

УДК 578.1

ЛЕЧЕБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЦЕННЫХ ФИТОХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Обзор

© 2023 D. Sruthi^{1*}, M. Dhanalakshmi², H. Ch. Y. Rao¹, R. Parthasarathy¹,
Sh. P. Deepanraj³, C. Jayabaskaran¹

¹ Department of Biochemistry, Indian Institute of Science,
560012 Bengaluru, Karnataka, India; e-mail: sruthi.skylarks@gmail.com

² Research and Development Centre, Bharathiar University,
641046 Marudhamalai Road, Coimbatore, Tamil Nadu, India

³ Department of Biological Sciences, Tata Institute for Genetics and Society,
Instem building, National Centre for Biological Sciences Campus, 560065 Bengaluru, Karnataka, India

Поступила в редакцию 12.09.2022

После доработки 10.12.2022

Принята к публикации 28.12.2022

Лекарственные растения, относящиеся к категории «традиционной медицины», и содержащиеся в них химические соединения, перспективные в плане использования в медицине, являются потенциальными средствами от различных проблем со здоровьем. Благодаря своей сложной структуре и огромной пользе для здоровья ценные метаболиты растительного происхождения, которые в совокупности называются «фитохимическими веществами», стали важным источником для обнаружения и разработки новых лекарств. Однако некоторые лекарственные растения из различных природных источников всё ещё находятся в категории «малоизученных» с точки зрения механизмов их биологической активности и терапевтического потенциала. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, о которой впервые сообщили в ноябре 2019 г., привела к пугающему числу смертей (6,61 миллиона человек). Впоследствии эта болезнь была объявлена пандемией, и её распространение продолжается до сегодняшнего дня. Несмотря на то что развитый научный мир успешно внедрил вакцины против COVID-19 за короткий период времени, всё больше внимания уделяется альтернативным средствам для долгосрочного лечения симптомов и повышения иммунитета. На данный момент вмешательства, основанные на традиционной медицине, которые включают лекарственные растения, их биоактивные метаболиты, экстракты и составы, привлекли большое внимание в качестве альтернативных решений для лечения COVID-19. В настоящей работе нами рассмотрены полученные в последнее время результаты исследований, касающиеся эффективности использования фитохимических веществ в профилактике и лечении COVID-19. Кроме того, также обсуждается литература о механизмах профилактического или терапевтического действия этих природных фитохимических веществ. В заключение мы предполагаем, что активные компоненты растительного происхождения можно использовать по отдельности или в различных сочетаниях в качестве альтернативного решения для лечения инфекции SARS-CoV-2. Более того, структурные данные этих природных продуктов могут быть использованы для разработки новых стратегий, направленных на профилактику коронавирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продукты натурального происхождения, ценные фитохимические продукты, терпеноиды, алкалоиды, фенолы, лекарственные растения, COVID-19.

DOI: 10.31857/S0320972523020112, **EDN:** QHDBLQ

ВВЕДЕНИЕ

В ноябре 2019 г. был выявлен первый случай респираторной инфекции, вызванной ко-

ронавирусом 2, связанным с тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2). Это заболевание (позже названное коронавирусной болезнью 2019 г., Corona Virus Disease

Принятые сокращения: 3CLpro – chymotrypsin-like protease, химотрипсин-подобная протеаза; PLpro – papain-like protease, папаин-подобная протеаза; RdRp – RNA-dependent RNA polymerase, РНК-зависимая РНК-полимераза; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром.

* Адресат для корреспонденции.

of 2019, COVID-19) распространилось по всему миру, получило статус пандемии и продолжается до сегодняшнего дня. Поскольку были быстро получены и затем успешно и широко внедрены вакцины, а стратегии лечения разработаны во всем мире, то замешательство и проблемы, имевшие место на ранней стадии этой пандемии, были устранены. Тем не менее различные волны этой инфекции по-прежнему поражают многих людей. В Индии последняя волна вызвана субвариантами омикрон BA.2 и BA.2.38, а также наблюдается рост случаев выявления субвариантов BA.4 и BA.5. Действительно, сейчас нельзя определённо сказать, насколько долго будет там сохраняться эта инфекция. Кроме того, нехватка медицинских ресурсов в некоторых развивающихся странах может препятствовать использованию в них международно признанных стратегий лечения [1]. Поэтому, в дополнение к существующим стратегиям лечения, существует потребность в поддержании больных COVID-19 в течение длительного времени и в стратегиях повышения иммунитета для профилактики коронавирусной инфекции. В этом контексте фитотерапия может быть альтернативным решением при лечении больных COVID-19 с учётом уровня медицинской помощи в каждой стране. Приблизительно 80% населения мира по-прежнему зависит от традиционных средств для решения проблем со здоровьем [2]. Доказано, что травы способны поддерживать иммунитет организма [3]. Химический состав лекарственных растений чрезвычайно сложен. Этот вопрос решается путём выделения, идентификации и определения полезных свойств фитохимических веществ растения. В Китае значимость фитотерапии была признана уже в первые дни пандемии COVID-19, и 90% подвергшихся лечению пациентов выздоровели. Также сообщалось о профилактических свойствах некоторых традиционных лекарственных средств, защищающих здоровых людей от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [4, 5]. Традиционные лекарственные средства из Китая, такие как лянхуа цинвэнь (Lianhuaqingwen) и шуфэн цзеду (Shufeng Jiedu), также были рекомендованы, учитывая их эффективность против вирусов H₁N₁ или SARS-CoV-1, для лечения больных COVID-19 [6]. Использование травяных сборов и лекарственных растений было рекомендовано в качестве мер профилактики COVID-19, а также для лечения коронавирусной инфекции [7]. Руководства по использованию традиционных и растительных лекарственных средств для лечения симптомов и профилактики

COVID-19 уже были изданы в Китае, Индии и Южной Корее [3].

Поскольку высокоактивные фитохимические вещества вносят вклад в эффективность применения в лечении вышеупомянутых методов фитотерапии, в данном обзоре делается попытка изучить потенциал этих фитохимических натуральных продуктов в вопросе противодействия коронавирусной инфекции. Обсуждая предыдущие исследования и полученные экспериментальные данные, мы тем самым привлекаем внимание исследователей к полезным фитохимическим веществам как мощному источнику средств для борьбы с COVID-19 – как для профилактики, так и для лечения болезни.

МЕТОДЫ

В настоящей работе представлен систематический обзор текущего состояния научных публикаций, касающихся эффективности применения фитохимических веществ при COVID-19. Подбор литературы для этой обзорной статьи был проведён с использованием Интернет-источников, таких как PubMed Central, Google Scholar, ScienceDirect и поисковая система Google. При осуществлении поиска были использованы следующие ключевые слова: COVID-19; Corona virus review; phytochemicals and COVID-19; natural products against COVID-19; medicinal plants and COVID-19; traditional medicine and COVID-19; herbal medicine and COVID-19. Поиск статей проводился в период с января по июнь 2022 г., отобранные статьи были изучены. Статьи, которые удовлетворяли целям настоящего обзора, подвергались дальнейшему отбору и систематическому обобщению. Структуры фитохимических соединений были получены с использованием программы ChemSketch.

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФИТОХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ COVID-19

Отдельные фитохимические вещества, в основном вторичные метаболиты, рассматриваются в качестве средств профилактики коронавирусной инфекции и ингибиторов SARS-CoV-2. В следующих разделах обсуждаются литературные данные об использовании против инфекции COVID-19 трёх важных классов вторичных метаболитов растений, а именно терпеноидов, алкалоидов и фенолов (рис. 1).



Рис. 1. Потенциальные классы фитохимических веществ и вторичные метаболиты, обсуждаемые в связи с корона-вирусной инфекцией

ТЕРПЕНЫ (ТЕРПЕНОИДЫ)

Терпены, являющиеся производными изопрена (C_5H_8), составляют самый большой класс вторичных метаболитов растений. Ацетил-КоА является предшественником синтеза терпенов в метаболических путях образования мевалонатов или изопреноидов. В зависимости от количества изопреновых звеньев различают несколько типов терпенов (гемитерпены, монотерпены, сесквитерпены, дитерпены, сестертерпены, тритерпены, тетратерпены и политерпены). Терпеноиды имеют большое коммерческое и терапевтическое значение [8]. В следующих подразделах объясняются результаты исследований эффективности терпеноидных фитохимических веществ при COVID-19.

Дитерпеноиды. Восемь дитерпеноидных соединений (хинокиол, 18-гидроксицерругинол, ферругинол, 18-оксоцерругинол, метилдегидроабиеат, каядиол, О-ацетил-18-гидроксицерругинол и изопимаровая кислота), выделенных из ценной с медицинской точки зрения *Torreya nucifera*, были протестированы на ингибирующую активность в отношении белка 3CLpro вируса SARS-CoV-2 (SARS-CoV-3CLpro). Установлено, что эти соединения являются эффективными ингибиторами этой протеазы, а их значения IC_{50} находятся в диапазоне от 49,6 до 283,5 мкМ. Среди протестированных соединений наиболее сильным ингибитором (IC_{50} 49,6 мкМ) оказался ферругинол [9]. С помощью методов *in silico* терпеноидные соединения 22-гидроксигопан-3-он и 6-оксоизоигестерин, выделенные из африканских растений, вместе с двумя алкалоидами (10-гидроксиусамбарензин, криптохиндолин) были

идентифицированы как мощные ингибиторы SARS-CoV-3CLpro [10].

Химотрипсин-подобная протеаза 3CLpro (SARS-CoV-3CLpro) и папаин-подобная протеаза PLpro (SARS-CoV-PLpro) являются неструктурными белками, закодированными в геноме SARS-CoV-2, которые необходимы для репликации вируса. Этот факт привлек внимание исследователей к этим белкам как потенциальным лекарственным мишеням для борьбы с коронавирусной инфекцией [11]. Белки, связанные с жизненным циклом вируса SARS-CoV-2, могут быть потенциальными мишенями для действия противовирусных препаратов. Следовательно, соединения, способные ингибировать эти протеазы, эффективны против инфекции SARS-CoV-2 [12].

Таншиноны. Таншиноны представляют собой дитерпены. С использованием метода флуориметрии было изучено ингибирующее действие семи таншинонов (метилтаншинонат, криптотаншинон, розмарихинон, дигидротаншинон I, таншиноны I, II и III), выделенных из n-гексановой фракции *Salvia miltiorrhiza*, в отношении вирусных белков SARS-CoV-PLpro и SARS-CoV-3CLpro. Было показано, что эти таншиноны являются сильными ингибиторами как PLpro, так и 3CLpro. Они проявляли зависящую от времени ингибирующую активность (IC_{50} 0,8–30 мкМ) в отношении белка PLpro и дозозависимую и не зависящую от времени активность в отношении 3CLpro (IC_{50} 14,4–89,1 мкМ). Среди них криптотаншинон и дигидротаншинон I были идентифицированы как наиболее мощные ингибиторы протеаз PLpro (IC_{50} $0,8 \pm 0,2$ мкМ) и 3CLpro (IC_{50} $14,4 \pm 0,7$ мкМ) соответственно.

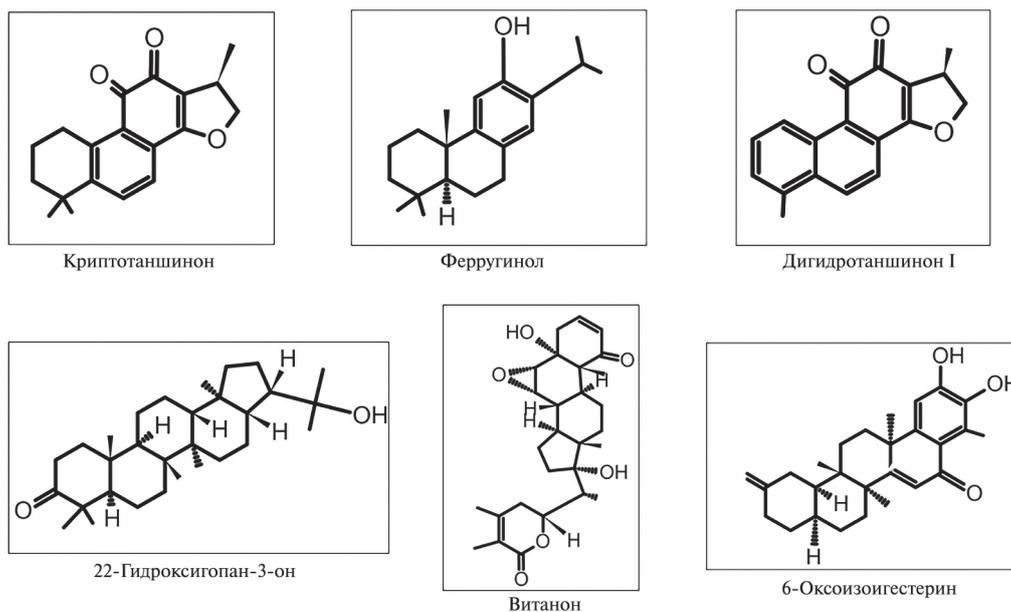


Рис. 2. Структуры терпеноидных соединений, потенциально эффективных против COVID-19

Кинетические исследования показали, что для розмарихинона характерно обратимое ингибирование смешанного типа, в то время как другие таншиноны демонстрировали картину неконкурентного ингибирования белка SARS-CoV-PLpro. В то же время все изученные таншиноны были идентифицированы как неконкурентные ингибиторы белка SARS-CoV-3CLpro [13].

Сапонины. С коронавирусной инфекцией всегда ассоциируются острые воспалительные процессы и выброс провоспалительных цитокинов. Следовательно, природные соединения, обладающие противовоспалительным действием, могут рассматриваться как потенциальные препараты для лечения этих вирусных инфекций [11]. Были изучены противовоспалительные и антикоронавирусные эффекты эсцинов (смеси тритерпеноидных сапонинов) из семян *Aesculus turbinata*, используемых в качестве фитотерапевтических средств (EC_{50} 6,0 мкМ) [11, 14]. Однако в клетках лёгких человека были выявлены серьёзные цитотоксические последствия действия эсцинов, что снизило вероятность их использования в качестве профилактического средства. В то же время на основе исходного природного продукта можно разработать более безопасный и мощный препарат, обладающий искомой активностью [11]. Так, были разработаны и синтезированы производные эсцина без тиглоильных или англоильных групп (имеющих решающее значение для проявления цитотоксического действия эсцинов) и с модифицированными гликозидными связями. Эти производные эсцина обладали более низкой цитотоксичностью [15].

Витанон. TMPRSS2 (трансмембранная сериновая протеаза 2) является ферментом организма-хозяина, который облегчает проникновение вирусных частиц в его клетки. Ингибирование этого фермента фактически является задачей, решение которой может помочь ингибировать как проникновение вируса в клетки, так и дальнейшее заражение организма-хозяина [11]. Способность витанона, стероидного лактона из *Withania somnifera* (Ashwagandha), связываться и стабильно взаимодействовать с каталитическим сайтом белка TMPRSS2 была показана с использованием метода молекулярного докинга и молекулярной динамики [16]. Дополнительное исследование влияния витанона на экспрессию TMPRSS2 в клетках MCF7 показало, что это соединение значительно подавляет экспрессию в обработанных клетках мРНК TMPRSS2, что свидетельствует о двойном действии витанона, блокирующего проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки организма-хозяина.

Структуры вышеупомянутых терпеноидных соединений, потенциально эффективных против COVID-19, представлены на рис. 2.

АЛКАЛОИДЫ

Алкалоиды представляют собой физиологически активные, гетерогенные и гетероциклические вторичные метаболиты растений. В их состав входят фитохимические вещества с терапевтическим, питательным, токсикологическим и косметическим потенциалом [8].

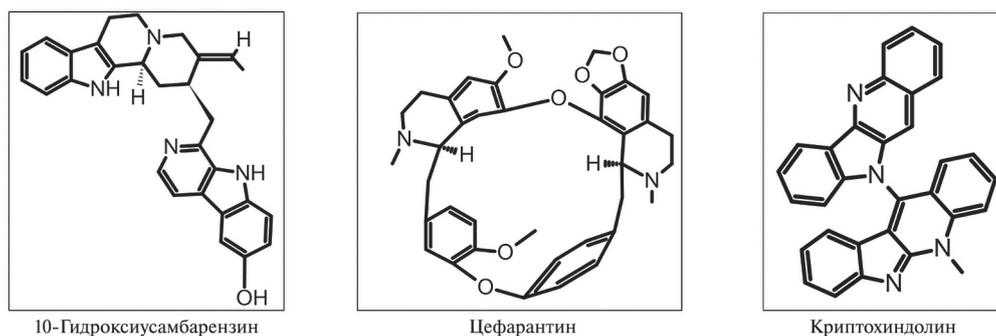


Рис. 3. Структуры алкалоидов с потенциальным действием против COVID-19

Эффективность различных алкалоидов также была изучена в отношении COVID-19. Цефарантин представляет собой тетрадринный алкалоид, выделенный из растения *Stephania tetrandra*. Ранее уже сообщалось, что он обладает антиоксидантной и противовоспалительной активностью [17]. Были созданы гомологичные модели для проведения виртуального скрининга, и благодаря этому была выявлена способность цефарантина связываться с активными карманами интерфейса SARS-CoV-2 NSP12-NSP8 [18]. С помощью методов *in silico* алкалоиды 10-гидроксиусамбарензин и криптохиндолин из африканских растений были идентифицированы как высокоактивные ингибиторы протеазы SARS-CoV-2-3CLpro [10]. На рис. 3 представлены структуры алкалоидных соединений, которые могут быть потенциально эффективны при COVID-19.

ФЕНОЛЫ

Фенолы – это широко распространённый класс вторичных метаболитов, включающий более 8000 биологически активных фитохимических веществ, существующих в виде свободных фенолов или их гликозидов. Фенолы являются производными фенилаланина, и их синтез происходит в фенилпропаноидном метаболическом пути. В этот класс химических соединений входят простые фенолы, фенольные кислоты, гидроксикоричные кислоты, фенилуксусные кислоты, фенилпропены, хиноны, кумарины, стильбены, лигнаны, ксантоны, неолигнаны, танины, меланины и флавоноиды [8]. В следующих разделах обсуждаются фенол-содержащие соединения, изученные на предмет их эффективности для защиты от COVID-19. На рис. 4 представлены отдельные фенолсодержащие соединения, которые, как сообщается, эффективны против COVID-19.

РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) является ключевой вирусной репликазой, ко-

торая фактически катализирует синтез комплементарных цепей РНК с использованием вирусной РНК в качестве матрицы [11]. Молекулярная структура RdRp была опубликована в мае 2020 г. [19], что привело к появлению новой стратегии для разработки средств профилактики коронавирусной инфекции. С помощью метода молекулярного докинга был изучен потенциал восьми фенольных соединений (галловая кислота, кверцетин, бензойная кислота, ресвератрол, нарингенин, олеуропеин, кофеин и эллаговая кислота) как ингибиторов RdRp SARS-CoV-2 [20]. Показано, что эти соединения (кроме олеуропеина и кофеина) образуют водородные связи с аминокислотными остатками RdRp, формирующими входной канал для нуклеозидтрифосфатов. Кверцетин и галловая кислота продемонстрировали высокую аффинность связывания с RdRp, хорошие фармакокинетические свойства и сходство с лекарственными средствами. Следовательно, они могут рассматриваться как потенциальные кандидаты в лекарства для лечения больных COVID-19. Библиотека, содержащая 720 природных соединений, была протестирована с помощью ВЭЖХ и анализа флуорогенных субстратных пептидов на их способность ингибировать протеазу SARS-CoV-3CLpro [21]. Было идентифицировано два эффективных полифенольных соединения чёрного чая, а именно дубильная кислота и теафлавин-3,3'-дигаллат со значениями IC_{50} 3 мкМ и 7 мкМ соответственно.

Флавоноиды. Показано, что шесть флавоноидов (бавахинин, необаваизофлавоноид, изообавахалкон, 40'-О-метилбавахалкон, псоралидин и корилифол А), выделенных из этанольного экстракта семян *Psoralea corylifolia*, обладают способностью ингибировать активность белка SARS-CoV-PLpro. Эти флавоноиды продемонстрировали многообещающее дозозависимое ингибирующее действие на протеазу PLpro. Наибольшую активность показали псоралидин и изообавахалкон со значениями

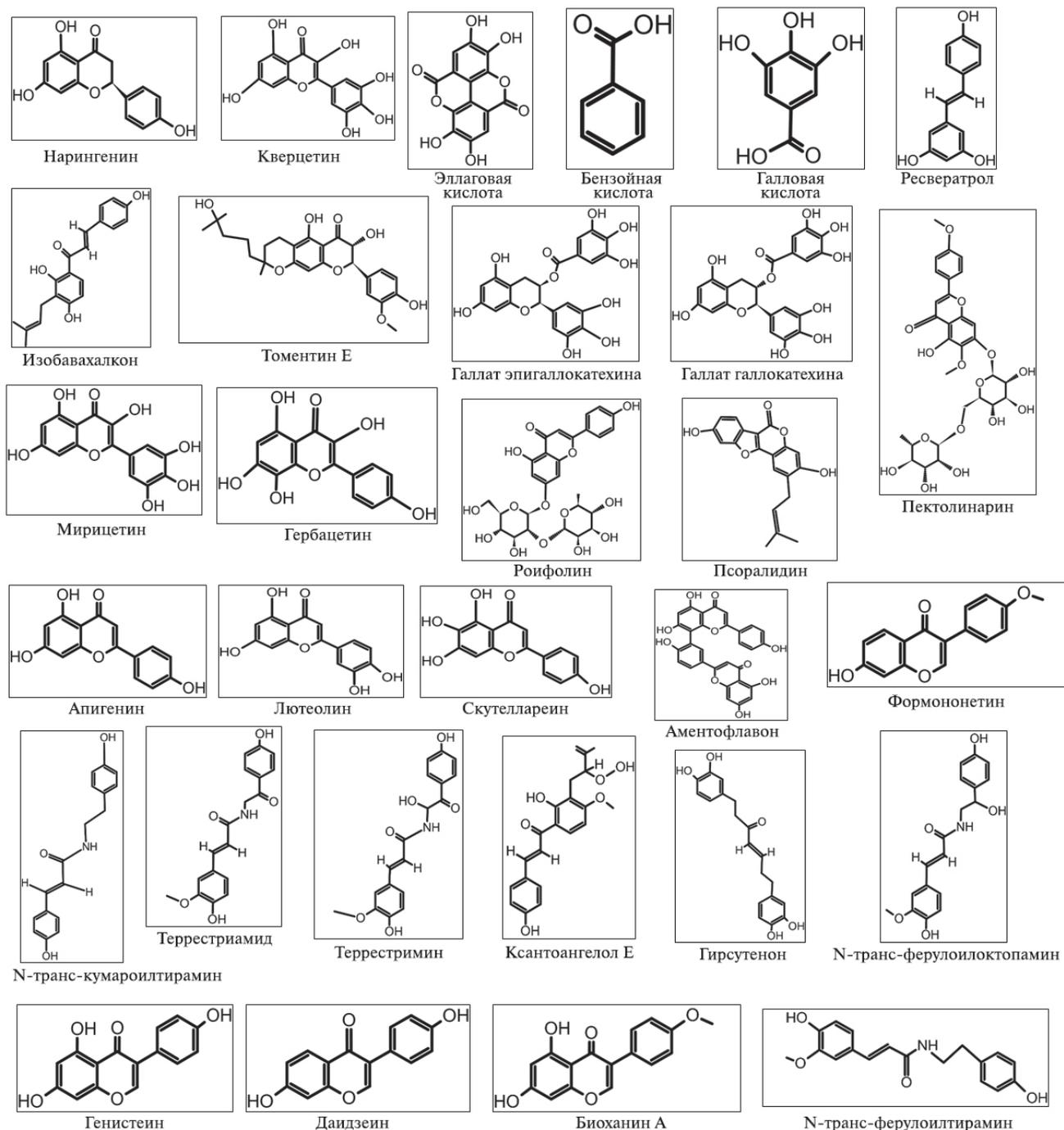


Рис. 4. Структуры фенолсодержащих фитохимических соединений, потенциально эффективных против COVID-19

IC_{50} $4,2 \pm 1,0$ мкМ и $7,3 \pm 0,8$ мкМ соответственно [22]. Кроме того, из плодов *Paulownia tomentosa* были выделены и очищены пять геранилированных флавоноидов (томентини от А до Е), а также было изучено их ингибирующее действие на белок SARS-CoV-PLpro. Все пять соединений продемонстрировали дозозависимое ингибирование активности фермента (IC_{50} 5,0–14,4 мкМ), а томентин Е оказался чрезвычайно эффективным ингибитором с очень низким значением IC_{50} $5,0 \pm 0,06$ мкМ [23].

Было изучено влияние семи флавоноидов (пуэрарин, кверцетин, даидзеин, галлат эпигаллокатехина, галлат галлокатехина, амелопсин и эпигаллокатехин) на коронавирусный белок 3CLpro. В работе был использован очищенный белок 3CLpro, экспрессированный в клетках *Pichia pastoris*. Среди изученных флавоноидов хорошей анти-3CLpro активностью обладают галлат эпигаллокатехина, галлат галлокатехина и кверцетин (IC_{50} 73, 47 и 73 мкМ соответственно) [24]. Поскольку протеаза

3CLpro играет решающую роль в процессе репликации SARS-CoV-2, то этот белок можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для разработки препаратов, эффективных при лечении COVID-19 [12]. Оценку эффективности ингибирования различными флавоноидами активности белка SARS-CoV-3CLpro осуществляли с использованием метода FRET. Среди них наиболее высокие значения эффективности ингибирования показали роифолин (флавоноид), гербацетин (флавоноид) и пектолинарин (флавоноид) (IC_{50} 27,45, 33,17 и 37,78 мкМ соответственно). Дальнейшие исследования с помощью метода молекулярного докинга также показали, что эти флавоноиды обладают сродством к белку SARS-CoV-3CLpro [25]. При оценке 64 молекул, происходящих из 15 видов лекарственных растений, на предмет их ингибирующего действия в отношении хеликазы SARS-CoV было показано, что два флавоноидных соединения, мирицетин и скутеллареин, в значительной мере ингибируют активность хеликазы SARS-CoV. В концентрации 10 мкМ мирицетин (IC_{50} $2,71 \pm 0,19$ мкМ) и скутеллареин (IC_{50} $0,86 \pm 0,48$ мкМ) были способны ингибировать хеликазу SARS-CoV [26]. Учитывая, что эта хеликаза является ключевым белком для репликации генома SARS-CoV, этот фермент может стать мишенью для разработки новых противовирусных препаратов. Соответственно, скутеллареин и мирицетин были предложены в качестве перспективных препаратов против ОРВИ [12].

С помощью метода FRET было изучено ингибирование цистеиновой протеазы 3CLpro и потенциальное ингибирующее влияние на коронавирус SARS-CoV четырёх бифлавоноидов (билобетин, аментофлавоноид, сциадопитизин и гинкгетин) из листьев *Torreya nucifera* [9]. Все бифлавоноиды в значительной мере ингибировали протеазу 3CLpro (IC_{50} 8,3–72,3 мкМ), а аментофлавоноид оказывал самый высокий ингибирующий эффект с самым низким значением IC_{50} ($8,3 \pm 1,2$ мкМ). Кроме того, методом молекулярного докинга было показано, что аментофлавоноид имеет высокое сродство к белку SARS-CoV-3CLpro и образует прочные водородные связи. Авторы также сообщили об ингибирующей активности ряда флавоноидов (лютеолин, апигенин и кверцетин) в отношении белка SARS-CoV-3CLpro со значениями IC_{50} 20,2, 280,8 и 23,8 мкМ соответственно. Сравнение их действия с эффектом аментофлавоноида выявило, что аментофлавоноид является наиболее мощным ингибитором SARS-CoV-3CLpro.

Халконы и кумарины. Девять алкилированных халконов (4-гидроксидеррицин, изобавахалкон, ксантоангелол, ксантокеистал А, ксантоангелол D, F, E, G и В) и четыре кумарина из *Angelica keiskei* были исследованы на предмет их ингибирующей активности в отношении белков SARS-CoV-PLpro и SARS-CoV-3CLpro [27]. Если испытанные кумарины оказались неэффективными, то алкилированные халконы проявляли сильное дозозависимое действие в отношении этих протеаз (IC_{50} $1,2 \pm 0,4 - 46,4 \pm 7,8$ мкМ для PLpro и $11,4 \pm 1,4 - 129,8 \pm 10,3$ мкМ для 3CLpro). Среди них наиболее активным в отношении обеих протеаз был ксантоангелол Е с очень низкими значениями IC_{50} ($1,2 \pm 0,4$ мкМ для PLpro и $11,4 \pm 1,4$ мкМ для 3CLpro). Следовательно, это природное соединение может быть перспективным кандидатом на роль лекарственного средства для лечения больных COVID-19.

Диарилгептаноиды. Оценивалось ингибирующее действие девяти диарилгептаноидов (гирсутенон, платифилленон, платифиллон, гирсутанол, платифиллонол-5-ксилопиранозид, рубранол, орегонин, рубранозид А и В), очищенных из этанольного экстракта *Alnus japonica*, против SARS-CoV-PLpro. Среди этих выделенных соединений наиболее выраженным ингибирующим действием (IC_{50} $4,1 \pm 0,3$ мкМ) обладал гирсутенон, эффект которого оказался сравнимым с действием известного ингибитора вирусных протеаз куркумина (IC_{50} $5,7 \pm 0,3$ мкМ) [28].

Флоротаннины. С помощью метода бесклеточного анализа было изучено ингибирование белка SARS-CoV-3CLpro девятью флоротаннинами (трифлоретол А, флороглюцин, экол, 2-флороэкол, диоксиндегидроэкол, диэкол, фукодифлороэтол G, 7-флороэкол и флорофурофуроэкол А), экстрагированных и выделенных из бурой водоросли *Ecklonia cava*. Все флоротаннины, за исключением флороглюцина, дозозависимо и конкурентно ингибировали протеазу SARS-CoV-3CLpro (IC_{50} $2,7 \pm 0,6 - 164,7 \pm 10,8$ мкМ), а диэкол оказался наиболее мощным ингибитором этого фермента [29].

Фитоэстрогены. HSPA5 (белок теплового шока A5) является клеточным рецептором организма-хозяина, распознаваемым S-белком вируса. Во время инфекции происходит активация экспрессии этого белка и его транслокация на клеточную мембрану. Спайковый белок вируса SARS-CoV-2 распознает белок HSPA5 на клеточной мембране, что способствует дальнейшему развитию инфекционного процесса [11]. С помощью молекулярного докинга и молекулярной динамики было изучено влия-

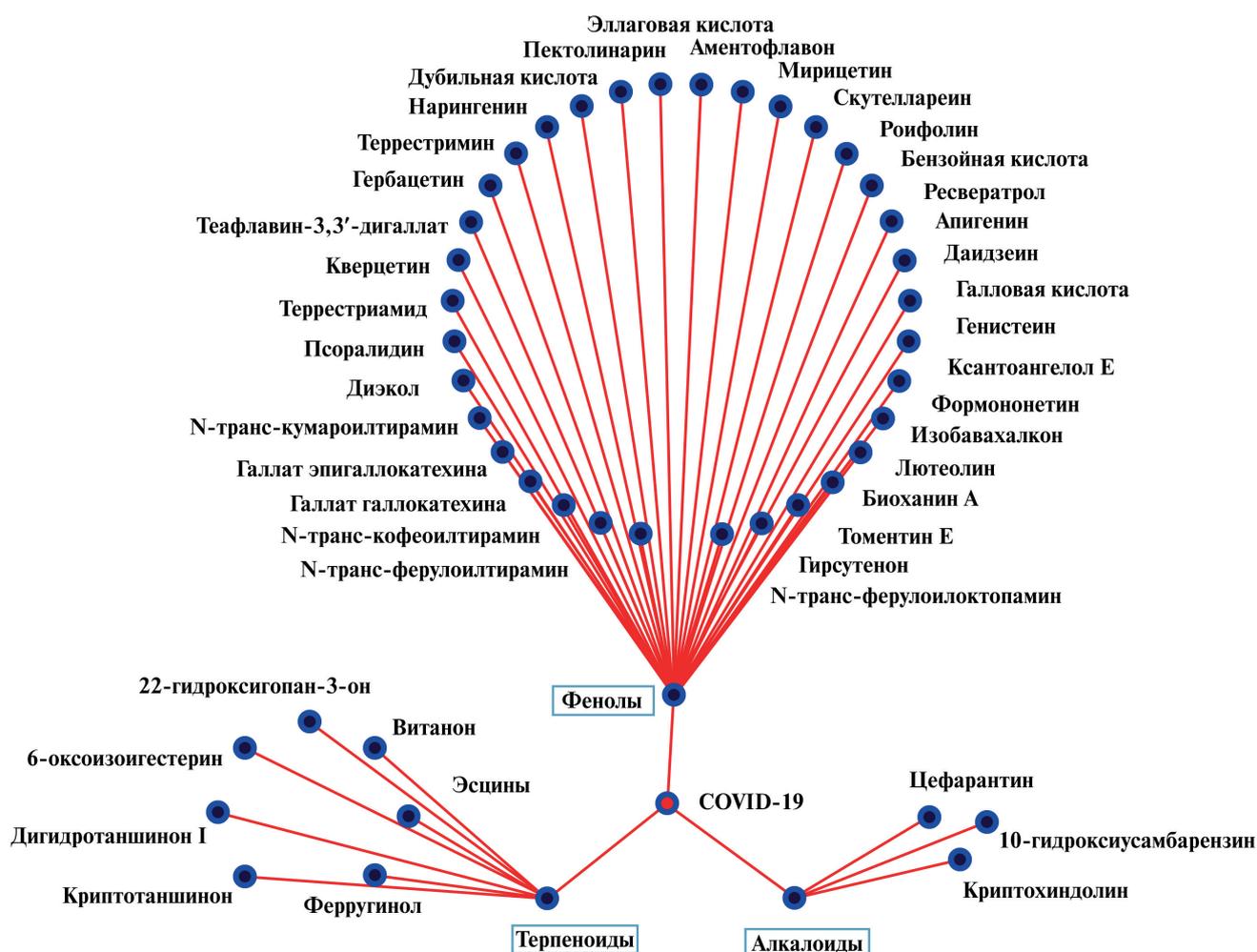


Рис. 5. Фитохимические вещества с высокой потенциальной эффективностью против COVID-19

ние природных соединений на домен связывания субстрата белка HSPA5 β [30]. В результате было обнаружено, что изофлавоновые фитоэстрогены, а именно генистеин, даидзеин, биоханин А и формононетин, обладают наивысшим сродством связывания с белком HSPA5. Следовательно, эти соединения могут препятствовать прикреплению вируса SARS-CoV-2 к подвергшимся стрессу клеткам организма-хозяина, и поэтому они могут быть эффективным средством для профилактики COVID-19 у людей с высоким риском клеточного стресса.

Коричные амиды. Было идентифицировано несколько соединений природного происхождения с высокой потенциальной способностью ингибировать активность белка SARS-CoV-PLpro [12]. Коричные амиды входят в число таких соединений, и шесть коричных амидов (N-транс-кумароилтирамин, N-транс-ферулоиллоктопамин, N-транс-кофеоилтирамин, террестримин, N-транс-ферулоилтирамин и террестриамид) из плодов *Tribulus*

terrestris были протестированы. Они продемонстрировали многообещающее дозозависимое ингибирующее действие на белок SARS-CoV-PLpro (IC_{50} 15,8–70,1 мкМ). Террестримин [(E)-N-(1-гидрокси-2-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил)-3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)акриламид] демонстрировал самый высокий ингибирующий эффект в отношении SARS-CoV-PLpro с IC_{50} $15,8 \pm 0,6$ мкМ [31].

Список соединений из числа вышеупомянутых терпеноидов, алкалоидов и фенолов, потенциально эффективных при COVID-19, представлен на рис. 5.

ВЫВОДЫ

Лекарственные растения и их полезные фитометаболиты рассматриваются как перспективные альтернативные лекарственные препараты для лечения или профилактики различных заболеваний. Сейчас внимание сосредоточено на возможности их применения

при COVID-19. Настоящий обзор охватывает различные аспекты коронавирусной инфекции с точки зрения применения лекарственных растений и фитохимических веществ, и он может помочь в поиске стратегий долгосрочного лечения симптомов и повышения иммунитета при борьбе с COVID-19. Нами подчёркивается важность изучения натуральных фитохимических продуктов в качестве потенциального источника профилактических и/или терапевтических средств против COVID-19. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования, чтобы доказать эффективность этих фитоконпонентов и возможность создания лекарств на их основе для противодействия коронавирусной инфекции.

Вклад авторов. D. Sruthi – концептуализация, обработка данных, методология, написание, проверка и редактирование манускрипта; M. Dhanalakshmi – изображение структур веществ, форматирование ссылок, просмотр и редактирование манускрипта; H. Ch. Y. Rao и R. Parthasarathy – просмотр и редактирование манускрипта; Sh. P. Deeranraj – изображение структур веществ, просмотр и редактирование манускрипта; C. Jayabaskaran – руководство работой.

Благодарности. Авторы хотели бы поблагодарить Индийский институт науки (Бангалор) за предоставленную инфраструктуру и

поддержку. Д. Шрути выражает признательность департаменту исследований в области здравоохранения (DHR) правительства Индии (Нью-Дели) за присуждение премии в рамках программы «Молодой учёный-HRD» (YSS/2019/000035/PRCYSS). Д. Шрути также благодарна совету по научным и инженерным исследованиям (SERB) Департамента науки и технологий правительства Индии (Нью-Дели) за присуждение ей национальной постдокторской стипендии (PDF/2017/000339). Яшаванта Х. Ч. Рао выражает благодарность DHR правительства Индии (Нью-Дели) за присуждение премии в рамках программы «Молодой учёный-HRD» (YSS/2020/0000054/PRCYSS). Р. Партасарати благодарит Индийский совет медицинских исследований (ICMR-RA) (Ref. no. 45/1/2020-DDI-BMS), Нью-Дели, за стажировку в качестве научного сотрудника.

Финансирование. Эта работа финансировалась департаментом исследований в области здравоохранения (DHR) правительства Индии (Нью-Дели) в рамках программы «Молодой учёный-HRD» (D. Sruthi) (YSS/2019/000035/PRCYSS).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие этическим стандартам. Данная статья не содержит описания исследований с участием человека или животных, выполненных кем-либо из авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jeon, S. R., Kang, J. W., Ang, L., Lee, H. W., Lee, M. S., Kim, T. H. (2022) Complementary and alternative medicine (CAM) interventions for COVID-19: An overview of systematic reviews, *Integr. Med. Res.*, **11**, 1-9, doi: 10.1016/j.imr.2022.100842.
2. Oladele, J. O., Ajayi, E. I., Oyeleke, O. M., Oladele, O. T., Olowookere, B. D., Adeniyi, B. M., Oyeleke, O. I., and Oladiji, A. T. (2020) A systematic review on COVID-19 pandemic with special emphasis on curative potentials of Nigeria based medicinal plants, *Heliyon*, **6**, e04897, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04897.
3. Ahmad, S., Zahiruddin, S., Parveen, B., Basist, P., Parveen, A., Gaurav, Parveen, R., and Ahmad, M. (2021) Indian medicinal plants and formulations and their potential against COVID-19 – preclinical and clinical research, *Front. Pharmacol.*, **11**, 1-34, doi: 10.3389/fphar.2020.578970.
4. Hong-Zhi, D. U., Hou, X. Y., Miao, Y. H., Huang, B. S., and Liu, D. H. (2020) Traditional Chinese Medicine: an effective treatment for 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP), *Chin. J. Nat. Med.*, **18**, 226-230, doi: 10.1016/S1875-5364(20)30022-4.
5. Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., Li, J., Wang, H., Yu, L., Huang, H., Qiu, Y., Wei, G., Fang, Q., Zhou, J., Sheng, J., Liang, T., and Li, L. (2020) Management of coronavirus disease-19 (COVID-19): The Zhejiang Experience, *J. Zhejiang Univ. Med. Sci.*, **49**, 147-157, doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
6. Lu, H. (2020) Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV), *Biosci. Trends*, **14**, 69-71, doi: 10.5582/bst.2020.01020.
7. Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., et al. (2020) A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (19-nCoV) infected pneumonia (standard version), *Mil. Med. Res.*, **7**, 1-23, doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
8. Sruthi, D., and Jayabaskaran, C. (2021) in *Biotechnological Approaches to Enhance Plant Secondary Metabolites: Recent Trends and Future Prospects* (Shahnawaz, M., ed.) CRC Press, Taylor & Francis, FL., pp. 1-17.

9. Ryu, Y. B., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, J. Y., Kim, D., et al. (2010) Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL^{pro} inhibition, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 7940-7947, doi: 10.1016/j.bmc.2010.09.035.
10. Gyebi, G. A., Ogunro, O. B., Adegunloye, A. P., Ogunyemi, O. M., and Afolabi, S. O. (2021) Potential inhibitors of coronavirus 3-chymotrypsin-like protease (3CL^{pro}): an *in silico* screening of alkaloids and terpenoids from African medicinal plants, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **39**, 3396-3408, doi: 10.1080/07391102.2020.1764868.
11. Huang, J., Tao, G., Liu, J., Cai, J., Huang, Z., and Chen, J. X. (2020) Current prevention of COVID-19: Natural products and herbal medicine, *Front. Pharmacol.*, **11**, 1-18, doi: 10.3389/fphar.2020.588508.
12. Benarba, B., and Pandiella, A. (2020) Medicinal plants as sources of active molecules against COVID-19, *Front. Pharmacol.*, **11**, 1-16, doi: 10.3389/fphar.2020.01189.
13. Park, J. Y., Kim, J. H., Kim, Y. M., Jeong, H. J., Kim, D. W., Park, K. H., et al. (2012) Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 5928-5935, doi: 10.1016/j.bmc.2012.07.038.
14. Wu, C. Y., Jan, J. T., Ma, S. H., Kuo, C. J., Juan, H. F., Cheng, Y. S. E., et al. (2004) Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10012-10017, doi: 10.1073/pnas.0403596101.
15. Kim, J. W., Ha, T. K. Q., Cho, H., Kim, E., Shim, S. H., and Yang, J. L. (2017) Antiviral escin derivatives from the seeds of *Aesculus turbinata* Blume (Japanese horse chestnut), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 3019-3025, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.05.022.
16. Kumar, V., Dhanjal, J. K., Bhargava, P., Kaul, A., Wang, J., Zhang, H., et al. (2022) Withanone and Withaferin-A are predicted to interact with transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) and block entry of SARS-CoV-2 into cells, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **40**, 1-13, doi: 10.1080/07391102.2020.1775704.
17. Weber, C., and Opatz, T. (2019) Bisbenzylisoquinoline Alkaloids, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Knölker, H. J., ed.) Academic Press Inc., pp. 1-249.
18. Ruan, Z., Liu, C., Guo, Y., He, Z., Huang, X., Jia, X., et al. (2020) SARS-CoV-2 and SARS-CoV: virtual screening of potential inhibitors targeting RNA-dependent RNA polymerase activity (NSP12), *J. Med. Virol.*, **93**, 389-400, doi: 10.1002/jmv.26222.
19. Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., et al. (2020) Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus, *Science*, **368**, 779-782, doi: 10.1126/science.abb7498.
20. El-Aziz, N. M. A., Shehata, M. G., Awad, O. M. E., and El-Sohaimy, S. A. (2020) Inhibition of COVID-19 RNA-dependent RNA polymerase by natural bioactive compounds: molecular docking analysis, *Research Square*, doi: 10.21203/RS.3.RS-25850/V1.
21. Chen, C. N., Lin, C. P. C., Huang, K. K., Chen, W. C., Hsieh, H. P., Liang, P. H., et al. (2005) Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3,3'-digallate (TF3), *Evid. Based. Complement. Altern. Med.*, **2**, 209-215, doi: 10.1093/ecam/neh081.
22. Kim, D. W., Seo, K. H., Curtis-Long, M. J., Oh, K. Y., Oh, J. W., Cho, J. K., et al. (2014) Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **29**, 59-63, doi: 10.3109/14756366.2012.753591.
23. Cho, J. K., Curtis-Long, M. J., Lee, K. H., Kim, D. W., Ryu, H. W., Yuk, H. J., et al. (2013) Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 3051-3057, doi: 10.1016/j.bmc.2013.03.027.
24. Nguyen, T. T. H., Woo, H. J., Kang, H. K., Nguyen, V. D., Kim, Y. M., Kim, D. W., et al. (2012) Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*, *Biotechnol. Lett.*, **34**, 831-838, doi: 10.1007/s10529-011-0845-8.
25. Jo, S., Kim, S., Shin, D. H., and Kim, M. S. (2020) Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **35**, 145-151, doi: 10.1080/14756366.2019.1690480.
26. Yu, M. S., Lee, J., Lee, J. M., Kim, Y., Chin, Y. W., Jee, J. G., et al. (2012) Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 4049-4054, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081.
27. Park, J. Y., Ko, J. A., Kim, D. W., Kim, Y. M., Kwon, H. J., Jeong, H. J., et al. (2016) Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **31**, 23-30, doi: 10.3109/14756366.2014.1003215.
28. Park, J. Y., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, S. J., Kim, D., et al. (2012) Diarylheptanoids from *Alnus japonica* inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus, *Biol. Pharm. Bull.*, **35**, 2036-2042, doi: 10.1248/bpb.b12-00623.
29. Park, J. Y., Kim, J. H., Kwon, J. M., Kwon, H. J., Jeong, H. J., Kim, Y. M., et al. (2013) Dieckol, a SARS-CoV 3CL(pro) inhibitor, isolated from the edible brown algae *Ecklonia cava*, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 3730-3737.
30. Elfiky, A. A. (2021) Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **39**, 3194-3203, doi: 10.1080/07391102.2020.1761881.
31. Song, Y. H., Kim, D. W., Curtis-Long, M. J., Yuk, H. J., Wang, Y., Zhuang, N., et al. (2014) Papain-like protease (PLpro) inhibitory effects of cinnamic amides from *Tribulus terrestris* fruits, *Biol. Pharm. Bull.*, **37**, 1021-1028, doi: 10.1248/bpb.b14-00026.

CURATIVE POTENTIAL OF HIGH-VALUE PHYTOCHEMICALS ON COVID-19 INFECTION

Review

**D. Sruthi^{1*}, M. Dhanalakshmi², H. Ch. Y. Rao¹, R. Parthasarathy¹,
Sh. P. Deepanraj³, and C. Jayabaskaran¹**

¹ *Department of Biochemistry, Indian Institute of Science,
560012 Bengaluru, Karnataka, India; e-mail: sruthi.skylarks@gmail.com*

² *Research and Development Centre, Bharathiar University,
641046 Marudhamalai Road, Coimbatore, Tamil Nadu, India*

³ *Department of Biological Sciences, Tata Institute for Genetics and Society,
Instem building, National Centre for Biological Sciences Campus, 560065 Bengaluru, Karnataka, India*

Medicinal plants and their therapeutically promising chemical compounds belonging to the valued category of 'traditional medicine' are potential remedies for various health problems. Due to their complex structure and enormous health benefits, the high-value plant-derived metabolites collectively termed as 'phytochemicals' have emerged as a crucial source for novel drug discovery and development. Indeed, several medicinal plants from diverse habitats are still in the 'underexplored' category in terms of their bioactive principles and therapeutic potential. COVID-19, infection caused by the SARS-CoV-2, first reported in November 2019, resulted in the alarming number of deaths (6.61 million), was further declared 'pandemic', and spread of the disease has continued till today. Even though the well-established scientific world has successfully implemented vaccines against COVID-19 within the short period of time, the focus on alternative remedies for long-term symptom management and immunity boosting have been increased. At this point, interventions based on traditional medicine, which include medicinal plants, their bioactive metabolites, extracts and formulations, attracted a lot of attention as alternative solutions for COVID-19 management. Here, we reviewed the recent research findings related to the effectiveness of phytochemicals in treatment or prevention of COVID-19. Furthermore, the literature regarding the mechanisms behind the preventive or therapeutic effects of these natural phytochemicals were also discussed. In conclusion, we suggest that the active plant-derived components could be used alone or in combination as an alternative solution for the management of SARS-CoV-2 infection. Moreover, the structure of these natural productomes may lead to the emergence of new prophylactic strategies for SARS-CoV-2-caused infection.

Keywords: natural products, high-value phytochemicals, terpenoids, alkaloids, phenolics, medicinal plants, COVID-19