

Гліциризин для профілактики COVID-19: нова фармакологічна перспектива

Наприкінці вересня 2021 року в Одесі відбувся довгоочікуваний XIII З'їзд оториноларингологів України. Минулого року через строгі карантинні обмеження з'їзд довелося відмінити, тому цьогоріч спостерігався неабиякий ажіотаж: загалом участь у заході взяли понад тисячу спеціалістів. Такий жвавий інтерес пояснювався ще й офлайн-режимом з'їзду, що дало можливість детальніше і повніше розкрити заявлені теми і зробити виступи по-справжньому інтерактивними. Гість з Італії, професор Десідеріо Пассалі, у своїй доповіді розповів про можливості топічного використання гліциризину для профілактики COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, гліциризин, SARS-CoV-2, топічний гліциризин, профілактика, пандемія, симулятивні дослідження, корінь солодки, рецептор АПФ-2, білок HMGB..

Збудник коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) 2 (SARS-CoV-2), становить глобальну загрозу для здоров'я популяції нашої планети. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 12 вересня 2021 року у світі зареєстровано понад 225,6 млн випадків COVID-19, з яких 4,6 млн закінчилися смертю.

SARS-CoV-2 – це позитивно полярний одноланцюговий РНК-вірус, який належить до роду в родині *Coronaviridae*. Віріон SARS-CoV-2 складається принаймні з чотирьох структурних білків:

- спайк (S) протеїну;
- мембранного (M) протеїну;
- оболонкового (E) протеїну;
- нуклеокапсидного (N) протеїну (Li et al., 2020).

Саме спайк-протеїн створює так звану корону SARS-CoV-2 і забезпечує його зв'язування з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)-2 господаря (Ge et al., 2013).

Після проникнення в клітину вірус починає реплікуватися, здебільшого в клітинах дихальних шляхів. Типовими клінічними проявами захворювання є лихоманка, кашель і пневмонія. У разі важкого перебігу в пацієнтів розвивається цитокіновий шок та тромботичні ускладнення.

Зважаючи на вагомість даної проблеми для здоров'я популяції, науковці наполегливо шукають засоби, які б могли ефективно запобігати

COVID-19. Однією з найперспективніших у цьому аспекті молекул є гліциризин – алкалоїд, який отримують із кореня солодки.

Системними ефектами гліциризину, що лежать в основі його протекторної активності по відношенню до SARS-CoV-2, є:

- висока спорідненість і здатність зв'язуватися з рецепторами АПФ-2, завдяки чому вірус не може проникнути в клітину;
- пригнічувальний вплив на прозапальні цитокіни;
- зменшення накопичення в клітинах активних форм кисню;
- інгібування тромбіну;
- зменшення ексудації в дистальних шляхах;
- індукція вироблення ендогенного інтерферону.

Утім, щодо профілактики виникнення COVID-19, доцільніше використовувати засоби, які починають діяти вже на місці первинного проникнення вірусу. SARS-CoV-2 проникає в організм через тканини, які містять велику кількість рецепторів АПФ-2, зокрема тканини легень, унаслідок чого в разі захворювання на COVID-19 часто виникає пневмонія. Але рецепторів АПФ-2 багато

не лише в легенях, але й в інших ділянках дихальних шляхів.

Так, у дослідженні Ziegler та співавт. було встановлено, що нюховий нейроепітелій містить величезну кількість рецепторів АПФ-2, що робить SARS-CoV-2 тропним до епітелію носової порожнини і може лежати в основі асоціації вірусу з нюховою дисфункцією (Ziegler et al., 2020).

У дослідженні Zhou та співавт. оцінювали експресію рецепторів АПФ 2 типу і TMPRSS2 (протеази, асоційованої з поверхнею клітини, яка полегшує проникнення вірусу в клітину після зв'язування спайк-протеїну з рецепторами АПФ-2) у препаратах очей людини. У результаті імуногістохімічний аналіз усіх зразків очей виявив експресію АПФ-2 та TMPRSS2 у кон'юнктиві, лімбі й рогівці. Отримані результати були підтверджені вестерн-блот аналізом білкових лізатів з епітелію рогівки людини, отриманого під час рефракційної хірургії (Zhou, Lingli et al., 2020).

Таким чином, важливими шляхами проникнення і первинної реплікації SARS-CoV-2 є слизова оболонка носа і кон'юнктива ока.

Гліциризин є потенційно активним не лише при системному, але й при місцевому використанні. У низці досліджень були доведені фармакологічні властивості топічного гліциризину, які роблять його потенційно ефективним у запобіганні розвитку COVID-19.

Пригнічувальний вплив на білок HMGV1

Білок HMGB1 у нормі входить до складу ядра, однак у разі потрапляння в позаклітинний простір він перетворюється на сигнальну молекулу, яка підтримує запалення (Mollica L. et al., 2007). Рівень HMGB1 у сироватці крові зростає при гепатиті, артриті, інсульті, інфаркті міокарда, ішемії печінки й нирок, травмах, геморагічному й септичному шоці, аутоімунних патологіях і пухлинах. Крім того, підвищення концентрації HMGB1 виявляють у назальному секреті в пацієнтів з алергічним ринітом, хронічним риносинуситом, поліпами. У дослідженні групи італійських науковців (Salpietro C. et al., 2013) встановлено, що рівень HMGB1 у рідині назального лаважу корелює зі ступенем тяжкості алергічного риніту в дітей.



Д. Пассалі

Випробування показують, що гліциризин зв'язується безпосередньо з HMGB1 ($K_d=150$ nM), взаємодіючи з двома неглибокими увігнутими поверхнями, утвореними двома його структурними доменами. Таким чином, гліциризин здатний змінювати форму HMGB1 і перешкоджати його зв'язуванню з рецепторами, тобто селективно блокувати цей білок і пригнічувати запалення (Mollica L. et al., 2007).

Інгібування реплікації вірусу

Вірус SARS-CoV-2 отримав свою назву через схожість будови із SARS-CV, збудником тяжкого респіраторного синдрому, що спалахнув 2003 року в Китаї. Геноми SARS-CoV-2 та SARS-CV на 79% ідентичні.

У своєму дослідженні Cinatl та співавт. встановили, що гліциризин – найпотужніший інгібітор реплікації SARS-CV у клітинах Vero, якщо порівняти його з рибавирином, мікофеноловою кислотою, 6-азауридином і піразофурином (Cinatl J. et al., 2003). Результати інгібувального впливу на реплікацію SARS-CV показані на рисунку.

Крім пригнічення реплікації вірусу гліциризин інгібує ранні етапи реплікативного циклу – адсорбцію і проникнення вірусу.

Потужне конкурентне зв'язування з рецепторами АФФ 2 типу

Результати низки симулятивних досліджень із використанням молекулярного докінгу продемонстрували, що гліциризин активно зв'язується з рецепторами АПФ2. У результаті сайти, з якими зв'язується спайк-протеїн SARS-CoV-2 для полегшення проникнення вірусу в клітину, стають неактивними, що запобігає інфікуванню і розвитку COVID-19.

Отже, результати експериментальних і симулятивних досліджень свідчать про дуже високу потенційну активність гліциризину в запобіганні інфікуванню SARS-CoV-2 і захворюванню на COVID-19.

Підготувала **Ганна Кирпач**



РЕСПИКС® СПРЕЙ

З АМОНІЄМ ГЛІЦИРИЗАТОМ

**"ГЛІЦЕРИЗИН МАЄ ВИСОКУ ПОТЕНЦІЙНУ АКТИВНІСТЬ
В ЗАПОБІГАННІ ІНФІКУВАННЮ SARS-CoV-2"**

*Курпач Г. Гліцеризин для профілактики COVID-19: нова фармакологічна перспектива.
"Здоров'я України", тематичний випуск "Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія"
№3/2021 (листопад)*

**ЗМЕНШУЄ ВИРАЗНИЙ БІЛЬ
В ГОРЛІ ПРИ РЕСПІРАТОРНИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
У ДОРОСЛИХ**

**НОРМАЛІЗУЄ ВИВЕДЕННЯ
БРОНХІАЛЬНОГО СЛИЗУ**

**АКТИВУЄ СУРФАКТАНТНУ
СИСТЕМУ, ЯКА ЗАЩИЩАЄ
ЛЕГЕНІ ТА ПІДВИЩУЄ
ОКСИГЕНАЦІЮ КРОВІ***

**Амброксолу гідрохлорид 5%
Амонію гліциризатор та інші компоненти**

Спосіб застосування:

3 струмені спрею x 3 рази/добу

Полегшення вираженого болю в горлі:

3 струмені спрею x 4 рази /добу

* <https://www.pharmcity.ua/pada.com.ua/en/141705/tarant>

Респікс® Спрей. РП ЛАТ/2020/01801

Склад: 1 мл розчину активної речовини амброксолу гідрохлориду 50 мг, доповнений розчином ароматизатора, мікроолу гарячої води, лінійним жиром, ароматизатором, ефіром лимонів, ефіром апельсинів. Показання: лікування гострих та хронічних бронхіальних захворювань, що супроводжуються підвищенням температури тіла.

Применение: По 3 струмени спрею 3 рази на день. При сильному кашлі - по 4 струмени спрею 4 рази на день. Курс лікування не більше 14 днів. Протипоказання: Індивідуальна непереносимість компонентів препарату.

Інформація для розподілення серед медичних працівників на семінарах, симпозіумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Респікс® Спрей.

ORGANOSYN

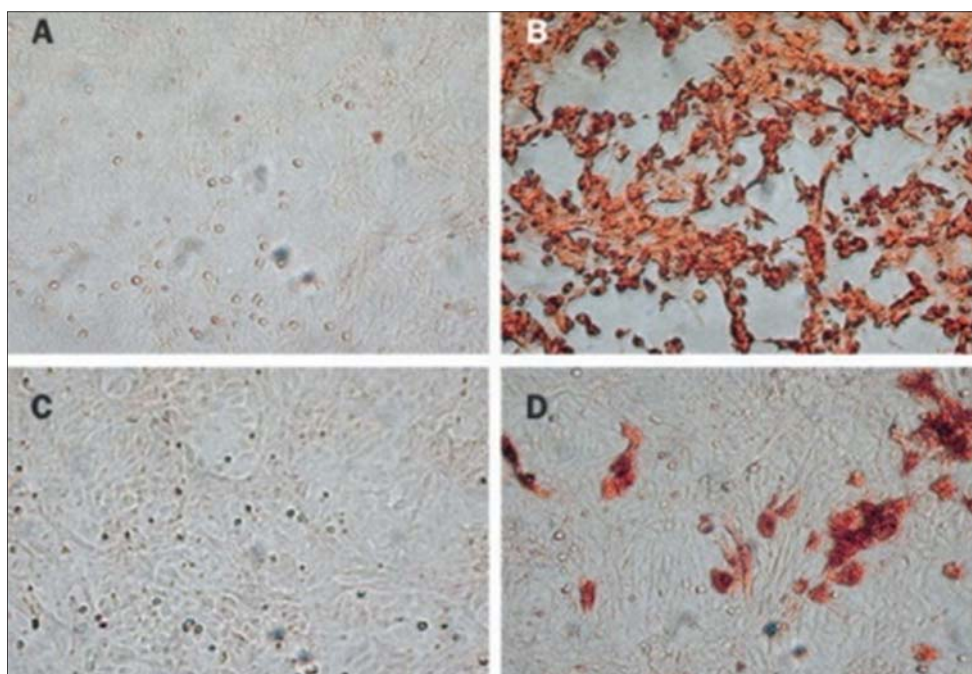


Рис. Вплив гліциризину на реплікацію коронавірусу, пов'язаного з ТГРС (SARS-CV), у клітинах Vero (Cinatl J. et al., 2003): А. Клітини, інфіковані SARS-CV. В. Клітини, інфіковані SARS-CV через 72 год експозиції, без обробки гліциризином. С. Клітини, інфіковані SARS-CV, оброблені 4000 мг/л гліциризину. D. Клітини, інфіковані SARS-CV, оброблені 1000 мг/л гліциризину.