

С. Саторов¹, С.Н. Мавлоназарова², С.Дж. Юсуфи²

ВИРУСИНГИБИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ РАСТЕНИЯ ВИДА FERULA KUHISTANICA KOROVIN, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ВЫСОКОГОРНЫХ УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

¹НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана», кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

²ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», кафедра фармакогнозии и ОЭФ

Мавлоназарова С.Н. – аспирант кафедры фармакогнозии ОЭФ, ГОУ «ТГМУ им Абуали ибни Сино»; E-mail: smavlon88@mail.ru; Тел.: +992559993188

В работе представлены результаты исследований экстракта, полученного из корня *Ferula kuhistanica* Korov, по отношению к 2-м штаммам вируса гриппа: A/Vlad/2/09(H1N1) и A/Almaty/8/98(H3N2). Показано, что экстракт *F. kuhistanica* Korov. проявляет избирательную противовирусную активность и в основном действует на вирус гриппа штамма A/Vlad/2/09(H1N1), не проявляя ингибирующий эффект в отношении другого антигенного варианта данного вируса – штамма A/Almaty/8/98(H3N2). Исследуемый экстракт характеризовался высокими показателями IC_{50} , EC_{50} и IS_{50} . Его химиотерапевтический эффект (ХТИ) в 23 раза больше, чем у коммерческого противогриппозного препарата – тамифлю. Полученные данные открывают перспективы для возможности использования экстрактов, полученных из корня различных видов рода *Ferula*, произрастающих на территории нашей страны при разработке противогриппозных препаратов.

Ключевые слова: *f.kuhistanica* Korov, вирусы гриппа, IC_{50} , EC_{50} , IS_{50}

S. Satorov¹, S.N. Mavlonazarova², S.J. Yusufi²

ANTIVIRAL EFFECT OF THE FERULA KUHISTANICA KOROVIN PLANT, GROWING IN THE HIGH-MOUNTAIN CONDITIONS OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

¹NCEI “Medical and Social Institute of Tajikistan”, Department of Microbiology, Virology and Immunology

²SEI “Avicenna Tajik State Medical University”, Department of Pharmacognosy and OEF

Mavlonazarova S.N. - postgraduate student of the Department of Pharmacognosy and OEF, “Avicenna Tajik State Medical University”; E-mail: smavlon88@mail.ru; Tel: +992559993188

This work presents the results of studies on the extract obtained from the root of *Ferula kuhistanica* Korov, in relation to 2 strains of the influenza virus: A/Vlad/2/09(H1N1) and A/Almaty/8/98(H3N2). It has been shown that the *F. kuhistanica* Korov extract exhibits selective antiviral activity and primarily acts on the influenza virus strain A/Vlad/2/09(H1N1), not showing an inhibitory effect against another antigenic variant of this virus – the strain A/Almaty/8/98(H3N2). The tested extract was characterized by high IC_{50} , EC_{50} and IS_{50} indicators. Its chemotherapeutic effect (XTI) is 23 times higher than that of the commercial anti-influenza drug - Tamiflu. The data obtained open up prospects for the possible use of extracts obtained from the root of various species of the genus *Ferula*, growing in our country, in the development of anti-influenza drugs.

Keywords. *F.kuhistanica* Korov, influenza viruses, IC_{50} , EC_{50} , IS_{50}

Актуальность. Одной из проблем современного фармацевтического рынка является недостаточный арсенал и малая эффективность лекарственных препаратов, против патогенных для человека бактерий и вирусов. Другой, не менее важной, составляющей этой проблемы является лекарственная устойчивость патогенных агентов, связанная с возникновением у микроорганизмов

резистентности к применяемым препаратам, что приводит к снижению или полной потере эффективности лекарственной терапии и, соответственно, к необходимости поиска новых медикаментозных средств [3, 11].

В последнее время возрастает негативная роль вирусных заболеваний, появляются новые разновидности инфекций, вирусной природы. Только за

последние 10–15 лет путём изменчивости стали активизироваться или появились несколько новых вариантов вирусов, включая новый штамм коронавируса – возбудителя Covid-19 [13].

По данным многочисленных исследователей ежегодные эпидемии сезонного гриппа приводят к повышению заболеваемости вирусной инфекционной патологии и смертности во всем мире, что обусловлено недостаточной эффективностью профилактических и терапевтических препаратов [9]. Это обстоятельство особенно существенно при осложнённых вирусных заболеваниях, в случае которых реабилитация больных может осуществляться в течении длительного времени [2, 14]. В данном контексте, большой интерес представляют растительные лекарственные средства, рациональное применение которых сочетает в себе хороший терапевтический эффект и относительную безвредность. [6, 15].

Таким образом, фитопрепараты являются актуальной составной частью современной фарминдустрии благодаря сочетанию безвредности, эффективности и относительно низкой стоимости. Разработка фитопрепаратов с антивирусным действием весьма перспективна и может решить многие проблемы патологии данной природы, включая проблему устойчивости к лекарственным средствам [1].

Цель исследования. Изучить противовирусную активность экстракта, полученного из корня *Ferula kuhistanica Korov* по отношению к штаммам вируса гриппа.

Материал и методы исследования. Специфическую вирусингибирующую активность спиртового экстракта *Ferula kuhistanica Korov* определяли

в соответствии с методическими рекомендациями «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [4]. Разные дозы экстракта смешивали с равным объёмом 100 Ig ЭИД₅₀/мл вируса. Через 30 мин инкубации при 37°C смесь инокулировали в 10-дневные куриные эмбрионы. Вирусы выращивали в аллантоисной полости куриных эмбрионов в течение 24-48 часов, (в зависимости от штамма вируса) при 37°C. Для определения противовирусной активности исследуемого экстракта были взяты штаммы вируса гриппа с различной антигенной формулой: *A/Vlad/2/09 (H1N1)* и *A/Almaty/8/98(H3N2)*.

Антивирусную активность исследуемого экстракта сравнивали с антивирусной активностью коммерческого противогриппозного препарата тамифлю (контроль+).

Все результаты были подсчитаны и выражены как среднее ± стандартная ошибка среднего (SEM). Представлены результаты трех независимых экспериментов, в каждом из которых было 4 повторности. Различия между более чем двумя группами анализировали на статистическую значимость с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Исследование проводилось на базе лаборатории Противовирусной защиты Института микробиологии и вирусологии КН МОН, г. Алматы.

Результаты исследования и их обсуждение. Противовирусную активность экстракта, полученного из корня *F. Kuhistanica Korov* оценивали по степени 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀), по 50% эффективной концентрации (EC₅₀) и по

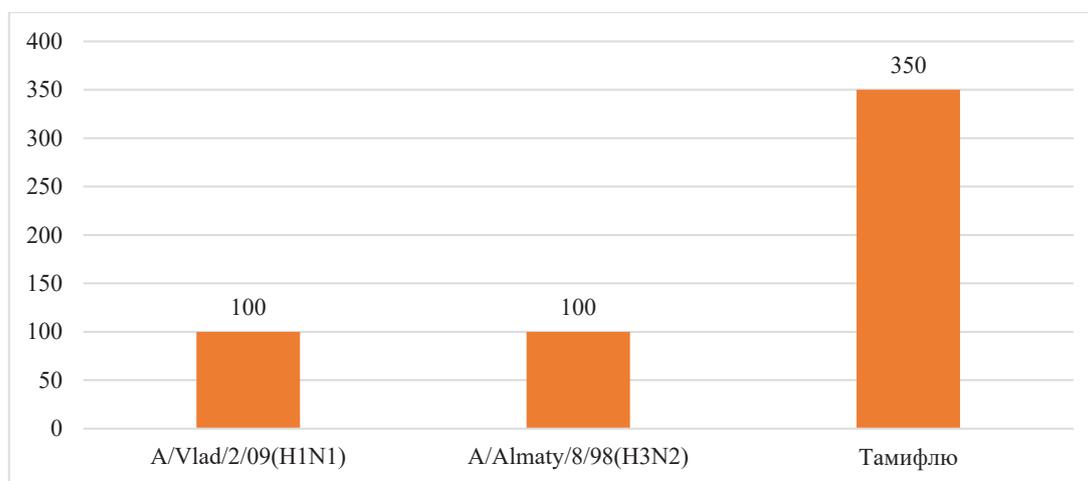


Рисунок 1. Вирусингибирующая концентрация (IC₅₀) исследуемого экстракта в отношении штаммов вируса гриппа (мкг/мл).

селективному индексу (SI) или химиотерапевтическому индексу (ХТИ).

Ингибирующую концентрацию определяли как концентрацию препарата, которая проявляла цитопатогенное действие вируса на 50% по сравнению с контролем. Как видно из представленных в рис. 1 данных, экстракт, полученный из корня *F. kuhistanica* Korov проявляет более высокую противовирусную активность в отношении вирусов гриппа, чем препарат сравнение, т.е. тамифлю. Так, подавление репликации обоих использованных в эксперименте штаммов вируса гриппа происходит при значимо меньших ингибирующих концентрациях (IC_{50}) исследуемого экстракта, чем препарата сравнение. Например, исследуемый экстракт ингибировал репликацию вирусов *A/Vlad/2/09(H1N1)* и *A/Almaty/8/98(H3N2)* в концентрации $IC_{50} \Rightarrow 100,0$ мкг/мл. В то же вре-

мя этот показатель для препарата сравнение, т.е. тамифлю, составлял $IC_{50} \Rightarrow 350,0$ мкг/мл.

Эффективная концентрация (EC_{50}), т.е. концентрация, вызывающая 50% защитный эффект относительно вирусного контроля и индекс селективности (SI) или химиотерапевтический индекс (ХТИ) являются важными показателями противовирусного действия лечебного препарата или исследуемого соединения. Селективный индекс рассчитывали, как отношение CC_{50} к IC_{50} . Как видно из рис. 2 исследуемый экстракт обладает статистически значимой 50% эффективной концентрацией (EC_{50}) в отношении использованных в работе антигенных вариантов штаммов гриппа. Эффективная концентрация экстракта для штамма *A/Vlad/2/09(H1N1)* составляла всего 0,38 мкг/мл, когда для штамма *A/Almaty/8/98(H3N2)* этот показатель находился на уровне 4,0 мкг/мл.

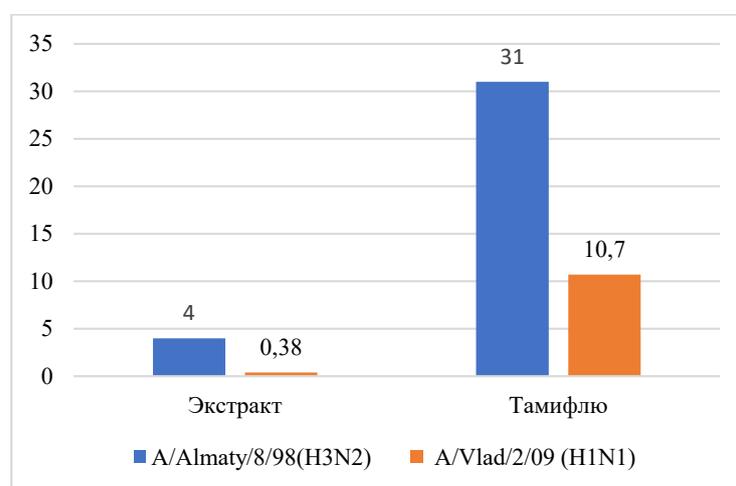


Рисунок 2. Эффективная концентрация (EC_{50}) исследуемого экстракта в отношении штаммов вирусов гриппа (мкг/мл)

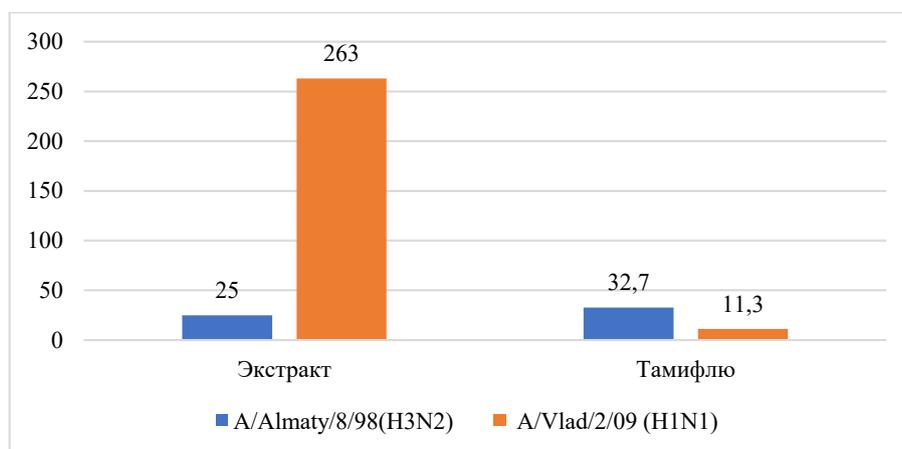


Рисунок 3. Индекс селективности (SI_{50}) исследуемого экстракта в отношении штаммов вируса гриппа (мкг/мл)

Обращает на себя внимания высокий индекс селективности исследуемого экстракта. Из рис.3 мы видим, что индекс селективности или химиотерапевтический индекс был максимальным (263 мкг/мл) только в отношении вируса *A/Vlad/2/09 (H1N1)*. Для другого варианта данного вируса, т.е. штамма *A/Almaty/8/98 (H3N2)* этот показатель был значительно низким и не превышало 25 мкг/мл.

Обсуждение. Вирусные патологии представляют собой общую угрозу здоровью населения всех стран, вне зависимости от уровня социально-экономического развития. Вирусы, содержащие генетический аппарат в виде РНК, а также ДНК, вызывают целый ряд достаточно серьезных заболеваний, как у животных, так и у людей. Особую проблему создают возбудители так называемые «особо опасных или карантинных вирусных инфекций», включая штамм нового коронавируса – этиологического агента Covid-19 [16].

Также, постоянную угрозу для здоровья, как животных, так и людей представляет постоянная циркуляция и реассортации вирусов гриппа в природе. Высокая изменчивость, появления и распространения новых генетических вариантов вируса, на примере птичьего и свиного гриппа, вызывают определенные трудности при терапии и профилактике инфекций данной этиологии [10]. Трудность заключается в разработке препаратов, избирательно ингибирующих репродукцию вируса и не вызывающих различные побочные эффекты. В данном контексте наиболее приемлемы противовирусные лекарства, разработанные на основе соединений, полученных из натуральных источников, особенно лекарственных растений [16].

Противовирусный эффект некоторых видов растений рода *Ferula* продемонстрирован во многих исследованиях [8, 12]. Однако в научной литературе нет информации о противовирусных свойствах растений данного рода, произрастающих в нашей стране, т.е. в регионе со специфическими природно-экологическими условиями.

В настоящем исследовании показана ингибирующая активность спиртового экстракта *Ferula kuhistanica Korov* в отношении 2-х штаммов вируса гриппа, с различной антигенной формулой: *A/Vlad/2/09(H1N1)* и *A/Almaty/8/98(H3N2)*.

По данным литературы, одним из эффективных противовирусных препаратов является тамифлю, который при низких значениях IC_{50} обладает способностью подавлять репродукцию многих типов и подтипов вирусов данной группы на куриных эмбрионах [5]. В этой связи в качестве

положительного контрольного образца нами был использован данный препарат.

На первом этапе нашей работы была изучена 50% ингибирующая концентрация (IC_{50}), исследуемого спиртового экстракта, полученного из корня регионального эндемичного растения – *F. kuhistanica Korov* в отношении тестовых штаммов вируса гриппа. Установлен его повышенный ингибирующий эффект в отношении штаммов, с различной антигенной структурой. Так, проведенная нами сравнительная оценка показала, что исследуемый экстракт по этому показателю более чем в три раза эффективнее известного противовирусного препарата - тамифлю.

Следует отметить, что в научной литературе данных о биологической активности *F. kuhistanica Korov* отсутствует. В тоже время имеется информация о противовирусной активности экстрактов или камеди, полученных из корней различных видов рода *Ferula*. В частности, Chia-Lin Lee и соавт. [7] установлено, что для экстракта *F. assafoetida* показатель 50% ингибирующей концентрации в отношении вируса гриппа с антигенной формулой A(H1N1) намного лучше, по сравнению с аналогичными показателями коммерческого противовирусного препарата – амантадин.

К другим ключевым критериям оценки эффективности разрабатываемых противовирусных лекарств или потенциальных источников таковых препаратов относятся показатели эффективной концентрации (EC_{50}) и селективного (SI) или химиотерапевтического индекса (ХТИ).

Результаты нашего исследования показали, что экстракт *F. kuhistanica Korov* характеризуется достаточно выраженной эффективной концентрацией и избирательным химиотерапевтическим индексом. Так, исследуемый экстракт имеет высокий химиотерапевтический эффект (в 23 раза больше) в отношении штамма *A/Vlad/2/09(H1N1)* по сравнению с тамифлю. Другой использованный в работе штамм – *A/Almaty/8/98(H3N2)* проявлял примерно одинаковую чувствительность, как к экстракту, так и к широко применяемому при гриппе препарату - тамифлю, т.е. показатель индекса селективного индекса (SI) экстракта и препарата сравнения находился в пределах от 25 до 32,7.

По-видимому, вариация ингибирующей активности по отношению к разным вариантам вируса гриппа связана с их генетической разновидностью, что требует от учёных более детальных исследований.

Заключение. Таким образом, впервые проведено исследование противовирусной активности одного из представителей рода *Ferula* – *F. Kuhistanica Korov*, произрастающего в высокогорных условиях Республики Таджикистан. Исследование противовирусных свойств спиртового экстракта в отношении 2-х штаммов вируса гриппа человека – *A/Vlad/2/09(H1N1)* и *A/Almaty/8/98(H3N2)* показало, что исследуемый экстракт обладает избирательным действием по отношению к вирусам гриппа различной антигенной структуры. Высокая противовирусная активность (по терапевтическому индексу, в 23 раза превосходящая таковые показатели коммерческого противогриппозного препарата тамифлю) относительно штамма *A/Vlad/2/09(H1N1)* и низкая активность в отношении другого использованного в работе тестового вируса – штамма *A/Almaty/8/98(H3N2)*, вероятно связано с особенностью наружной оболочки вирусов гриппа или рецепторов на поверхности клеток, которые характеризуются строгой специфичностью. Следовательно, обнаруженный нами противовирусный эффект исследуемого экстракта требует дальнейшего углубленного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 6-16 см. в REFERENCES)

1. Душенков В. Растительные препараты как потенциальные противовирусные средства для лечения SARS-COV-2 инфекции / В. Душенков, А. Душенкова // Вестник Авиценны. – 2022. - №24(1). – С. 113-122.
2. Егоров А.Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях / А.Ю. Егоров // MIR J. – 2018. - №5(1). – С. 1-11. doi: 10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11.
3. Мирзоева Ф.Д. Сравнительная оценка фунгицидной активности широко распространенных дикорастущих и эндемичных видов рода *Allium*, произрастающих в Таджикистан / Ф.Д. Мирзоева, С. Саторов // Здравоохранение Таджикистана. – 2021. - №3. – С. 55-61.
4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва. - 2012. - С. 1-944.
5. Попов А.Ф. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю) и Умифеновира (Арбидол) путем сочетанного применения с Когасцелом / А.Ф. Попов и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. - №62. – С. 25-30.

REFERENCES

1. Dushenkov V. Rastitelnye preparaty kak potentsialnye protivovirusnye sredstva dlya lecheniya SARS-COV-2 infektsii [Plant preparations as potential antiviral agents for the treatment of SARS-COV-2 infection]. *Vestnik Avitsenny - Avicenna's Bulletin*, 2022, No. 24 (1), pp. 113-122.
2. Egorov A.Yu. Problema bakterialnykh oslozheniy pri respiratornykh virusnykh infektsiyakh [The problem of bacterial complications of respiratory viral infections]. *Microbiology Independent Research Journal*, 2018, No. 5 (1), pp. 1-11.
3. Mirzoeva F.D. Sravnitel'naya otsenka fungitsidnoy aktivnosti shiroko rasprostranyonnykh dikorastushchikh i endemichnykh vidov roda *Allium*, proizrastayushchikh v Tadjikistan [Comparative assessment of fungicidal activity of widespread wild and endemic species of the genus *Allium* growing in Tajikistan]. *Zdravookhranenie Tadjikistana - Healthcare of Tajikistan*, 2021, No. 3, pp. 55-61.
4. Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Moscow, 2012. pp. 1-944.
5. Popov A.F. Povyshenie protivogrippoznoy effektivnosti Oseltamivira (Tamiflyu) i Umifenovira (Arbidol) putem sochetannogo primeneniya s Kogatselom [Increasing the anti-influenza effectiveness of Oseltamivir (Tamiflu) and Umifenovir (Arbidol) by combined use with Cogacel]. *Antibiotiki i khimioterapiya - Antibiotics and chemotherapy*, 2017, No. 62, pp. 25-30.
6. Chia-Lin Lee Influenza A(H1N1) Antiviral and Cytotoxic Agents from *Ferula assa-foetida*. *Journal of Natural Products*, 2009, Vol. 72, No. 9, pp. 1568-1572.
7. Habibzadeh S. Evaluation of the Inhibitory Activities of *Ferula gummosa* Bioactive Compounds against the Druggable Targets of SARS-CoV-2: Molecular Docking Simulation. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2022, Vol. 12, No. 5, pp.6382 – 6392.
8. Iuliano A.D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*, 2018, No. 391 (10127), pp. 1285–1300.
9. Jackson M.L. Burden of medically attended influenza infection and cases averted by vaccination - United States, 2013/14 through 2015/16 influenza seasons. *Vaccine*, 2018, No. 36 (4), pp. 467–472.
10. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *European Journal of Clinical Microbiology Infection Diseases*, 2020, No. 39 (7), pp. 1201–1208.
11. Mohammadhosseini M. The genus *Ferula*: ethnobotany, phytochemistry and bioactivities—a review. *Industrial Crops and Products*, 2019, No. 129, pp. 350-394.
12. Necho M. Prevalence of anxiety, depression, and psychological distress among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Social Psychiatry*, 2021, No. 67, pp. 892–906.
13. Rolfes M.A. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States. 2019.

14. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>. Accessed 24 Apr .

15. Sagar N.A. Antimicrobial assessment of polyphenolic extracts from onion (*Allium cepa* L.) skin of fifteen cultivars by sonication-assisted extraction method. *Heliyon*, 2020, No. 6 (11), pp. e05478.

16. Shahrajabian M.H. Wenli Sun¹ and Qi Cheng. Traditional Herbal Medicine for the Prevention and Treatment of Cold and Flu in the Autumn of 2020, Overlapped With COVID-19. *Natural Product Communications*, 2020, Vol 15 (8), pp. 1-4.

ХУЛОСА

С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.Ч. Юсуфӣ

**ТАЪСИРИ ВИРУСИНГИБАТСИЯКУ-
НАНДАИ РАСТАНӢ НАВӢИ *FERULA
KUHISTANICA KOROVIN*, КИ ДАР ША-
РОИТИ БАЛАНДКӢӢИ ЧУМӢӢУРИИ
ТОЧИКИСТОН МЕСАБЗАД**

Зимни пажухиш натиҷаҳои таҳқиқи экстракт нишон дода шудааст, ки аз решаи *Ferula kuhistanica* Korov ҳосил шудааст. Нисбат ба 2 штам вирусӣ зуком: A/Vlad/2/09(H1N1) ва A/Almaty/8/98(H3N2). Нишон дода шуд, ки экстракти *F.kuhistanica* Korov фаъолнокии интихобии зиддивирӯс зоҳир намуда, асосан ба вирусӣ зуком штамми A/Vlad/2/09(H1N1) таъсир расонида, дар нисбати дигар варианти антигени вирусӣ дигар – штамми A/Almaty/8/98(H3N2) таъсири ингибатсиякунанда зоҳир намекунад. Экстракти таҳти таҳқиқ бо нишондиҳандаи баланд IC_{50} , EC_{50} ва IS_{50} тавсиф меёбад. Таъсири кимиёдармонии (ТКД) дар муқоиса ба препаратҳои тичоратии зиддизукомии терафлю 23 маротиба зиёдтар аст. Маълумотҳои ҳосилшуда барои имконияти истифодаи экстрактҳои дурнамо мегардад, ки аз решаи навҳои гуногуни чинси *Ferula* ҳосил шудаасту дар манотиқи кишварамон месаба ва ҳангоми таҳияи препаратҳои зиддизукомӣ ба қор бурда мешавад.

Калимаҳои калидӣ. *F. kuhistanica* Korov., вирусӣ зуком, IC_{50} , EC_{50} , IS_{50} .

УДК 616.24-036.22

doi: 10.52888/0514-2515-2023-357-2-105-112

З.Х. Тиллоева¹, А.С. Мирзоев^{2,3}

ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 В Г. ДУШАНБЕ

¹ГУ «Городская дезинфекционная станция»

²ГУ «Научно-исследовательский институт профилактической медицины Таджикистана»

³ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна - врач-эпидемиолог, ГУ «Городская дезинфекционная станция»; г. Душанбе, проспект А. Дониш 16; Тел: +992934477353; E-mail: ztilloeva@gmail.com

Цель исследования. Определить изменения в демографических и клинико-эпидемиологических характеристиках больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в период пандемии COVID-19.

Материал и методы исследования. Кросс-секционное исследование включало больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (ТБ с МЛУ МБТ), зарегистрированных в городе Душанбе до (2017-2019) и в период пандемии COVID-19 (2020-2021).

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст пациентов до пандемии COVID-19 составил $36,5 \pm 16,9$ (1,7 - 79,4 лет), в период пандемии $34,4 \pm 17$ лет (2,9-80,2). В период пандемии отмечено статистически значимое увеличение доли работающих среди больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по сравнению с безработными ($OR = 1,4$; 95% ДИ 1,02-1,91; $p = 0,05$), увеличение доли пациентов с распадом легочной ткани как у впервые выявленных ($OR 3,4$; 95% ДИ 1,99-5,87; $p < 0,001$), так и у повторных больных ($OR 4,2$; 95% ДИ 1,38-12,99; $p = 0,002$), а также больных туберкулёзом внелёгочной локализации ($OR = 1,7$; 95% ДИ 1,34-2,22; $p < 0,001$), что указывает на неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Статистически значимых изменений в регистрации сопутствующих заболеваний не отмечено.