

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-14-18

УДК 616.9: 578.834.1]-092-085

¹Вастьянов Р. С., ¹Козішкурт О. В., ¹Голубятников М. І., ²Камаралі А. О.**МОЖЛИВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ХВОРОБИ COVID-19, СПРИЧИНЕНОЇ КОРОНАВІРУСОМ SARS-COV-2**¹Одеський національний медичний університет (м. Одеса)²Громадська організація «Незалежний центр фармаконагляду» (м. Київ)

kozishkurt.n@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки Одеського національного медичного університету: «Вивчення етіологічної структури збудників кишкових інфекційних хвороб з метою удосконалення існуючої системи епідеміологічного нагляду» (номер державної реєстрації 118U007318; термін виконання – 2019-2023 рр.).

Вступ. Назва вірусу походить від лат. corona – корона, внаслідок того, що пепломери створюють навколо оболонки віріона виражене обрамлення, на зразок зубців корони, що видно при електронній мікроскопії.

Coronaviridae входить до складу загону Nidovirales, до якого відносяться сімейства Arteriviridae і Roniviridae. Сімейство Coronaviridae включає дві підродини Coronavirinae і Torovirinae (названі за формою нуклеокапсида) [1].

Коронавіруси інфікують птахів, ссавців, у тому числі людей. Вірус вражає епітелій респіраторного та шлунково-кишкового тракту, основними клінічними проявами є респіраторний і діарейний синдроми. Мають вузький спектр господарів, проте здатні долати міжвидовий бар'єр і викликати епідемічні спалахи. Доведена можливість проникнення збудника в людську популяцію від гімалайських циветт, енотовидних собак, бірманських борсуків. Зараження відбувається при вживанні недостатньо термічно обробленого м'яса тварин, описана роль кажанів в передачі вірусу [2].

Віріон коронавірусів має сферичну форму (150-160 нм) і покритий ліпідної оболонкою, з масою 400 МДа, пепломери на поверхні віріона складаються з тримерів білка S (spike – шип) і містять поверхневий глікопротеїд (HE) з гемаглютинуючою і естеразною активністю. Трансмембранні білки M і E грають важливу роль у побудові та підтримці стабільності віріонів. Нуклеокапсид, утворений білком N, має спіральну симетрію, розташований в центральній частині нуклеокапсида. Геном коронавірусу представлений одноланцюговою РНК, позитивної полярності, яка представляє собою інфекційну мРНК, кепіровану на 5'-кінці і поліаденоїловану на 3' [1].

Основними клітинами-мішенями для коронавірусів є епітеліальні клітини і макрофаги. Залежно від використовуваних рецепторів (з якими зв'язується S-білок вірусу) коронавіруси поділяють на три групи: 1-а група використовує N-амінопептидазу (CD-13, або APN), 2-а – поверхневий клітинний білок CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecu-

le 1 – ембріокарцінома-асоційована молекула клітинної адгезії 1 типу) із субсімейства іммуноглобулінових рецепторів і ангіотензин-перетворюючого ферменту, 3-тя – сіалові кислоти, що містять α -2,3-глікозидний зв'язок і N-ацетил-9-O-ацетилнейрамінової кислоти [2, 3].

Після проникнення в клітину-мішень вірусна РНК виступає у якості матричної РНК для синтезу функціонально важливих білків. Реплікація геномної РНК здійснюється за допомогою полімеразного комплексу, при цьому синтезується РНК негативної полярності, яка використовується для синтезу дочірніх повнорозмірних геномних і декількох субгеномних РНК [1].

Збір віріонів відбувається на мембранах ендоплазматичного ретикулу (ЕПР). Основну роль у формуванні зрілого віріона грають трансмембранні білки M і E. Пепломери необхідні для інфекційності. Нейтралізуючі антитіла у людини виробляються проти епітопів, розташованих на S, M, N і HE -антигенах. Найбільший захисний ефект при імунізації досягається при одночасному використанні S і N-білка. Детермінанти клітинної імунної відповіді знаходяться у складі N-білка.

Рід Coronavirus включає три групи вірусів. До першої відносять: CCoV – коронавірус собак, FCoV – коронавірус кішок, HCoV-229E – коронавірус людини 229E, PEDV – вірус епізоотичної діареї свиней, TGEV – вірус трансмісивного гастроентериту свиней [1, 4]. До другої – BCoV- коронавірус великої рогатої худоби; HCoV-NL63 – коронавірус людини NL63; HCoV-OC43, HCoV – коронавірус ентериту людей; MHV – вірус гепатиту мишей; PHEV – гемаглютинуючий вірус енцефаломієліту свиней; PCoV – коронавірус птахів, що викликає пухлякост; RBCoV – коронавірус кролів; RtCoV – коронавірус щурів; SARS-CoV (ТОРС – коронавірус людини). До третьої – IBV, PhCoV – коронавірус фазанів; TCoV – коронавірус індиків; RNDV – вірус Рунда, ізолюваний від кліщів Ixodes uriae на пташиних базарах в Норвегії.

Метою роботи стало аналітичне дослідження можливості застосування препаратів рослинного походження у якості засобів етіотропної та патогенетичної корекції гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-COV-2.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалами стали інформаційні ресурси мережі Internet (Pubmed, e-library), метод дослідження – описово-аналітичний.

Результати дослідження та їх обговорення. 12 березня 2020 ВООЗ визнала епідемічну ситуацію в світі щодо розповсюдження тяжкого респіраторного

синдрому, викликаного коронавірусом SARS-CoV-2, як пандемічну, даному захворюванню було надано назву COVID-19 [5].

Випадки захворювань на гостру респіраторну хворобу (ГРХ) COVID-19, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2, зареєстровані більш ніж в 170 країнах світу, які спочатку були пов'язані з поїздками в КНР, Італію, Південну Корею, Іран. У багатьох країнах випадки виявлені в осіб, які не відвідували ці країни. На сучасному етапі поширення COVID-19 відбувається за рахунок місцевої передачі від хворих, або носіїв та контактних осіб [5].

Основним джерелом інфекції є хвора людина, в тому числі, яка знаходиться в інкубаційному періоді захворювання. Передача інфекції здійснюється повітряно-крапельним (при кашлі, чханні, розмові), повітряно-пиловим і контактно-побутовим шляхами. Факторами передачі є повітря, харчові продукти і предмети побуту, контаміновані вірусом. Передача може відбуватись в умовах лікувальних установ при наданні медичної допомоги. У КНР зареєстровано понад 1700 підтверджених випадків захворювання медичних працівників, які надавали допомогу хворим на COVID-19. Випадки захворювань серед медичних працівників, які обслуговують хворих, зареєстровані в Італії, Іспанії, Україні [5, 6].

ГРХ COVID-19 належить до небезпечних інфекційних хвороб із множинними механізмами передачі. Передача збудника відбувається за рахунок: аерозольного, фекально-орального та контактного механізмів передачі. Аерозольний – реалізується повітряно-крапельним шляхом, при знаходженні в приміщенні із зараженою особою більше 15 хвилин, на відстані 182 см і менше. Дрібно-крапельний аерозоль, що містить збудника потрапляє на слизові оболонки верхніх і нижніх дихальних шляхів. Для багатьох респіраторних вірусів мінімальна інфекційна доза вважається низькою, тобто лише кілька вірусних частинок [5].

Стійкість коронавірусу на поверхнях пов'язане зі значним ризиком зараження. Якщо людина торкається до забруднених поверхонь, а потім до поверхні обличчя, вірус потрапляє на слизову оболонку носа, ротової порожнини або кон'юнктиви. Люди, що працюють в офісних приміщеннях, торкаються до лиця в середньому 15 разів на годину, що збільшує ризик передачі інфекції. Використання деяких металевих покриттів на поверхнях, що володіють противірусним ефектом в медичних і громадських установах може зменшити поширення інфекції. Існують дані про швидку інактивацію NiCoV-229E на поверхнях, які в своєму складі містять сполуки міді, при цьому швидкість інактивації була пропорційна процентному вмісту міді в сплаві. Сплави, що містять > 90% міді інактивують коронавіруси в кількості 10^3 копій швидше, ніж за 30 хв [6, 7]. Зараження відбувається через контакт з побутовими поверхнями, або предметами, контамінованими вірусом, при доторканні до рота, носа, кон'юнктиви, при вживанні контамінованих продуктів. Так, спалах, зареєстрований в Гонконзі в 2003 р., коли захворіло понад 300 осіб, був пов'язаний зі вживанням овочів, контамінованих господарсько-побутовими стічними водами [7, 8].

За даними Китайського центру з контролю і профілактики захворювань, збудник COVID-19 був ви-

явлений у: мокроті, бронхіальному секреті, крові, слині, калі і сечі, при цьому зберігав свою активність в біологічних рідинах при кімнатній температурі протягом 1-2 днів. Відомо, що COVID-19 може залишатися життєздатним в повітрі у вигляді дрібно-крапельного аерозолу протягом декількох годин, або потрапляючи на поверхні предметів – до 4-7 діб. На сталевих поверхнях і на пластмасі – до 2-3 діб. Встановлено, що при 21° С і відносній вологості 30-40% збудник зберігає життєздатність на: тефлоні, поверхнях з полівінілхлориду, керамічній плитці, склі, виробках з нержавіючої сталі близько 5 діб, на поверхнях з кремнієвого каучуку – 3 дні [6].

До збудника інфекції сприйнятливі люди різного віку, але особливо чутлива до COVID-19 вікова група старше 60 років. Доведено можливість внутрішньосімейної передачі інфекції, описані безсимптомні випадки інфекції. Немає об'єктивних доказів можливості розвитку внутрішньоутробної інфекції, або ускладнень у новонароджених, при виявленні у матері пневмонії в третьому триместрі вагітності. За рекомендацією Національної комісії з охорони здоров'я Китаю необхідно вести моніторинг вагітних, в тому числі і після одужання, а також ізолювати дитину від хворої матері після народження протягом 14 днів [9, 10].

У більшості людей захворювання має легкий або середньої тяжкості перебіг. Близько 15% випадків захворювання має перебіг у тяжкій формі з необхідністю застосування кисневої терапії, в 5% – стан хворих критичний. Летальність внаслідок інфікування COVID-19 в середньому становить 4,5%, є повідомлення про вкрай низький рівень летальності (0,37% в Німеччині). Більш тяжкий, або фатальний хід частіше спостерігається у людей старшого віку і з супутніми захворюваннями, що потребує інтенсивної терапії та продовженої реабілітації [5, 9, 10-12].

До числа ефективних заходів профілактики відноситься часте миття рук і дотримання правил респіраторної гігієни. Найбільш ефективною стратегією є карантинні заходи і ізоляція людей старшого віку старше 70 років на період пандемії [5].

Основні відомі патогенетичні механізми при COVID-19.

SARS-CoV-2 має відмінні риси від інших коронавірусів: 1) наявність додаткового глікопротеїну (що поєднує властивості ферменту ацетил-естерази і антигену оболонки гемаглютиніну), який руйнує рецептори, що перешкоджають попаданню вірусу в клітини епітелію; 2) продукування нуклеокапсидного протеїну (N-білка), який є маркером інфекційної активності вірусу, що пригнічує механізми РНК-інтерференції (захисного механізму регулювання експресії генів у еукаріот) [13, 14].

Основним патогенетичним механізмом, який розвивається при проникненні COVID-19 в клітку є піроптоз клітин. Вірус активізує ферментний каскад, зокрема каспазу-1, яка в свою чергу викликає підвищену секрецію прозапальних інтерлейкінів IL-1b і IL-8 та активацію білка ААР (апоптоз-асоційований білок), що є тригерами піроптозу клітин. Інфекційний процес характеризується лімфопенією (63%), лейкопенією (25%), високим рівнем прозапальних цитокінів (IL-1b, IL-7, IL-8, IL-10, TFN- α , IFN- γ та ін.) [15, 16].

Первинне розмноження вірусів в клітинах епітелію верхніх дихальних шляхів обумовлює первинну імунну відповідь: їх масовий апоптоз і піроптоз, додатково відбувається піроптоз макрофагів і лімфоцитів. Вірус гематогенно поширюється з місць первинного ураження, проникає в лімфоцити, моноцити і макрофаги, в клітини різних органів і тканин [15].

S-білок вірусу SARS-CoV-2 пригнічує експресію рецептора AEC2, що призводить до різкого зменшення його кількості на поверхні мембрани клітин. Зменшення функціональної активності AEC2 призводить до порушень у функції ренін-ангіотензинової системи і, як наслідок, до набряку клітин, збільшення проникності судин. У клітинах легенів при наявності значної кількості прозапальних цитокінів: IL-1b і TNF- α порушення функції рецептора AEC2 відбувається набагато швидше. На клітинних моделях показано, що зменшення кількості білка AEC2 є результатом взаємодії прозапальних цитокінів і S-білка вірусу SARS-CoV-2 [15, 16].

Після первинної імунної відповіді настає вторинна, що у випадку з SARS-CoV призводить до додаткового порушення функції легенів. Антитіла проти S-білка (anti-S-IgG) викликають тяжке ураження легень. Встановлено, що рівень анти-S-IgG нейтралізуючих антитіл в сироватках хворих, прямо корелював з ризиком розвитку летальних випадків. Так, у померлих пацієнтів піковий рівень антитіл anti-S-IgG виявляли на 14-15 добу, на відміну від одужавших, у яких це спостерігалось на 20 день хвороби. Anti-S-IgG сприяють виробленню IL-8 макрофагами і моноцитами, які мігрують у вогнища запалення, що призводить до важкого імунопатологічного ураження легень [16, 17].

У цій статті ми зупинилися на встановлених механізмах ураження організму, що викликані вірусом. Патогенез захворювання можна розділити на дві стадії: 1) первинна відбувається до утворення anti-S-IgG, 2) вторинна – після утворення. Первинна стадія характеризується порушенням функцій білка AEC2 і його каталізом, масовим виділенням цитокінів, що призводить до апоптозу і піроптозу клітин. Помірна імунна відповідь сприяє поступовому зменшенню вірусного навантаження і елімінації вірусу з організму, гостра реакція – супроводжується репродукцією прозапальних цитокінів і швидкою продукцією великої кількості anti-S-IgG антитіл, що призводить до фатальних наслідків [17].

Можливі шляхи корекції патологічного процесу.

Кожна стадія розвитку ГРХ COVID-19 має свої особливості для потенційно успішної терапії, яка може бути використана. На обох етапах спільним є те, що зниження рівня прозапальних цитокінів є критерієм успішної терапії. В якості основних мішеней можуть розглядатися: TNF- α і IL-8 [17, 18].

В даному огляді хотілося зупинитися на лікарських засобах, які потенційно можуть впливати на перебіг ГРХ COVID-19. Відсутній консенсус щодо застосування хлорохіну в терапії, вони продовжують широко використовуватися при середніх і тяжких формах ГРХ COVID-19. Автори висловлюють сумніви про наявність протівірусного ефекту цієї групи препаратів [11, 19]. Плазмоцити, дендритні клітини і інші антиген-презентуючі клітини (APC), включаючи моноцити, макрофаги і В-клітини, є продуцентами великої

кількості прозапальних цитокінів. Гідроксихлорохін в APC-клітинах потягально впливає на зв'язування лігандів TLR7 і TLR9 і на передачу сигналів на toll-подібні рецептори (TLR), що пригнічує активацію клітин і TLR-індуковану продукцію цитокінів. У плазмоцитах, дендритних клітинах і В-лімфоцитах цей препарат може пригнічувати процесинг антигенів і подальшу презентацію головного комплексу гістосумісності II типу Т-клітинам, запобігаючи активації Т-клітин, диференціюванню і експресії сигнальних молекул (таких як CD-154), що знижує продукцію цитокінів (IL-1, IL-6 і TNF- α) Т-клітинами і В-клітинами та потенційно може знижувати тяжкість перебігу ГРХ COVID-19. Проте остаточної ясності у співвідношенні ризик-користь від застосування хлорохіну немає [19].

Встановлено протизапальні та протівірусні ефекти у полісахаридів деяких рослин. Полісахариди *Astragalus mongholicus* (APS) мають потенційний протівірусний ефект проти вірусу пташиного інфекційного бронхіту (IBV), який відносять до третьої групи коронавірусів (IBV, PhCoV; TCoV; RNDV) [1], регулюючи експресію цитокінів TNF- α та IL-8 [20].

Вплив APS на реплікацію IBV досліджували в клітинах нирок курячого ембріона (CEK). APS інгибує реплікацію IBV *in vitro*. Титри IBV в інфікованих клітинах CEK, були значно знижені при обробці APS в дозі від 30 мкг/мл і вище. Пригнічення реплікації IBV після застосування APS у птахів було пов'язане зі зниженням рівнів мРНК, цитокінів: IL-1b, IL-6, IL-8 і TNF- α [20]. На сучасний період існує безліч серотипів IBV, але через події рекомбінації у вірусному геномі часто відбуваються точкові мутації і регулярно з'являються нові геноваріанти, що призводить до невдалих спроб створення вакцини. Ван і співавт. повідомили, що при введенні APS достовірно зменшувалась експресія TNF- α , IL-1b і IL-8 ($p < 0,05$) в клітинах монокультури клітин аденокарциноми товстого кишечника Caco2 [21]. Ці дані припускають потенційне використання APS як протівірусних агентів проти IBV.

Полісахариди пагонів *Solanum tuberosum* (протівірусний препарат панавір) надають жарознижуючу дію, мають протівірусну [22], імуномодулюючу активність, підвищують неспецифічну резистентність організму до різних інфекцій, сприяють індукції лейкоцитами інтерферонів α і γ . Використання панавіру в складі комплексної терапії ГРЗ і грипу [23], призводило до вірогідного зменшення тяжкості і тривалості катаральних явищ, інтоксикації у порівнянні з особами контрольної групи, у яких проводилося лікування без застосування препарату.

У дослідженні Н.А. Рахманінова [24] показано протівірусну дію полісахаридів пагонів *Solanum tuberosum* (препарат «Форвет») на перебіг інфекційного перитоніту у кішок (FCoV – Felinae Coronavirus – перша група коронавірусів) [1]. Використання препарату у коронавірус-позитивних кішок супроводжується достовірним зниженням титрів антитіл до коронавірусу у більшості досліджених тварин.

Вплив полісахаридів *Solanum tuberosum* на цитокіновий профіль показано в роботі Т.С. Калініної [25]. Для дослідження рівня експресії цитокінів використовували суспензію мононуклеарів (лімфоцити, моноцити, бластні клітини) периферичної крові пацієнтів. У суспензії визначали концентрацію про- і протизапальних цитокінів, дослідження проводили до і

кілька разів упродовж лікування. Встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня експресії IL-8, TNF- α у пацієнтів, які отримували панавір парентерально, у порівнянні з вихідними значеннями.

Висновки.

1. Зважаючи на відомі механізми патогенезу гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, зокрема високий рівень прозапальних цитокінів (IL-1b, IL-7, IL-8, IL-10, TNF-альфа, IFN-гамма) і доведений інгібуючий вплив рослинних полісахаридів *Astragalus mongholicus* і *Solanum tuberosum* (панавір) на рівень IL-8, TNF- α , зазначені лікарські засоби можна розглядати, як потенційно здатні зменшити тяжкість перебігу захворювання і попередити його наслідки.

2. Представлені дані спонукають уважніше розглянути зазначені препарати, як можливі засоби комплексної терапії, завдяки наявним: протизапальному, противірусному та імунomodуючому ефектам.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження будуть продовжені у напрямку вивчення ефективності застосування рослинних препаратів для лікування гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2. Виявлені у хворих ізоляти коронавірусу SARS-CoV-2 будуть піддані молекулярно-генетичним дослідженням з метою вивчення їх особливостей з подальшим визначенням домінуючих штамів збудника та генетичного розмаїття.

Література

- L'vov DK. Meditsinskaya virusologiya. Moskva: OOO «Meditsinskoye informatsionnoye aginstvo». 2008. 656 s. [in Russian].
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiology*. 2020;5:536-544.
- Jaimes JA, Millet JK, Stout AE, Andre NM, Whittaker GR. A tale of two viruses: the distinct spike glycoproteins of feline coronaviruses. *Viruses*. 2020 Jan;12(1):83. doi: 10.3390/v12010083.
- Dzyublyk IV, Obertyn's'ka OV. Koronavirusy lyudyiny ta zakhvoryuvannya orhaniv dykhannya. *Zdorov'ya suspil'stva*. 2015;4:39-47. [in Ukrainian].
- Center for disease control and prevention [Internet]. 2020 [updated 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.
- Ren S, Wang WB, Hao YaG, Zhang HR, Wang ZC, Che YeLn, et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases*. 2020;8(8):1391-1399. doi: 10.12998/wjcc.v8.i8.1391.
- Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. Human Coronavirus 229E Remains Infectious on Common Touch Surface Materials. *mBio*. 2015;6(6):e01697-15. doi: 10.1128/mBio.01697-15.
- SamPATHkumar P, Temesgen, Z, Smith T, Thompson R. SARS: Epidemiology, Clinical Presentation, Management, and Infection Control Measures. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003;78(7):882-890.
- Kannan S, Shaik Syed AP, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006-2011.
- Vellingir B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ*. 2020 Jul 10;725:138277. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138277.
- Hajjar LA, Costa IBSDS, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Annals of Intensive Care*. 2021 Feb 18;11(1):36. doi: 10.1186/s13613-021-00820-w.
- Holubov's'ka OA. Postkovidnyy syndrom: patohenez ta osnovni napryamy reabilitatsiyi. *Medychna hazeta «Zdorov'ya Ukrayiny 21 storichya»* 2021;3:496.
- 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 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Zeng Q, Langereis M, van Vliet A, Huizinga E, de Groot R. Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(26):9065-9069.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin*. 2020 Jun;35(3):266-271. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
- Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Yo, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:7809-7814.
- Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(5):491-494.
- Huang J, Song W, Huang H, Sun Q. Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19. *J Clin Med*. 2020 Apr;9(4):1131. doi: 10.3390/jcm9041131.
- Sharma A. Chloroquine paradox may cause more damage than help fight COVID-19. *Microbes and Infection*. 2020;22:154-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.04004>.
- Zhang P, Liu X, Liu H, Wang W, Liu X, Li X, et al. Astragalus polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication. *Microb Pathog*. 2018 Jan;114:124-128. doi: 10.1016/j.micpath.2017.11.026.
- Zheng Yi, Ren W, Zhang L, Zhang Yu, Liu D, Liu Yo. A Review of the Pharmacological Action of Astragalus Polysaccharide. *Front Pharmacol*. 2020;11:349. doi: 10.3389/fphar.2020.00349.
- TOV Natsional'na doslidnyts'ka kompaniya. Instruktsiya z medychnoho zastosuvannya preparatu Panavir. Kyiv: TOV Natsional'na doslidnyts'ka kompaniya; 2020. 22 s. [in Ukrainian].
- Tkachenko LI, Rtshcheva LV, Dokhov MB. Novyye vozmozhnosti povysheniya effektivnosti terapii grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(6):45-51. [in Russian].
- Rakhmaninova N.A, Terekhova YUO. Otsenka effektivnosti primeneniya preparata «Forvet» dlya profilaktiki infektsionnogo peritonita u koshek. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Melkiye domashniye i dikiye zhivotnyye*. 2015;2:48-52. [in Russian].
- Kalinina TS, Zlenko DV, Kiselev AV, Litvin AA, Stovbun SV. Antiviral activity of the high-molecular-weight plant polysaccharides (Panavir®). *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;161:936-938.

МОЖЛИВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ХВОРОБИ COVID-19, СПРИЧИНЕНОЇ КОРОНАВІРУСОМ SARS-COV-2

Вастьянов Р. С., Козішкурт О. В., Голубятников М. І., Камаралі А. О.

Резюме. *Мета.* Аналітичне дослідження можливості застосування препаратів рослинного походження у якості засобів етіотропної та патогенетичної корекції гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-COV-2 *Матеріали і методи:* матеріалами стали інформаційні ресурси мережі Internet (PubMed, e-library), метод дослідження – описово-аналітичний.

Результати та обговорення. У статті наведено відомості про етіологію, епідеміологію та патогенез коронавірусної інфекції за даними вивчення епідемічних спалахів, зареєстрованих в 2002, 2004 і 2019-2020 рр. Відомі протизапальні та противірусні ефекти полісахаридів *Astragalus mongholicus* вивчали на клітинах нирок курячого ембріона, заражених вірусом пташиного інфекційного бронхіту PhCov, який відносять до третьої групи коронавірусів. Титри збудника вірогідно зменшувались при обробці у дозі 30 мкг/мл. Потенційний противірусний ефект доведено при лікуванні птахів: етіотропна дія супроводжувалась пригніченням реплікації вірусів, патогенетична – зниженням рівнів мРНК, цитокінів: IL-1b, IL-6, IL-8 і TNF- α . Полісахариди пагонів *Solanum tuberosum* у вигляді ін'єкційної форми лікарський препарат Панавір володіють противірусною, імуномодулюючою активністю, підвищують неспецифічну резистентність організму до різних інфекцій, сприяючи індукції лейкоцитами інтерферонів α і γ . Використання панавіру в складі комплексної терапії ГРЗ і грипу, призводило до вірогідного зменшення тяжкості і тривалості катаральних явищ, інтоксикації у порівнянні з особами контрольної групи, у яких проводилося лікування без застосування препарату. Доведено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня експресії IL-8, TNF- α у пацієнтів, які отримували панавір парентерально, у порівнянні з вихідними значеннями. Встановлено противірусну дію полісахаридів пагонів *Solanum tuberosum* на перебіг інфекційного перитоніту у кішок, що викликаний FCoV – Felinae Coronavirus. Використання препарату у коронавірус-позитивних кішок супроводжується достовірним зниженням титрів антитіл до коронавірусу у більшості досліджених тварин. Показана можливість застосування препаратів рослинного походження з метою зменшення тяжкості перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 шляхом корекції патогенетичних механізмів захворювання та противірусної дії.

Висновки. Зважаючи на відомі механізми патогенезу гострої респіраторної хвороби COVID-19, зокрема, продукування імунокомпетентними клітинами високого рівня прозапальних цитокінів (IL-1b, IL-8, TNF- α) і доведений інгібуючий вплив рослинних полісахаридів *Astragalus mongholicus* і *Solanum tuberosum* (панавір) на їх рівень, зазначені лікарські засоби можна розглядати, як ті, що здатні потенційно зменшити тяжкість перебігу захворювання і попередити його наслідки завдяки наявній комплексній дії: протизапальній, противірусній та імуномодулюючій.

Ключові слова: гостра респіраторна хвороба COVID-19, патогенетичні підходи до лікування.

POSSIBLE PATHOGENETIC APPROACHES TO THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE COVID-19 CAUSED BY CORONAVIRUS SARS-COV-2

Vastyanov R. S., Kozishkurt O. V., Golubyatnikov M. I., Kamarali A. O.

Abstract. The purpose of the study: analytical study of the possibility of using herbal preparations as a means of etiotropic and pathogenetic correction of acute respiratory disease COVID-19 caused by coronavirus SARS-COV-2. **Materials and methods:** materials became information resources of the Internet (Pubmed, e-library), research method – descriptive-analytical.

Results and discussion. The article provides information on the etiology, epidemiology and pathogenesis of coronavirus infection according to the study of epidemic outbreaks registered in 2002, 2004 and 2019-2020. Known anti-inflammatory and antiviral effects of *Astragalus mongholicus* polysaccharides have been studied in chicken embryo kidney cells infected with avian infectious bronchitis virus PhCov, which belongs to the third group of coronaviruses. Pathogen titers probably decreased when treated at a dose of 30 $\mu\text{g} / \text{ml}$. The potential antiviral effect has been proven in the treatment of birds: the etiotropic effect was accompanied by inhibition of virus replication, pathogenetic – a decrease in mRNA levels, cytokines: IL-1b, IL-6, IL-8 and TNF- α . Polysaccharides of shoots of *Solanum tuberosum* in the form of an injectable form of the drug (Panavir) have antiviral, immunomodulatory activity, increase non-specific resistance of the body to various infections, promoting the induction of leukocytes interferons α and γ . The use of panavir in the complex therapy of acute respiratory diseases and influenza, led to a probable reduction in the severity and duration of catarrhal phenomena, intoxication in comparison with the control group, which was treated without the drug. There was a significant ($p < 0.05$) decrease in the expression of IL-8, TNF- α in patients receiving panavir parenterally, compared with baseline. The antiviral effect of polysaccharides of *Solanum tuberosum* shoots on the course of infectious peritonitis in cats caused by FCoV – Felinae Coronavirus has been established. The use of the drug in coronavirus-positive cats is accompanied by a significant decrease in antibody titers to coronavirus in most of the studied animals. The possibility of using herbal preparations to reduce the severity of acute respiratory disease COVID-19 caused by coronavirus SARS-CoV-2 by correcting the pathogenetic mechanisms of the disease and antiviral action is shown.

Conclusions. Due to the known mechanisms of pathogenesis of acute respiratory disease COVID-19, in particular, the production by immunocompetent cells of high levels of proinflammatory cytokines (IL-1b, IL-8, TNF- α) and proven inhibitory effect of plant polysaccharides *Astragalus mongholicus* and *Solanum tuberosum* (panavir) level, these drugs can be considered as those that can potentially reduce the severity of the disease and prevent its consequences due to the existing complex action: anti-inflammatory, antiviral and immunomodulatory.

Key words: acute respiratory disease COVID-19, pathogenetic approaches to treatment.

*Рецензент – доц. Луценко Р. В.
Стаття надійшла 26.01.2021 року*