

ОБЗОРЫ

АНТИКОРОНАВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОИДОВ

М.С. Денисов*, Ю.А. Белоглазова

Институт технической химии УРО РАН - филиал Пермского федерального исследовательского центра УРО РАН, 614013, Пермь, ул. Акад. Королева, 3; *e-mail: denisov.m@itcras.ru

Поиск и изучение лекарственных препаратов, обладающих антикоронавирусной активностью, является актуальным вследствие пандемии SARS-CoV-2/COVID-19. В настоящее время не существует лекарственных средств, направленных на терапию COVID-19, эффективность которых обоснована в соответствии с критериями доказательной медицины. В то же время, SARS-CoV-2 предшествовали другие представители вирусов семейства *Coronaviridae*, которые являются возбудителями атипичной пневмонии SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) и ближневосточного респираторного синдрома MERS (Middle East Respiratory Syndrome). В связи с этим была исследована антикоронавирусная активность разнообразных органических соединений синтетического или природного происхождения. В настоящем обзоре систематизированы литературные данные об антикоронавирусной активности тритерпеноидов. Обсуждены особенности строения тритерпеноидов, существенные для проявления антикоронавирусной активности. Приведены структуры наиболее активных соединений. Материал сгруппирован по подходам к исследованию антикоронавирусной активности индивидуальных веществ и растительных экстрактов. Приведены рекомендации для дальнейшего поиска и исследования антикоронавирусной активности тритерпеноидов.

Ключевые слова: тритерпеноиды; коронавирус; SARS; MERS; COVID-19

DOI: 10.18097/BMCRM00127

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 года город Ухань (провинция Хубэй, КНР) стал эпицентром распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019), вызывающей вирусную пневмонию, а также ряд других клинических манифестаций. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции, относящемуся к семейству *Coronaviridae* (Коронавирусы) – SARS-CoV-2 (ранее известный как 2019-nCoV).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила COVID-19 официальный статус пандемии 11 марта 2020 г. [1]. Пандемии COVID-19 предшествовали в 2002-2003 гг. атипичная пневмония SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), распространившаяся в Китае, Канаде, Сингапуре, Южной Корее и др. [2], а также с 2013 г. по настоящее время ближневосточный респираторный синдром MERS (Middle East Respiratory Syndrome), который преимущественно охватил страны аравийского полуострова [3]. Прогнозируются повторные волны COVID-19, периодические мутации вируса, угрозы других не менее патогенных типов коронавирусов [1]. В настоящее время для лечения COVID-19 применяется терапия, эффективность которой еще должна быть обоснована в соответствии с критериями доказательной медицины («ослепленные» рандомизированные плацебо-контролируемые исследования) [1,4].

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих сложно организованных вирусов, объединенных в два подсемейства (*Coronavirinae* и *Torovirinae*), которые поражают человека и животных [5]. В настоящее время известно, что коронавирусы могут вызывать целый ряд заболеваний у человека. Вирусы рода *Alphacoronavirus* (HCoV-229E [6,7] и HCoV-NL63 [8,9])

и *Betacoronavirus* (HCoV-OC43 [10] и HCoV-NKU1 [11]) постоянно присутствуют в структуре ОРВИ, и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Кроме того, известны случаи тяжелого острого респираторного синдрома с летальными исходами, вызванного следующими возбудителями: SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV (род *Betacoronavirus*) [1,4]. Из многочисленных коронавирусов животных стоит отметить вирус HCoV-PEDV (род *Alphacoronavirus*), вызывающий смертельную диарею у свиней, там самым нанося ущерб животноводству [12].

Тритерпеноиды являются перспективными препаратами для лечения коронавирусных инфекций, так как способны не только препятствовать проникновению вируса в клетку, но и его размножению внутри клетки. Существует ряд обзоров [13–21], затрагивающих антикоронавирусные свойства тритерпеноидов. Однако имеющиеся работы в основном посвящены антиретровирусной и цитостатической активности тритерпеноидов. Нам известна лишь одна обзорная публикация (Barnard и соавт. [22]), посвященная поиску анти-SARS-CoV активных соединений, в которой, наряду с веществами других химических классов, также рассматриваются и тритерпеноиды.

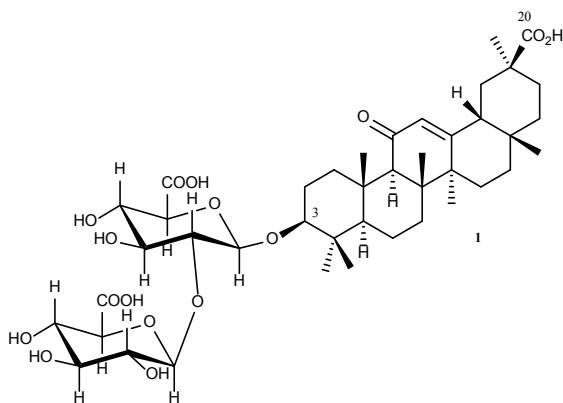
Целью настоящего обзора является рассмотрение современного состояния поиска новых препаратов для лечения COVID-19 среди тритерпеноидов. Обобщены основные результаты по изучению антикоронавирусной активности тритерпеноидов, включая как индивидуальные вещества, так и растительные экстракты. Рассмотрены как природные тритерпеноиды, так и химически модифицированные производные. География проанализированных работ обширна и включает 8 стран. Среди основных научных групп следует отметить российских ученых – сотрудников Уфимского Института химии РАН. Большинство работ опубликованы, начиная с



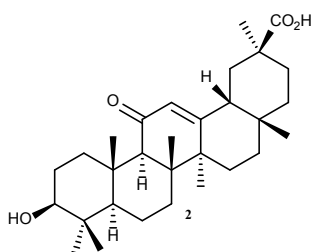
2003 года, что связано со вспышкой атипичной пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV в 2002–2003 гг. При этом авторы работы [18] допускали возможность повторной вспышки коронавирусной инфекции SARS.

1. АНТИКОРОНАВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ

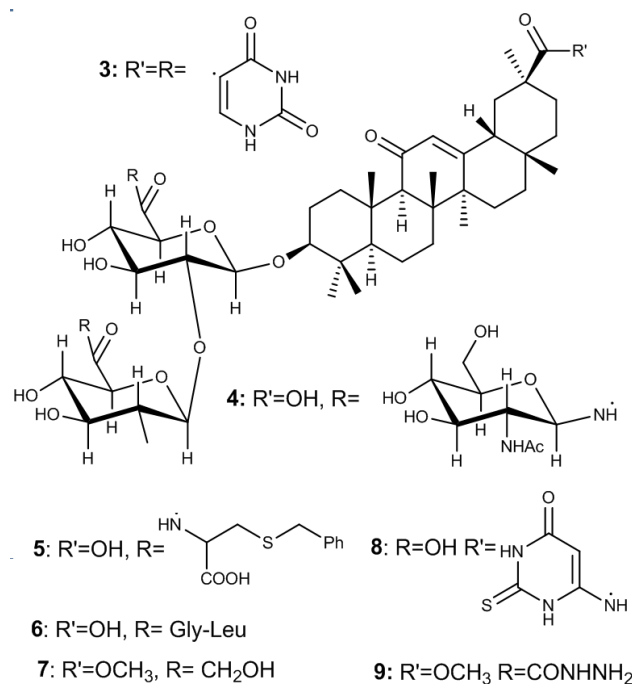
Экстракт корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*) используется в качестве противокашлевого лекарственного средства, что может указывать на актуальность исследования антикоронавирусной активности входящих в его состав соединений. Стоит отметить, что именно из данного экстракта был впервые выделен сапонин тритерпеновой природы – глицирризиновая кислота (glycyrrhizinic acid) (**1**). Известно, что данное соединение и его производные могут ингибировать размножение некоторых ДНК и РНК-содержащих вирусов [13,23]. В работе Cinatl и соавт. [24] продемонстрирована антикоронавирусная активность соединения **1** в отношении вируса SARS-CoV на клеточной линии Vero (клетки почек зеленой марьшшки), вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, англ. SARS). Также соединение **1** препятствует проникновению внутрь клетки и дальнейшей репликации вируса SARS-CoV в клеточной культуре Vero-E6 (вакцинная клеточная линия) с полумаксимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), соответствующей 370 мкМ [18]. Данные по влиянию тритерпеноидов на репликацию коронавирусов приведены в таблице 1.



Недавно методом компьютерного докинга была показана возможность взаимодействия глицирризиновой кислоты с аминокислотами Arg559, Gln388, Arg393, Asp30 мембранного фермента ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент **2**) [25]. Поскольку ACE2 является основным рецептором для проникновения SARS-CoV2 в клетку [26,27], Luo Liu с соавт. [28] предположили наличие антикоронавирусной активности у глицирризиновой кислоты.



Ранее изучалось ингибирование проникновения вируса SARS-CoV в клеточную культуру Vero и его репликации в данной культуре рядом производных, полученных путем химических модификаций глицирризиновой кислоты. Было показано, что изменение гликозидной цепи при C_3OH и введение гетероциклических фрагментов или аминокислот при $C_{20}COOH$ в соединении **1** значительно увеличивает противовирусную активность производных. Hoefer и соавт. [29] показали, что гетероциклический тритерпеноид **3** в 70 раз активнее глицирризиновой кислоты в одинаковых условиях (EC_{50} = 5 мкМ и 365 мкМ, соответственно), но при этом **3** обладает цитотоксичностью (CC_{50} = 15 мкМ), в то время как глицирризиновая кислота не проявляет выраженной токсичности. Среди ее нетоксичных производных наиболее активным является соединение **4** (EC_{50} = 40 мкМ); десятикратное увеличение активности вещества **4** было достигнуто при введении 2-ацетиламино-β-D-глюкопиранозиламина в углеводную цепь **1**. Предполагается, что глицирризиновая кислота и ее производные ингибируют процесс проникновения SARS-CoV в клетки путем присоединения N-ацетилгликозамина (для соединения **4**) к углеводной части S-белков, которые необходимы для проникновения вируса в клетки. Этот вывод сделан авторами на основании отсутствия антикоронавирусной активности у продукта гидролиза глицирризиновой кислоты: соединение **2** [29,30].

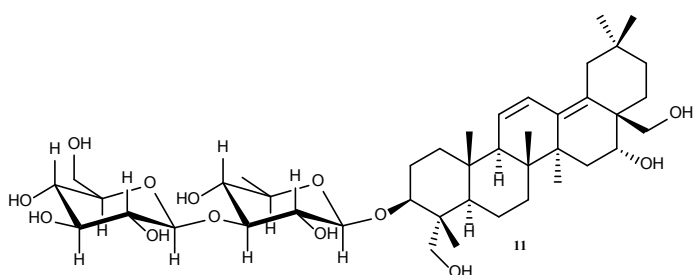
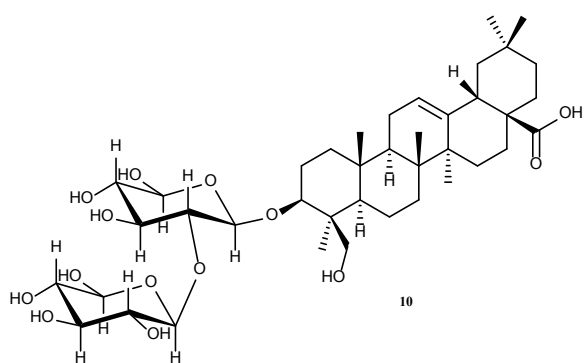


Также известны другие сапонины, относящиеся к тритерпеноидам растительного происхождения, которые обладают антикоронавирусной активностью. Данные вещества были исследованы на клеточных линиях Vero-E6 и MRC-5 (клетки легочного эпителия эмбриона человека), которые использовали в качестве клеток-мишеней для вирусной инфекции. Наиболее активным сапонином по отношению к SARS-CoV является α-Хедерин (α-hederin) [31] (**10**) (EC_{50} = 10 мкМ), выделенный из чернушки посевной (*Nigella sativa*) [32]. Предполагается, что соединение **10** препятствует проникновению коронавируса в клетку по тому же механизму, что и глицирризиновая кислота [32]. В то же время наиболее активным веществом против

Таблица 1. Влияние тритерпеноидов на репликацию коронавируса по отношению к клеточным культурам

Compound ID	EC ₅₀ μM	CC ₅₀ μM	References
1	370	not tested	[18,24]
1	365 ± 12	>24000	[29]
2	not observed	20 ± 5	[29]
3	5 ± 3	15 ± 3	[29]
4	40 ± 13	>3000	[29]
5	35 ± 7	1462 ± 50	[29]
6	139 ± 20	215 ± 18	[29]
7	8 ± 2	44 ± 6	[29]
8	50 ± 10	250 ± 19	[29]
9	16 ± 1	66 ± 8	[29]
10	10	not tested	[31]
Saponans	20	not tested	[31]
11	1.7 ± 0.1	383.2 ± 0.2	[7]
Saikosaponin A	8.6 ± 0.3	228.1 ± 3.8	[7]
Saikosaponin C	19.9 ± 0.1	121.5 ± 0.1	[7]
Saikosaponin D	13.2 ± 0.3	176.2 ± 0.2	[7]
15	0.36	112	[36]
19	0.06 ± 0.02	0.81 ± 0.07	[43,44]
20	0.91 ± 0.07	7.23 ± 0.87	[43,44]
21	0.28 ± 0.09	12.47 ± 0.97	[43,44]
22	0.28 ± 0.11	9.32 ± 1.19	[43,44]
23	2.90 ± 0.25	27.29 ± 5.63	[43,44]
24	0.93 ± 0.22	13.72 ± 1.35	[43,44]

другого коронавируса HCoV-229E (EC₅₀ = 1.7 мкМ) является сайкосапонин В₂ (saikosaponin В₂) (**11**), полученный из володушки серповидной (*Bupleurum falcatum*). Авторы предполагают, что данное соединение блокирует мембранные белки (гликопротеины) вируса, необходимые для проникновения в клетку [7,33].



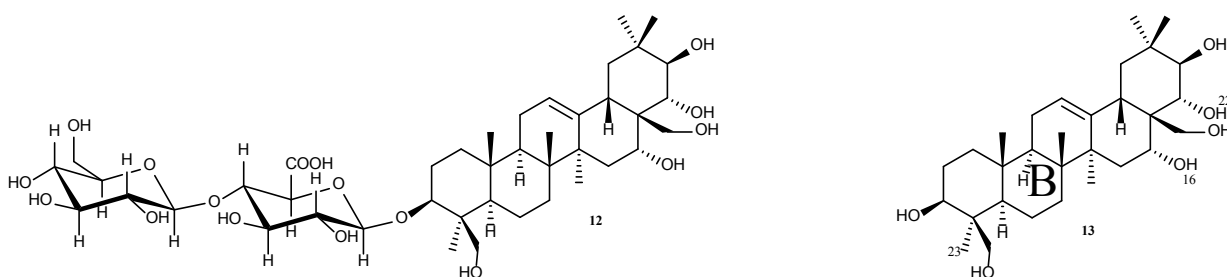
Другими тритерпеновыми сапонинами являются эсцины (escin), выделенные из лекарственного растения японский каштан (*Aesculus turbinata*). Интересно, что тритерпеноид **12**, проявляющий наибольшую активность против коронавируса HCoV-PEDV среди нетоксичных эсцинов на клеточной линии Vero, имеет сопоставимую антикоронавирусную активность (и отсутствие цитотоксичности) со своим продуктом гидролиза **13**, что позволяет предположить иной механизм антикоронавирусного действия. Действительно, проведено компьютерное моделирование (докинг) вещества **13** для оценки во зможного ингибирования 3С-химотрипсин-подобной протеазы коронавируса SARS-CoV (протеаза SARS-CoV 3CL) [12]. Протеазы необходимы РНК-вирусам для протеолитического процессинга, играющего важную роль в регуляции репликации вируса. Стоит отметить, что ингибирование протеазы ВИЧ-1 (HIV-1) в настоящее время является самым эффективным методом снижения вирусной нагрузки ВИЧ-инфекции [34]. В результате проведенного виртуального скрининга с применением докинга показано, что противовирусный препарат Индинавир (Indinavir), использующийся при лечении ВИЧ-инфекции, может быть ингибитором протеазы 3CLpro SARS-CoV-2 [35].

Гидроксильные группы при С₂₂ и С₁₆ вещества **13** образуют водородные связи с атомом кислорода карбонильной группы Glu166 протеазы SARSCoV 3CL. Кроме того, возможны гидрофобные взаимодействия между метильной группой С₂₃ и кольцом «В» этого вещества с Cys145 и Leu27 фермента [12].

Бетулин (**14**) является природным тритерпеноидом лупанового ряда, который придает коре березы белый цвет.

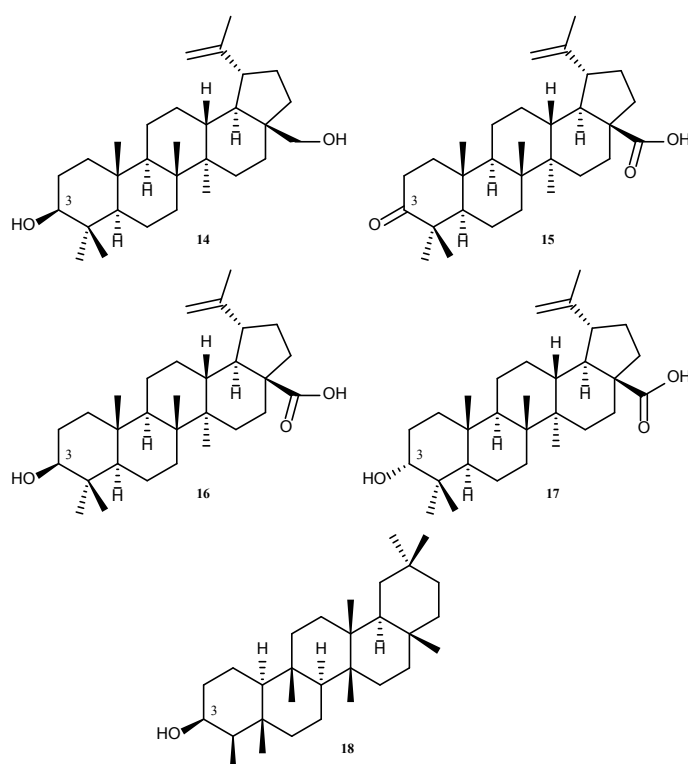
Таблица 1. Характеристики активности тритерпеноидов, ингибирующих ферментативную активность протеазы SARS-CoV 3CL

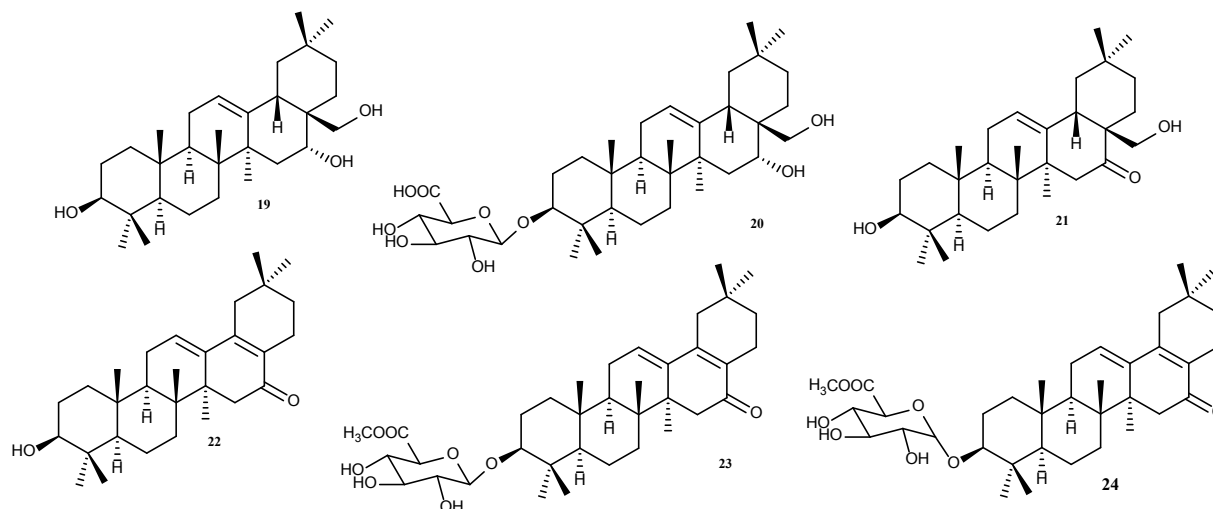
Compound ID	IC ₅₀ μM	K _i ^a μM	References
16,17	10	8.2 ± 0.7	[18,36]
25	10.3 ± 0.2	4.2 ± 0.6	[45]
26	21.7 ± 0.19	not tested	[45]
27	2.6 ± 0.3	0.8 ± 0.2	[45]
28	9.9 ± 0.1	4.0 ± 0.1	[45]
29	5.5 ± 0.7	3.1 ± 0.0	[45]



В связи с доступностью коры березы как сырья, бетулин производится в крупнотоннажных объемах, и используется в качестве исходного вещества для синтеза широкого ряда производных лупановых и олеонановых тритерпеноидов. Среди лупановых производных бетулина стоит отметить бетулоновую кислоту (**15**), которая является продуктом окисления бетулина, а также 3β- и 3α-бетулиновые кислоты (**16**, **17**) – продукты восстановления бетулоновой кислоты. Производные бетулина (**15–17**) наиболее активно подавляли репликацию SARS-CoV в клеточной культуре Vero-E6. Согласно данным авторов работы [36], значение EC₅₀ бетулоновой кислоты (**15**) составило 0.63 мкМ. Антикороновирусная активность соединений **16**, **17** была установлена только качественно; в работе приведены данные, согласно которым EC₅₀ ≥ 10 мкМ. Стоит отметить, что данные вещества не обладают выраженной цитотоксичностью, что позволяет считать их перспективными в качестве антикороновирусных агентов, несмотря на достаточно высокое значение EC₅₀. Антикороновирусная активность данных соединений может быть обусловлена двумя механизмами противовирусного действия, реализующихся на разных стадиях жизненного цикла вируса [14,18]. Одним из механизмов является ингибирование протеазы SARS-CoV 3CL, которая играет важную роль в репликации вируса внутри клетки [37]. Другой механизм ингибирования реализуется на стадии слияния вирусных мембранных гликопротеинов с клеточными рецепторами, что препятствует проникновению вируса внутрь клетки. Стоит отметить, что механизм подавления вируса через ингибирование химотрипсин-подобной протеазы преобладает для β-3-ОН- и α-3-ОН-бетулиновых кислот **16**, **17** [18,36,38]. Данные соединения были дополнительно протестированы *in vivo* путем анализа ингибирования протеазы SARS-CoV 3CL. Согласно расчетам авторов, выполненным на основе данных работ [18,36], диастереомеры **16**, **17** проявляют ингибирующее действие в отношении протеазы SARS-CoV 3CL (IC₅₀ = 10 мкМ; K_i = 8.2 ± 0.7 мкМ), что указывает на конкурентный способ ингибирования и отсутствие существенного влияния стереоконфигурации у C₃ на активность. Данные по ингибированию протеазы SARS-CoV

3CL приведены в таблице 2. В то же время, бетулоновая кислота **15** не ингибирует протеазу SARS-CoV 3CL. С использованием компьютерного докинга было показано, что соединение **16** взаимодействует с карманом связывания (substrate-binding pocket) протеазы SARS-CoV 3CL за счет образования водородной связи между C₃OH **16** и C=O Thr24 протеазы SARS-CoV 3CL. Наоборот, соединение **15** не образует иных межмолекулярных связей с ферментом, помимо гидрофобного взаимодействия [36]. Недавно М. Baglivo с соавторами [39] на основе результатов работ [40,41] предположили наличие у бетулиновой кислоты (**11**) анти-SARS-CoV-2 активности, обусловленной ее взаимодействием с холестериновыми микродоменами (raft cholesterol) клеточной мембраны, таким образом препятствуя проникновению вируса в клетку.

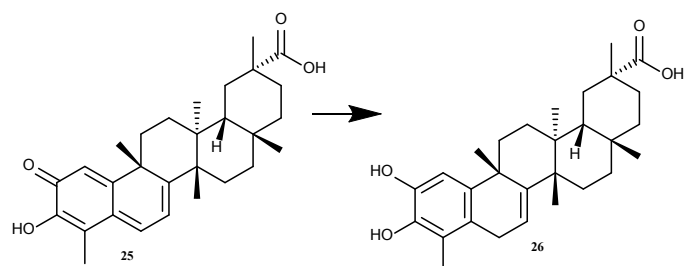




Растение *Euphorbia neriifolia* является богатым источником тритерпеноидов лупанового и олеонанового рядов, в том числе и с редкой α конфигурацией у C_3 . В работе [42] приведено сопоставление подавления репликации коронавируса HCoV-229E в клеточной культуре MRC-5 тритерпеноидами, выделенными из *E. Neriifolia*. Наибольшую активность проявил тритерпеноид **18** с β конфигурацией при C_3 .

Из камелии японской (*Camellia japonica*) выделены тритерпеноиды олеонанового ряда [43,44]. Исследовано их влияние на подавление репликации коронавируса HCoV-PEDV в клеточной культуре Vero. Соединение **19** оказалась наиболее активным ингибитором репликации вируса ($EC_{50}=0.06$ мкМ), но при этом обладающим соизмеримой цитотоксичностью ($CC_{50}=0.81$ мкМ). Менее активное соединение **22** имело и более низкую цитотоксичность: $EC_{50}=0.28$ мкМ, $CC_{50}=12.47$ мкМ.

Из трехкрыльника регеля (*Tripterygium regelii*) выделены тритерпеноиды метилиденхинонового (quinone-methide) типа. Кроме того, из вещества **25** был получен тритерпеноид **26** путем гидрирования на палладии (схема 1). В исследованиях *in vitro* показано, что эти вещества являются конкурентными ингибиторами протеазы SARS-CoV 3CL. Наиболее активным ингибитором оказалось природное соединение **27** ($K_i=2.6$ мкМ) [45]. В результате молекулярного моделирования показано, что гидроксильная группа C_3OH **27** образует прочную водородную связь с атомом кислорода карбонильной группы Cys44 и OH Thr25 в кармане связывания, тогда как для вещества **26** выявлено только гидрофобное взаимодействие [45].

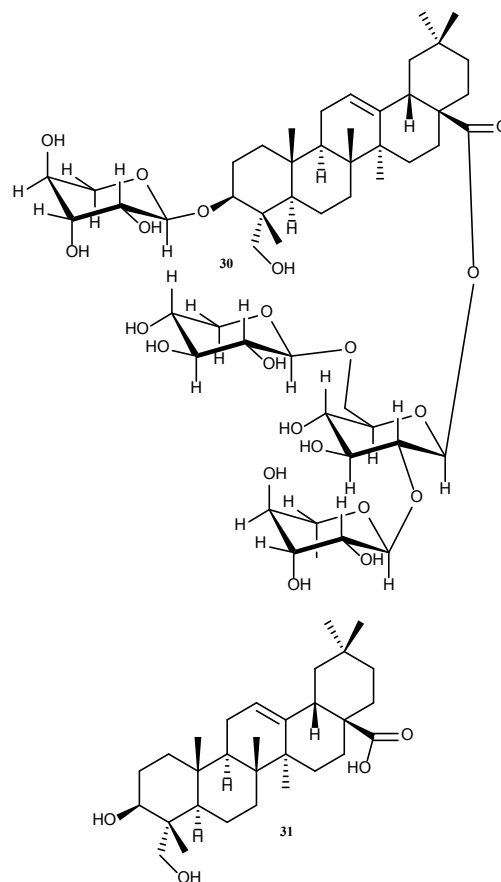


10% Pd/C, EtOH, H_2 , AcOH (cat.), 20°C

Схема 1.

2. АНТИКОРОНАВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОИД-СОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТОВ

Для экстракта из жимолости японской (*Lonicera japonica*), используемого в Китае для лечения атипичной пневмонии [16], в клинических исследованиях показано снижение инфекционности коронавируса SARS-CoV. Анतिकоронавирусная активность, вероятно, связана с наличием в составе экстракта сапонина: секологанин А (loniceraside A) (**30**) [46] и продукта его гидролиза: гедерагенин (hederagenin) (**31**) [31].



Для экстракта *Strobilanthes cusia* продемонстрировано ингибирование репликации HCoV-NL63 в клеточной культуре LLCMK2 (эмбриональные почечные клетки макаки-резус. Экстракт содержит бетулин (**14**) и другие

тритерпеноиды, но до сих пор остается неясным вопрос, какой именно из компонентов обуславливает антикоронавирусную активность [9].

Экстракт упомянутого выше трехкрыльника регеля (*Tripterygium regelii*) представляет собой смесь олеонановых и метилиденхиноновых тритерпеноидов, которая ингибирует протеазу SARS-CoV 3CL в опытах *in vitro*. Вероятно, его биологическая активность связана с наличием в экстракте тритерпеноида 27 [47].

Экстракт туны китайской (*Toona sinensis*) содержит терпены, близкие по структуре к глицирризиновой кислоте (1). Экстракт подавляет репликацию коронавируса SARS-CoV в клеточной культуре Vero [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре мы собрали, систематизировали и проанализировали опубликованные литературные данные по антикоронавирусной активности тритерпеноидов. В настоящее время данная тема является крайне актуальной в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Как показывает проведенный нами анализ, в литературе имеется большой объем информации (подробное описание коронавирусов, методики выделения и химической модификации тритерпеноидов, результаты молекулярного моделирования методами докинга, и т.д.), который может быть использован в различных исследованиях, направленных на изучение антикоронавирусной активности веществ этого класса.

Тритерпеноиды и их производные проявляют антикоронавирусную активность путем воздействия на разные этапы жизненного цикла вирусов, включая ингибирование репликации. Тритерпеноиды, модифицированные в положении C₃OH, блокируют S-белки коронавирусов, необходимые для проникновения в клетку. Тритерпеноиды взаимодействуют с холестериновыми микродоменами клеточной мембраны и/или связываются с мембранным белком ACE2, тем самым препятствуя проникновению вируса в клетку. Другой предполагаемой мишенью для действия тритерпеноидов является 3С-химотрипсин--подобная протеаза коронавирусов. Дополнительно следует исследовать роль карбоксильной группы, которая часто содержится в тритерпеноидах, обладающих антикоронавирусной активностью.

Таким образом, тритерпеноиды, обладающие антикоронавирусной активностью, могут являться перспективными фармакологическими веществами для терапии COVID-19. Представленный нами обзорный материал будет полезным для исследователей, работающих в области фармации, фармакогнозии и химии биологически активных соединений.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках госзадания АААА-А18-118030790037-7.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vremenny'e metodicheskie rekomendaczii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19), Kamkin, E.G. Editor. 2020, Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj federaczii, Moscow, 165 P.
2. Ksiazek, T.G., Erdman, D., Goldsmith, C.S., Zaki, S.R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J.A., Lim, W., Rollin, P.E., Dowell, S.F., Ling, A.E., Humphrey, C.D., Shieh, W.J., Guarner, J., Paddock, C.D., Rota, P., Fields, B., DeRisi, J., Yang, J.Y., Cox, N., Hughes, J.M., LeDuc, J.W., Bellini, W.J., Anderson, L.J. (2003) A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.*, **348**(20), 1953-1966. DOI: 10.1056/NEJMoa030781
3. Zumla, A., Hui, D.S., Perlman, S. (2015) Middle East respiratory syndrome. *Lancet*, **386**(9997), 995-1007. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8
4. Nikiforov, V.V., Suranova, T.G., Chernobrovkina, T.Yu., Yankovskaya, Y.D., Burova S.V. (2020) New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects, **10**(2), 87-93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
5. Payne, S. (2017) Chapter 17 - Family Coronaviridae. *Viruses*, 149-158. DOI: 10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9
6. Li, Z., Tomlinson, A.C.A., Wong, A.H.M., Zhou, D., Desforges, M., Talbot, P.J., Benlekbir, S., Rubinstein, J.L., Rini, J.M. (2019) The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. *Elife*, **8**, e51230-e51251. DOI: 10.7554/eLife.51230
7. Cheng, P.-W., Ng, L.-T., Chiang, L.-C., Lin, C.-C. (2006) Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E *in vitro*. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **33**(7), 612-616. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04415.x
8. Arden, K.E., Nissen, M.D., Sloots, T.P., Mackay, I.M. (2005) New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *Journal of medical virology*, **75**(3), 455-462. DOI: 10.1002/jmv.20288
9. Tsai, Y.-C., Lee, C.-L., Yen, H.-R., Chang, Y.-S., Lin, Y.-P., Huang, S.-H., Lin, C.-W. (2020) Antiviral Action of Tryptanthrin Isolated from *Strobilanthes cusia* Leaf against Human Coronavirus NL63 *Biomolecules*, **10**(3), 366-373. DOI: 10.3390/biom10030366
10. Vabret, A., Mourez, T., Gouarin, S., Petitjean, J., Freymuth, F. (2003) An Outbreak of Coronavirus OC43 Respiratory Infection in Normandy, France. *Clinical infectious diseases*, **36**(8), 985-989. DOI: 10.1086/374222
11. Lau, S.K.P., Woo, P.C.Y., Yip, C.C.Y., Tse, H., Tsoi, H., Cheng, V.C.C., Lee, P., Tang, B.S.F., Cheung, C.H.Y., Lee, R.A., So, L., Lau, Y., Chan, K., Yuen, K. (2006) Coronavirus HKU1 and Other Coronavirus Infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol.*, **44**(6), 2063-2071. DOI: 10.1128/JCM.02614-05
12. Kim, J.W., Ha, T.-K.-Q., Cho, H., Kim, E., Shim, S.H., Yang, J.-L., Oh W.K. (2017) Antiviral escin derivatives from the seeds of *Aesculus turbinata* Blume (Japanese horse chestnut). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**(13), 3019-3025. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.05.022
13. Baltina, L.A., Kondratenko, R.M., Baltina, L.A., Plyasunova, O.A., Pokrovskii, A.G., Tolstikov, G.A. (2009) Prospects for the creation of new antiviral drugs based on glycyrrhizic acid and its derivatives (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **43**(10), 539-549. DOI: 10.1007/s11094-010-0348-2
14. Kuo, R.-Y., Qian, K., Morris-Natschke, S.L., Lee, K.-H. (2009) Plant-derived triterpenoids and analogues as antitumor and anti-HIV agents. *Nat. Prod. Rep.*, **26**(10), 1321-1344. DOI: 10.1039/b810774m
15. Osbourn, A., Goss, R.J.M., Field, R.A. (2011) The saponins – polar isoprenoids with important and diverse biological activities *Nat. Prod. Rep.*, **28**(7), 1261-1268. DOI: 10.1039/c1np00015b
16. Shang, X., Pan, H., Li, M., Miao, X., Ding, H. (2011) *Lonicera japonica* Thunb.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, **138**(1), 1-21. DOI: 10.1016/j.jep.2011.08.016
17. Gupta, S., Pandotra, P., Gupta, A.P., Verma, M.K., Ahuja, A., Vishwakarma, R.A. (2013) Direct rhizogenesis, *in vitro* stolon proliferation and high-throughput regeneration of plantlets in *Glycyrrhiza glabra*. *Acta Physiol Plant*, **35**, 2699-2705. DOI: 10.1007/s11738-013-1302-1
18. Xiao, S., Tian, Z., Wang, Y., Si, L., Zhang, L., Zhou, D. (2018) Recent progress in the antiviral activity and mechanism study of pentacyclic triterpenoids and their derivatives. *Med Res Rev*, **38**(3), 951-976. DOI: 10.1002/med.21484
19. Xiaojiaoyang, L., Xiaoyu, L., Nanaa, H., Rumping, L., Rong, S. (2018) A comprehensive review and perspectives on pharmacology and toxicology of saikosaponins. *Phytomedicine*, **50**, 73-78. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.174
20. Peng, W., Liu, Y., Hu, M., Zhang, M., Yang, J., Liang, F., Huang, Q., Wu, C. (2019) *Toona sinensis*: a comprehensive review on its traditional usages, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **29**, 111-124. DOI: 10.1016/j.bjp.2018.07.009

21. Batiha, G.E.-S., Beshbishy, A.M., El-Mleeh, A., Abdel-Daim, M.M., Devkota H.P. (2020) Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*, **10**, 352-371. DOI: 10.3390/biom10030352
22. Barnard, D.L., Kumaki, Y. (2011) Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Future Virol.*, **6**(5), 615-631. DOI: 10.2217/fvl.11.33
23. Retrieved May 2, 2020, from: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2448.htm
24. Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., Doerr, H.W. (2003) Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*, **361**, 2045-2046. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13615-X
25. Chen, H., Du, Q. (2020) Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection. Preprints, 2020010358. DOI: 10.20944/preprints202001.0358.v3
26. Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., Hao, P. (2020) Evolution of the Novel Coronavirus From the Ongoing Wuhan Outbreak and Modeling of Its Spike Protein for Risk of Human Transmission. *Sci China Life Sci.*, **63**(3), 457-460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5
27. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R.S., Li, F. (2020) Receptor Recognition by the Novel Coronavirus From Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.*, **94**(7), e00127-e00136. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
28. Luo Liu, P.D., Li, J. (2020) Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, in press 105995. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105995
29. Hoever, G., Baltina, L., Michaelis, M., Kondratenko, R., Baltina, L., Tolstikov, G.A., Doerr, H.W. J. Cinatl. (2005) Antiviral Activity of Glycyrrhizic Acid Derivatives against SARS-Coronavirus. *J. Med. Chem.*, **48**, 1256-1259. DOI: 10.1021/jm0493008
30. Baltina, L.A. (2003) Chemical Modification of Glycyrrhizic Acid As A Route to New Bioactive Compounds for Medicine. *Current Medicinal Chemistry*, **10**, 155-171. DOI: 0929-8673/03 \$41.00+00
31. Yakovishin, L.A., Grishkovets, V.I. (2018) Molecular complexes of IVy triterpene glycosides with cholesterol. *Chemistry of plant raw material*, (4), 133-140. DOI: 10.14258/jcprm.2018043607
32. Wu, C.-Y., Jan, J.-T., Ma, S.-H., Kuo, C.-J., Juan, H.-F., Cheng, Y.-S.E., Hsu, H.-H., Huang, H.-C., Wu, D., Brik, A., Liang, F.-S., Liu, R.-S., Fang, J.-M., Chen, S.-T., Liang, P.-H., Wong C.-H. (2004) Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *PNAS*, **101**(27), 10012-10017. DOI: 10.1073/pnas.0403596101
33. Petukhova, S.A., Olennikov, D.N., Mirovich, V.M. (2019) Triterpene compounds of the above ground organs of the bupleurum scorzoniferolium willd. Of the baikal region flora, (4), 215-222. DOI: 10.14258/jcprm.2019045354
34. Wei, Y., Ma, C.-M., Hattori, M. (2009) Synthesis and Evaluation of A-seco Type Triterpenoids for anti-HIV-1protease Activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**(10), 4112-4120. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.05.002
35. Skvortsov, V.S., Druzhilovskiy, D.S., Veselovsky, A.V. (2020) Potential Inhibitors of Protease 3CLpro Virus COVID-19: Drug Reposition. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, **3**(1), e00124-e00131. DOI: 10.18097/BMCRM00124
36. Wen, C.-C., Kuo, Y.-H., Jan, J.-T., Liang, P.-H., Wang, S.-Y., Liu, H.-G., Lee, C.-K., Chang, X.S.-T., Kuo, C.-J., Lee, S.-S., Hou, C.-C., Hsiao, P.-W., Chien, S.-C., Shyur, L.-F., Yang, N.-S. (2007) Specific Plant Terpenoids and Lignoids Possess Potent Antiviral Activities against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Med. Chem.*, **50**, 4087-4095. DOI: 10.1021/jm070295s
37. Hsu, M.F., Kuo, C.J., Chang, K.T., Chang, H.C., Chou, C.C., Ko, T.P., Shr, H.L., Chang, G.G., Wang, A.H., Liang, P.H. (2005) Mechanism of the Maturation Process of SARS-CoV 3CL Protease. *Journal of Biological Chemistry*, **280**(35), 31257-31266. DOI: 10.1074/jbc.M502577200
38. Bureeva, S., Andia-Pravdivy, J., Symon, A., Bichucher, A., Moskaleva, V., Popenko, V., Shpak, A., Shvets, V., Kozlov, L., Kaplun, A. (2007) Selective inhibition of the interaction of C1q with immunoglobulins and the classical pathway of complement activation by steroids and triterpenoids sulfates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 3489-3498. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.002
39. Baglivo, M., Baronio, M., Natalini, G., Beccari, T., Chiurazzi, P., Fulcheri, E., Petralia, P., Michelini, S., Fiorentini, G., Miggiano, G.A., Morresi, A., Tonini, G., Bertelli, M. (2020) Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? *Acta Biomed*, **91**(1), 161-164. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9402
40. Verma, S.P. (2009) HIV: A Raft-Targeting Approach for Prevention and Therapy Using Plant-Derived Compounds (Review). *Curr Drug Targets*, **10**(1), 51-59. DOI: 10.2174/138945009787122851
41. Rezanka, T., Sirstova, L., Sigler, K. (2009) Sterols and Triterpenoids with Antiviral Activity. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry*, **8**(3), 193-210. DOI: 10.2174/187152109788680207
42. Chang, F.-R., Yen, C.-T., El-Shazly, M., Lin, W.-H., Yen, M.-H., Lind, K.-H., Wu, Y.-C. (2012) Anti-Human Coronavirus (anti-HCoV) Triterpenoids from the Leaves of *Euphorbia nerifolia*. *Natural Product Communications*, **7**(11), 1415-1417.
43. Yang, J.-L., Ha, T.-K.-Q., Dhodary, B., Pyo, E., Nguyen, N.H., Cho, H., Kim, E., Oh, W.K. (2015) Oleanane Triterpenes from the Flowers of *Camellia japonica* Inhibit Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV) Replication. *J Med Chem.*, **58**(3), 1268-1280. DOI: 10.1021/jm501567f
44. Yang, J.-L., Ha, T.K.Q., Oh, W.K. (2016) Discovery of inhibitory materials against PEDV corona virus from medicinal plants. *Japanese Journal of Veterinary Research*, **64**(1), 53-63. DOI: 10.14943/jjvr.64.suppl.s53
45. Ryu, Y.B., Park, S.-J., Kim, Y.M., Lee, J.-Y., Seo, W.D., Chang, J.S., Park, K.H., Rho, M.-C., Lee, W.S. (2010) SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**(6), 1873-1876. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.01.152
46. Tolkachev, O.N., Tolkachev, V.N., Sheichenko, O.P., Fateeva, T.V., Semenov, A.V., Abizov, E.A. (2018) Indole alkaloids and their analogues: biological activity study. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*, (9), 3-14. DOI: 10.29296/25877313-2018-09-01
47. Lu, Y., Zhou, J., Hu, T., Zhang, Y., Su, P., Wang, J., Gao, W., Huang, L. (2018) A multifunctional oxidosqualene cyclase from *Tripterygium regelii* that produces both a- and bamyrin. *RSC Adv.*, **8**, 23516-23521. DOI: 10.1039/c8ra03468k
48. Chen, C.-J., Michaelis, M., Hsu, H.-K., Tsai, C.-C., Yang, K.D., Wu, Y.-C., Cinatl, J., Doerr, H.W. (2008) *Toona sinensis* Roem tender leaf extract inhibits SARS coronavirus replication. *Journal of Ethnopharmacology*, **120**, 108-111. DOI: 10.1016/j.jep.2008.07.048

Поступила:	02.06.2020
После доработки:	09.06.2020
Принята к публикации:	09.06.2020

ANTICORONAVIRAL ACTIVITY OF TRITERPENOIDS*M.S. Denisov*, Ya.A. Beloglazova*

Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the RAS, 3 Academician Korolev str., Perm, 614013 Russia;
*e-mail: denisov.m@itcras.ru

The discovery and investigations of new therapeutic agents with anticoronaviral activity is extremely important due to the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus. Currently, there are no anti-COVID-19 drugs, characterized by efficacy which has been proved in correspondence with criteria of evidence-based medicine. However, there are some anti SARS-CoV-2 drugs, acting on the other *Coronaviridae* family member causing SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) and MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Consequently, a wide range of organic substances of synthetic and natural origin were studied for the anticoronaviral activity. The review summarizes and systematizes the literature data on the anti-coronavirus activity of triterpenoids. The structural features of triterpenoids, which are important for the mechanisms of anticoronaviral activity, are discussed. The structures of the most active compounds are presented. The material is classified by approaches to study the anticoronaviral activity of individual substances or plants extracts. Recommendations for the further research of triterpenoids anticoronaviral activity are given.

Key words: triterpenoids; coronavirus; SARS; MERS; COVID-19

FUNDING

The work was performed by the State Order (project no. AAAA-A18-118030790037-7).

Received: 02.06.2020, revised: 09.06.2020, accepted: 09.06.2020