

INTERNATIONAL JOURNAL OF

Antimicrobial Agents

Antibacterial Therapy
Antiviral Therapy
Antiparasitic Therapy
Antifungal Therapy
Immunotherapy



Фармакологические перспективы: глицирризин может являться эффективным средством для лечения COVID-19

Pan Luo, Dong Liu, Juan Li

РЕЗЮМЕ

Заболевание, вызванное коронавирусом COVID-19, обусловлено ранее неизвестным патогеном, связанным с синдромом острой дыхательной недостаточности (SARS-CoV-2), на данный момент признано глобальной пандемией. Против этого вируса не существует вакцины или специфического лечения. Необходимо срочно разрабатывать новые терапевтические протоколы при COVID-19. Глицирризин является тритерпеновым сапонином с разнообразным терапевтическим действием и фармакологическими эффектами. В данной статье обсуждается терапевтический потенциал глицирризина при лечении COVID-19 с точки зрения его фармакологического действия, включая его способность соединять ангиотензин-преобразующий фермент II (ACE2), понижать про-воспалительные цитокины, угнетать накопление внутриклеточных активных форм кислорода (ROS), тромбин, чрезмерную выработку экссудата в воздушных путях и индуцировать эндогенный интерферон.

© 2020 Elsevier B.V. and International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

В декабре 2019 произошла вспышка пневмонии, вызванная ранее неизвестным патогеном. Патоген, новый штамм вещества, которыми можно было лечить коронавируса, обозначаемый как SARS-CoV-2, распространился по всему миру в течение нескольких недель. ВОЗ на данный момент заявляет о более чем 1,8 миллионах подтвержденных случаев в мире, включая более чем 100 000 смертей от коронавирусной инфекции. Против нового вируса не существует специфического лечения. Таким образом необходимо срочно разработать эффективные средства лечения против данного заболевания.

SARS-CoV-2 унаследовал 79,5% генетической последовательности SARS-CoV, имея один и тот же рецептор проникновения в клетку, ангиотензин-преобразующий фермент II (ACE2) [1]. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, имеет много общих клинических характеристик с инфекцией, вызванной SARS-CoV [2]. Рассматривая данные общие характеристики, мы можем получить некоторые подсказки из исследований и клинического опыта работы с SARS-CoV для разработки лечения SARSCoV-2-вызванной пневмонии (COVID-19). Исследования SARS-CoV определили разнообразные

фармакологические функции, которыми можно было лечить SARS-CoV инфекцию. Глицирризин является тритерпеновым сапонином, обладающим разнообразными биологическими функциями и фармакологическим действием, являясь одним из наиболее вероятных лекарств против COVID 19, так как он был активным против SARSCoV in vitro [3]. Более того, путем преобразования глицирризина можно создать новые анти-SARS-CoV лекарства с повышенной активностью [4]. Рассматривая опыт и уроки борьбы с SARS, глицирризин является многообещающим лекарством и заслуживает дальнейшего исследования. Было показано, что глицирризин препятствует абсорбции и проникновению вируса, и он был наиболее эффективным при введении во время и после периода абсорбции вируса [5]. Также существуют значимые свидетельства того, что глицирризин может препятствовать репликации и/или цитопатогенному действию многих респираторных вирусов [3, 6]. В данной статье обсуждается терапевтический потенциал глицирризина при лечении COVID-19 с точки зрения его фармакологического действия. Недавние

исследования показали сильное взаимодействие SARS-CoV-2 с человеческим ACE2 [7, 8]. Результаты Letko et al показали, что SARS-CoV-2 рецептор-связывающий домен может входить в клетки, экспрессирующие ACE2 клетки человека, и никакие другие, что далее подтвердило, что ACE2 человека является рецептором для недавно возникшего SARS-CoV-2 [9]. Так как рецепторы клеток хозяина являются решающим барьером для попадания вируса, акцент на ACE2 — это многообещающая стратегия для предупреждения инфицирования SARS-CoV-2, и, что более важно, препятствия распространению вируса из инфицированных клеток и его присоединению и проникновению к новым клеткам-мишеням, что в целом останавливает позднее усугубление заболевания. В последнее время было показано, что глицирризин способен соединяться с ACE2 [10]. Хотя данное исследование было проведено с помощью компьютерного моделирования используя молекулярный докинг, и *in vitro* демонстрация взаимодействия еще не подтверждена, но глицирризин можно рассматривать как потенциальное лекарство при COVID-19, так как он имеет антивирусное действие против SARS-CoV (ACE2 также является функциональным рецептором для SARS-CoV [11]).

Цитокиновый шторм медируется чрезмерной выработкой провоспалительных цитокинов, включая интерфероны (IFNs), фактор некроза опухоли (TNFs), интерлейкины (ILs), и хемокины; причем он может обострять патологические разрушения в клетках хозяина [12]. Цитокиновый шторм наблюдается у большого количества критически больных пациентов с COVID-19 и ассоциируется с тяжестью заболевания [13]. У некоторых пациентов с цитокиновым штормом быстро развился синдром острой дыхательной недостаточности и септический шок, за чем последовала полиорганная недостаточность [14]. Т. о., раннее выявление и своевременное вмешательство у пациентов с цитокиновым штормом является важным. Во время вспышки SARS в 2003 глюкокортикоиды широко

использовались у пациентов с цитокиновым штормом. Кортикостероиды проявляют противовоспалительное действие и показаны при лечении дыхательной недостаточности, вызванной цитокиновым штормом. Однако, они также проявляют иммуносупрессорное действие и ограничивают механизм элиминации вируса иммунной системой [5]. Длительное использование больших доз глюкокортикоидов ограничено вследствие глюкокортикоид-вызванного остеонекроза головки бедренной кости. Таким образом, непонятно, следует ли использовать кортикостероиды при лечении COVID-19. Глицирризин обладает цитокин-модулирующим действием, он не является иммуносупрессантом наподобие глюкокортикоидов, и может даже усиливать иммунную реакцию [15]. Ожидается, что глицирризин можно использовать на ранних стадиях болезни с длительным курсом терапии и меньшим количеством побочных эффектов. Данный подход является многообещающим для предупреждения или облегчения эпизодов резких цитокиновых штормов у пациентов с COVID-19.

Так как активные формы кислорода (ROS) играют важную роль в развитии воспалительной реакции, антиоксиданты могут также быть эффективными при лечении цитокинового шторма, вызванного инфекцией [12]. Глицирризин подавляет накопление внутриклеточных ROS, вызванных вирусной инфекцией [6,16]. Подавление формирования ROS глицирризином может также уменьшить активацию ядерного фактора каппа бета (NFkB), c-Jun N-терминальной киназы (JNK), p38, и редокс-сенситивного сигнального каскада, которые имеют отношение к репликации вируса [6], что в целом подавит репликацию вируса. Кроме того, воспалительная реакция или цитокиновый шторм, вызванные SARS-CoV-2, могут привести к активации коагуляции и комплемент каскада [2], что вызовет полиорганную недостаточность. Данные показали, что глицирризин является выборочным ингибитором тромбина [17, 18]. Данные результаты показывают, что глицирризин имеет терапевтические

преимущества при лечении COVID-19 вследствие множественных механизмов. Исследования COVID-19 показали диффузные альвеолярные разрушения с клеточным фибромукоидным экссудатом [19]. В общем, гипоксия наблюдается, когда поражены функционирующие альвеолы и воздухоносные пути одновременно заблокированы слизью. Так, подавление гиперпродукции экссудата в воздушных путях – это эффективный подход к предупреждению тяжелой гипоксии. Глицирризин также имеет подавляющее действие на гиперпроизводство слизи в воздушных путях путем ингибирования транскрипции гена MUC5AC [20]. Тем не менее, глицирризин может облегчать гипоксию и улучшать клинические симптомы у пациентов с COVID-19. Более того, глицирризин индуцирует эндогенный интерферон [21]. Интерферон рекомендован всеми 7 изданиями *Diagnosis and Treatment of Pneumonia Infected by Novel Coronavirus (Диагноз и лечение пневмонии, инфицированной новым штаммом коронавируса)*, изданными Национальной

Комиссией Здравоохранения Китая, вероятно вследствие его эффективности в клинической практике при COVID-19 и его предыдущей эффективности при лечении средневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV [22]. Так как интерферон является противовирусным средством широкого спектра действия, он будет ограничивать распространение вируса, подавляя репликацию и DNA, и RNA вирусов на разных стадиях их репликационных циклов, активируя популяции иммунных клеток против вирусных инфекций [23]. Соответственно, глицирризин может также играть непрямую роль в лечении COVID-19. При отсутствии таргетированной вакцины или патоген-специфического противовирусного средства, многие препараты с противовирусным действием рассматриваются для лечения COVID-19. Вызванный лекарствами цирроз печени является серьезной проблемой. Глицирризин с его гепатопротекторными свойствами может также использоваться при лечении COVID-19 и с этой функцией.

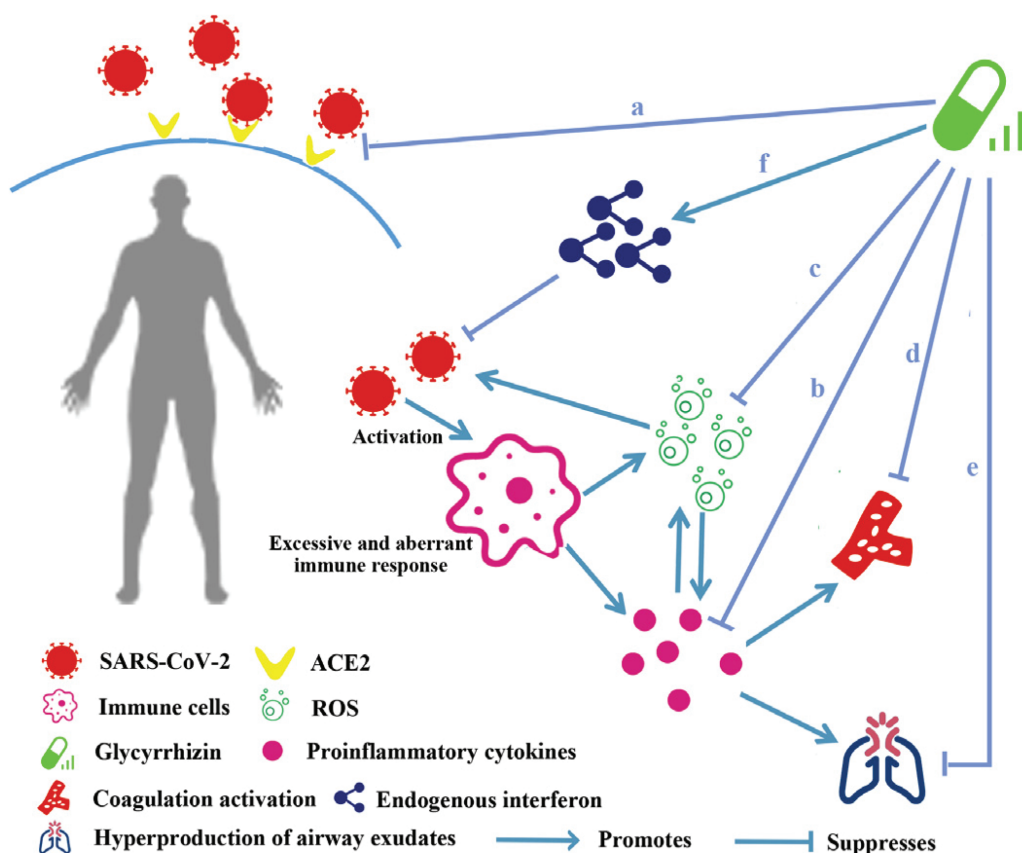


Рис. 1. SARS-CoV-2 вторгается в альвеолярные эпителиальные клетки человека через рецептор ACE2 и вызывает усиленные аберрантные иммунные реакции. Усиленная иммунная реакция приводит к чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, которые могут привести к функциональному расстройству и даже смерти.

Усиленное воспаление может также активировать коагуляцию и вызывать выброс экссудата воздушных путей, приводя к полиорганной недостаточности и гипоксии у пациентов с COVID-19. Глицирризин может обладать терапевтическим эффектом относительно COVID-19 вследствие его множественных механизмов: а) связывая ACE2, чтобы предотвратить инфицирование SARS-CoV-2 б) Подавляя провоспалительные цитокины с) Подавляя накопление внутриклеточного активного кислорода ROS. d) Ингибируя тромбин. e) Ингибируя гипервыработку экссудата в воздушных путях f) Индуцируя эндогенный интерферон против SARS-CoV-2.

На данный момент не существует специфического лечения для последней

вирусной инфекции. Необходимо идентифицировать новые и эффективные методы лечения, что поможет пациентам. Хотя в мире проводятся многочисленные клинические исследования лекарств против COVID-19, еще ни один препарат не был признан эффективным. Глицирризин ценится за его разнообразные фармакологические эффекты, этот препарат многообещающий в лечении COVID-19 (Рис. 1). Некоторые производные глицирризина с более высокой противовирусной активностью, чем у глицирризина [4] также могут являться хорошими вариантами решения проблемы. Однако следует рассматривать некоторые важные факторы. Следует уделить внимание побочным эффектам глицирризина, особенно у пожилых пациентов с заболеваниями сердца и гипертонией. Кроме того, биологическое действие глицирризина проверено на данных *in vitro* и экспериментах на животных, что может не соответствовать клинической эффективности при использовании препарата на людях. Точный терапевтический эффект, оптимальная дозировка и курс лечения должны быть изучены более детально.

REFERENCES

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–3.
- [2] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* Feb 2020;7:e201585 .
- [3] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361:2045–6.

- [4] Hoever G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Tolstikov GA, Doerr HW, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. *J Med Chem* 2005; 48:1256–9.
- [5] Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. Current concepts in SARS treatment. *J Infect Chemother* 2004; 10:1–7.
- [6] Michaelis M, Geiler J, Naczek P, Sithisarn P, Leutz A, Doerr HW, et al. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression. *PLoS One* 2011;6:e19705 .

- [7] Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):457–60.
- [8] Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;94(7) e00127–20.
- [9] Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv preprint* 2020.
- [10] Chen H, Du Q. Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection. *Preprints* 2020 2020010358.
- [11] Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:2738–43.
- [12] Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol* 2016; 13:3–10.
- [13] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506.
- [14] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507–13.
- [15] Xu X, Gong L, Wang B, Wu Y, Wang Y, Mei X, et al. Glycyrrhizin attenuates *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium infection: new insights into its protective mechanism. *Front Immunol* 2018; 9:2321.
- [16] Tong T, Hu H, Zhou J, Deng S, Zhang X, Tang W, et al. Glycyrrhizic-acid-based carbon dots with high antiviral activity by multisite inhibition mechanisms. *Small* 2020; 16(13):e1906206.
- [17] Francischetti IM, Monteiro RQ, Guimaraes JA. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235:259–63.
- [18] Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B, Monteiro RQ, Guimaraes JA, Zingali RB. Antithrombotic effect of glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. *Thromb Res* 2003; 112:93–8.
- [19] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4):420–2.
- [20] Nishimoto Y, Hisatsune A, Katsuki H, Miyata T, Yokomizo K, Isohama Y. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression in vivo and in vitro. *J Pharmacol Sci* 2010; 113:76–83.
- [21] Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in mice. *Microbiol Immunol* 1982; 26:535–9.
- [22] Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:1090–5.
- [23] Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders. *Semin Immunol* 2019; 43:101300.

Більше 20 РОКІВ довіри спеціалістів

epigen®



1
ПРОТИ-
вірусна
дія

2
ПРОТИ-
запальна
дія

3
ІМУНО-
модулююча
дія

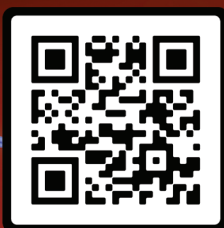
Діюча
речовина -
Активована
Гліциризинова
Кислота

Гліциризинова кислота міститься в корені солодки та має протівірусні, протизапальні, імуностимулюючі властивості

Особливий метод активації Гліциризинової кислоти, який дозволяє значно підвищити її ефективність, не змінюючи молекулярну структуру

ВІУСІД

catalysis.com.ua



ПРИДБАТИ ВІУСІД



ДОКАЗОВА БАЗА

Віусід - біологічно дієтна харчова добавка, що має імунomodулюючу, протівірусну і загальнозміцнюючу дію.

