возникает далеко не во всех случаях. По данным ряда исследователей, частота диагностированной симфизиопатии может зависеть от клинической настороженности лечащих врачей, повышаясь при пристальном внимании к проблеме, и, наоборот, понижаясь, если боль и диастаз симфиза после родов воспринимаются как преходящий послеродовый признак [4, 5].

Увеличение межлонного расстояния при беременности является физиологическим.

По данным Н. Cicek с соавт. [21], межлонное расстояние может увеличиваться до 7-8 мм, не вызывая симптоматики, при этом средний размер увеличения составляет 4,8 мм. По дан-