

\*Irena Matławska

## Fitoterapia w zapobieganiu, leczeniu i przeciwdziałaniu objawom ubocznym po przebyciu COVID-19

### Phytotherapy in prevention, treatment and counteraction side effects after having COVID-19

Emerytowany prof. dr hab. n. farm. Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

---

#### SUMMARY

*Plant extracts and natural compounds show scientifically proven activity against numerous viruses, including the SARS-CoV-2 virus, responsible for causing COVID-19. Among plant constituents, polyphenolic compounds (flavonoids, phenolic acids, proanthocyanidins, catechins) show the greatest potential. Characteristic for plant extracts containing a mixture of secondary metabolites is the multidirectional action and improvement of the functioning of numerous tissues and organs. As a result, in addition to their antimicrobial activity, they alleviate a number of side effects caused by infection. They show anti-inflammatory properties and stimulate the immune system. Few clinical trials of the use of herbs, bee products, natural compounds, and vitamin D as an adjunct to standard therapies have confirmed their beneficial effects, both in patients with moderate and severe disease. Herbal preparations should be recommended both for prophylaxis and as an adjunct to standard COVID-19 treatment.*

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus, COVID-19, plant extracts, natural compounds, treatment, prophylaxis

---

#### STRESZCZENIE

*Wyciągi roślinne i związki naturalne wykazują udowodnioną naukowo aktywność przeciw licznym wirusom, też przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, odpowiedzialnemu za wywołanie COVID-19. Wśród związków roślinnych największy potencjał wykazują związki polifenolowe (flawonoidy, kwasy fenolowe, proantocyjanidyny, katechiny). Charakterystyczny dla wyciągów roślinnych, zawierających mieszaninę metabolitów wtórnych, jest fakt wielokierunkowego działania i usprawniania funkcjonowania licznych tkanek i narządów. W efekcie oprócz aktywności przeciwdrobnoustrojowej, łagodzą one szereg niepożądanych działań spowodowanych infekcją. Wykazują m.in. działanie przeciwzapalne, stymulują układ odpornościowy. Nieliczne próby kliniczne stosowania ziół, produktów pszczelich, związków naturalnych, witaminy D jako terapii wspomagania standardowych terapii, potwierdziły ich korzystne oddziaływanie zarówno u pacjentów z umiarkowanym, jak i ciężkim stanem chorobowym. Preparaty roślinne powinny być zalecane w profilaktyce oraz pomocniczo w standardowym leczeniu COVID-19.*

**Słowa kluczowe:** wirus SARS-CoV-2, COVID-19, roślinne ekstrakty, związki naturalne, profilaktyka, leczenie

---

Grudzień 2019 roku to początki pandemii spowodowanej wirusem nazwanym przez WHO koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2). Wirus wywołuje chorobę COVID-19 i jest groźniejszy od koronawirusów SARS i MERS. Obecna pandemia jest najbardziej śmiertelna po pandemii grypy w 1918 roku.

Negatywne czynniki ryzyka to: starszy wiek, płeć męska, palenie tytoniu. Klinicznymi czynnikami ryzyka są choroby współistniejące: otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, choroby serca i układu krążenia, przewlekła choroba nerek, choroby układu oddechowego. Im większa liczba czynników ryzyka i związanych z nimi patologii, tym większe ryzyko złego rokowania.

SARS-CoV-2 może kolonizować i atakować: układ oddechowy (suchy kaszel, duszność, gorączka, ostre atypowe zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej – uszkodzenie pęcherzyków płucnych), układ nerwowy (ból głowy, nudności, uczucie splątania, zaburzenia świadomości, choroby mózgowo-naczyniowe), receptory węchowe i smakowe (utrata węchu i smaku – szczególnie typowy objaw), układ pokarmowy (biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha), układ moczowy (ostre uszkodzenie nerek jako wynik powikłań), serce i naczynia krwionośne (ostra niewydolność serca, zwiększona krzepliwość i przepuszczalność naczyń, zaburzenia mikrokrążenia); często pierwszym objawem jest zapalenie spojówek.

Indukowanie nadmiernej odpowiedzi zapalnej poprzez zwiększenie poziomów cytokin i chemokin, tzw. burza cytokin, może prowadzić do uszkodzenia ważnych narządów: serca, płuc i nerek. Wirus może powodować infekcję ogólnoustrojową (sepsa), a RNA wirusa dostać się do krwi (wiremia); infekcja może też być bezobjawowa.

### Leczenie COVID-19

Łagodne objawy mogą ustąpić samoistnie, bez specjalistycznego leczenia, lub prowadzić do zapalenia płuc (obustronne śródmiąższowe zapalenie płuc) i niewydolności oddechowej, wymagającej hospitalizacji pacjenta, u którego może wystąpić zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) z zespołem dysfunkcji wielonarządowej (ang. *multiple organ dysfunction* – MOD), co może prowadzić do zgonu.

Aktualnie brak leków do stosowania w COVID-19, a obecna terapia ma charakter wspomagający i łagodzący objawy, np. kaszel, zaburzenia układu pokarmowego, osłabienie, niepokój. Podaje się leki przeciwwirusowe, antybiotyki, heparynę, glikokortykosteroidy, osocze z przeciwciałami od ozdrowieńców, którzy chorowali na COVID-19, ale wstępne dane od ograniczonej liczby pacjentów nie są zbyt zadowalające. W celu zapobiegania burzy cytokin i dalszemu pogorszeniu stanu zdrowia pacjenta z COVID-19, ważne jest hamowanie genów związanych ze stanem zapalnym, zmniejszenie czynników zapalnych oraz regulacja szlaków sygnałowych i równowagi cytokin. Profilaktyka to jedyny sposób na zmniejszenie transmisji i ograniczenie rozprzestrzeniania się wirusa (1).

Poszukiwanie skutecznych leków do potencjalnego zastosowania w COVID-19 może polegać na opracowaniu nowych substancji lub wykorzystaniu już istniejących leków przeznaczonych do leczenia innych chorób. Jedną z najpopularniejszych metod w dziedzinie komputerowego wspomaganie

projektowania leków (CADD) i identyfikacji potencjalnych kandydatów na leki jest dokowanie molekularne, pozwalające na szybkie analizowanie dużej liczby substancji, oszczędzając w ten sposób ogromną ilość czasu i kosztów. Tą metodą bada się interakcje zarówno leków syntetycznych, jak i związków naturalnych z SARS-CoV-2, wywołującym COVID-19. Leki roślinne mają tę przewagę, że wykazują wielokierunkową aktywność i są bezpieczne w stosowaniu. Wirusy mają zdolność do szybkiej adaptacji i mutacji, co zmusza do poszukiwań coraz to nowych strategii terapeutycznych.

### Cele leków przeciw SARS-CoV-2

Celem potencjalnych leków mogą być białka strukturalne wirusa (S: wypustki; E: otoczki; M: błony; N: nukleokapsydu) oraz białka niestrukturalne: polimeraza RNA zależna od RNA (RdRp), chymotrypsyno-podobna proteaza (3CLpro), papaino-podobna proteaza (PLpro), helikaza i inne. Przyłączaniu i wnikananiu wirusa do komórek gospodarza zapobiega hamowanie enzymu konwertującego angiotensynę II (ACE2), receptora dla SARS-CoV-2, do którego przyłącza się białko S kolca. Kompleksowe białko S-ACE2 jest następnie przetwarzane proteolitycznie przez transbłonową proteazę serynową typu 2 (TMPRSS2), co prowadzi do rozszczepienia, a tym samym do wnिकnięcia wirusa do komórek gospodarza. Hamowanie polimeraz i proteaz utrudnia replikację wirusa (2).

### Poszukiwanie roślin o właściwościach przeciwwirusowych

Po przeglądzie piśmiennictwa, autorzy cytowanej pracy wytypowali ok. 220 roślin z 83 rodzin botanicznych, działających przeciwwirusowo. Spośród nich 149 roślin z 71 rodzin badano na obecność głównych metabolitów wtórnych, potencjalnych związków o aktywności przeciw SARS-CoV-2 lub mogących służyć do dalszej optymalizacji struktury i opracowania leków i terapii do leczenia COVID-19 i w ewentualnych przyszłych pandemiach wywoływanych przez wirusy. Celem pracy było też zwrócenie uwagi na leki przeciwwirusowe pochodzenia roślinnego i zachęcenie naukowców do dalszych badań nad nimi.

Działanie przeciwwirusowe związków obecnych w wybranych roślinach następowało poprzez hamowanie różnych struktur białkowych (np. ACE2, MPro, RdRp, PLpro, białko S) wpływających na różne etapy cyklu życiowego SARS-CoV-2 (przyłączanie się wirusa, wnicanie do komórki, interakcje wirus-gospodarz, replikacja). Spośród związków naturalnych

o działaniu przeciwwirusowym, najaktywniejszymi były m.in.: kurkumina, EGCG (galusan epigalokatechiny), chryzoeriol, kwercetyna, rutyna, luteolina, naryngena, apigenina, hesperydyna, piperyna, berberyna, andrografolidy, sylibina, krocyna, hyperycyna, kwas ursolowy i oleanolowy, resweratrol, fitoestrogeny (genisteina, formononetyna), kwas chlorogenowy, kwas p-kumarowy, aldehyd cynamonowy, kwas betuliny i szereg innych związków (3, 4).

### **Polifenole roślinne jako potencjalnie efektywne substancje w walce z SARS-CoV-2**

Spośród związków roślinnych duży potencjał przeciwwirusowy mają polifenole, należące do różnych grup chemicznych: kwasy fenolowe, lignany, stilbeny, flawonoidy (flawonole, flawony, flawanony, izoflawony), antocyjany, wszystkie typy garbników i inne.

Roślinne związki polifenolowe mogą łagodzić zakażenie koronawirusem ze względu na ich wpływ zakłócający adhezję, wniknięcie do komórek gospodarza i replikację SARS-CoV-2.

Przeciwwirusowe efekty obejmują modulację białek otoczki wirusowej (glikoproteiny kolca-S) i receptorów komórek gospodarza (ACE2, funkcjonujący jako brama dla SARS-CoV-2) oraz proteaz hamujących replikację. Polifenole działają też przeciwutleniająco i przeciwzapalnie, przeciwdziałają zaburzeniom równowagi redoks i procesom zapalnym, zwiększającym podatność pacjentów na ciężkie uszkodzenia narządów związane z zakażeniem SARS-CoV-2, zwiększają odpowiedź antywirusową, zmniejszają infekcyjność wirusów. Korzystnie wpływają na regulację mikrobioty, poprawiają dysbiozę wywołaną przez inwazję SARS-CoV-2. Łagodzą też czynniki ryzyka związane z zespołem metabolicznym (np. dyslipidemia, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze i otyłość), co może być najbardziej pomocne w przypadku istniejących wcześniej dolegliwości kardiometabolicznych, skutkujących gorszymi rokowaniami w przypadku zakażenia, a także działają przeciwzakrzepowo, neuro-, hepato- i nefroochronnie (4, 6, 7).

#### ***Polifenole o korzystnym działaniu przeciwko koronawirusowi zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2)***

Spośród flawonoidów jako czynników przeciwwirusowych, zwraca uwagę kwercetyna (3,3',4',5,7-pentahydroksyflawon), działająca synergistycznie m.in. z witaminą C. Kwercetyna jest szeroko rozpowszechnionym roślinnym flawonoidem, występuje najczęściej w formie glikozydów w owocach (cytrusy, jabłka, owoce jagodowe), zielonych warzywach liściastych,

nasionach, orzechach, zielonej herbacie, ziołach, ciemnej czekoladzie, czerwonym winie. Działa przeciwutleniająco, przeciwzapalnie, przeciwwirusowo, immunoprotekcyjnie oraz przeciwzakrzepowo. W różnych typach i modelach infekcji wirusowych kwercetyna hamuje polimerazy, proteazy, odwrotną transkryptazę i gyrazę DNA, wiąże białka kapsydów wirusowych, a szeroki zakres właściwości przeciwwirusowych może wpływać na wiele etapów, jak wnikanie, synteza białek i replikacja wirusa. Korzystny jest też jej metabolit, 3-metylokwercecyntyna, która podawana samodzielnie lub ze wzmacniaczem wchłaniania (HP- $\beta$ -CD), pobudzała *in vitro* i *in vivo* funkcję komórek nabłonka rzęskowego nosa. Przydatne mogą być też inne flawonoidy (herbacetyna, izobawachalkon) (8).

#### **Synergizm kwercetyny z witaminą C**

Efekty terapeutyczne kwercetyny można spotęgować przez jednoczesne podawanie witaminy C, która działa przeciwwirusowo bezpośrednio i pośrednio poprzez wpływ na odporność: wspomaga aktywność limfocytów, zwiększa produkcję interferonu- $\alpha$ , moduluje poziom cytokin; zmniejsza stan zapalny, poprawia funkcję śródbłonna, przywraca funkcję mitochondriów. Synergistyczne działanie witaminy C i kwercetyny zachodzi poprzez nakładające się właściwości przeciwwirusowe i immunomodulujące oraz zdolność witaminy C do recyklingu kwercetyny, co zwiększa jej skuteczność. Kwercetyna z kolei hamuje oksydazę askorbinową, co wydłuża działanie witaminy C w organizmie.

Witamina C i kwercetyna mogą być zalecane w populacjach wysokiego ryzyka, profilaktycznie i we wczesnym leczeniu infekcji dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów z COVID-19 jako uzupełnienie stosowanych środków farmakologicznych, takich jak remdesiwir lub osocze rekonwalescentów, tym bardziej, że koszty takiej terapii są niskie. Związki te charakteryzuje bezpieczeństwo; doustna suplementacja kwercetyną do 1 g/dobę/3 miesiące nie powodowała znaczących skutków ubocznych. Autorzy sugerują następujące dawki doustne: 2 razy dziennie przez 7 dni: profilaktycznie i w łagodnych przypadkach 250-500 mg kwercetyny i 500 mg witaminy C, a w ostrych stanach 500 mg kwercetyny i 3 g witaminy C (9).

Trójskładnikowa mieszanina wpływa na cele białek wirusa SARS-CoV-2

W oparciu o wyniki dokowania molekularnego, zaproponowano kwercetynę jako składnik mieszaniny z witaminą D i estradiolem o potencjalnym działaniu na cele białek wirusa SARS-CoV-2. Kwercetyna

zmienia ekspresję 98 z 332 (30%) ludzkich genów kodujących białka docelowe SARS-CoV-2, a potencjalnie zakłóca funkcje 23 z 27 (85%) białek wirusa SARS-CoV-2 w ludzkich komórkach. Również strukturalnie podobne luteolina i eriodyktiol mogą stanowić substancje modelowe do syntezy związków hamujących SARS-CoV-2. Witamina D może zakłócać funkcje 19 z 27 (70%) białek SARS-CoV-2 poprzez zmianę ekspresji 84 z 332 (25%) ludzkich genów kodujących białka docelowe SARS-CoV-2. Biorąc pod uwagę potencjalny wpływ zarówno kwercetyny, jak i witaminy D, można wnioskować, że zmianie w ludzkich komórkach mogą ulec funkcje 25 z 27 (93%) białek SARS-CoV-2. Estradiol, przeciwnie do testosteronu (molekularne wyjaśnienie wyraźnie wyższej śmiertelności mężczyzn w czasie koronawirusowej pandemii), wpływa na ekspresję większości ludzkich genów (203 z 332; 61%) kodujących cele SARS-CoV-2, potencjalnie zakłócając funkcje 26 z 27 białek wirusa SARS-CoV-2 (10).

U mężczyzn występuje cięższy przebieg choroby związany z zakażeniem SARS-CoV-2 niż u kobiet. U ciężko chorych pacjentów z COVID-19 płci męskiej i żeńskiej w porównaniu ze zdrowymi osobami (grupa kontrolna) i pacjentami z chorobą wieńcową serca jako współistniejącą chorobą z COVID-19 analizowano 600 metabolitów: hormony płciowe, cytokiny i chemokiny.

W krytycznym stanie pacjentów z COVID-19 są rozregulowane hormony płciowe i parametry metaboliczne: mężczyźni wykazują podwyższone poziomy estradiolu i poważne niedobory testosteronu i triglicerydów w porównaniu z kobietami i osobami zdrowymi (grupa kontrolna).

U ciężko chorych kobiet na COVID-19 brak było statystycznie istotnych różnic w poziomie hormonów płciowych, jednak z tendencją do podwyższonego poziomu estradiolu (11).

#### Preparaty kwercetyny o lepszej biodostępności

Ponieważ biodostępność kwercetyny jest słaba, opracowano preparaty o lepszej wchłanianości poprzez jej enzymatyczne przekształcenie w postać rozpuszczalną ( $\alpha$ -glikozyloizokwercetryna) – Bioactive Quercetin EMIQ o korzystniejszych parametrach farmakokinetycznych. Inną formą (unikalna technologia zgłoszona do opatentowania) jest płynna matryca miceli z kwercetyną w postaci mikrokropelek o zwiększonej absorpcji (Quercetin LipoMicel Matrix). Ponadto są dostępne fosfolipidowe formy kwercetyny, co 20-krotnie zwiększa jej biodostępność (Quercetin Phytosome<sup>®</sup>, Quercefit 60) (12-15).

#### Zależność aktywności flawonoidów i katechin od struktury chemicznej

Testowano (dokowanie molekularne) zdolność do hamowania głównej proteazy Mpro SARS-CoV-2 38 związków: flawonoidy i pochodne katechiny w formie aglikonów i glikozydów, m.in.: hyperozyd, naryngina, genisteina, daidzeina, epigalokatechina, galusan epigalokatechiny, galusan galokatechiny, cyjanidyna, rutozyd (największa energia dokowania: -9,7 kcal/mol) aglikony miały wysokie wyniki dokowania; najsilniej EGCG, porównywalnie z kontrolą pozytywną – inhibitor N3 (-7,5 kcal mol<sup>-1</sup>); spośród glikozydów (cukry zwiększają biodostępność) najaktywniejsze są flawonole zawierające w C-3 ramnozę (3-ramnozyd kwercetyny) lub rutynozę (6-O- $\alpha$ -L-ramnozylo- $\beta$ -D-glukoza), np. 3-rutynozyd mirycetyny i rutyna, wykazujące wyższe wartości niż inhibitor N3; słabiej działała daticyna (w C-3 podstawiona glukoza) i flawonoidy podstawione w C-7. Flawonoidy podstawione ramnozą nieulegające żadnej lub niewielkiej modyfikacji w jelicie (brak ramnozydaz, rutynozydaz, neohesperydaz) mogą być dobrym kandydatem do leczenia infekcji koronawirusem SARS-CoV-2 (16).

#### Hesperydyna w COVID-19

Hesperydyna może zapobiegać infekcji dzięki blokowaniu wnikania koronawirusa do komórek gospodarza przez receptory ACE2, poprawia też odporność komórkową gospodarza na infekcje, hamuje produkcję prozapalnych cytokin i jest przeciwutleniaczem. Hesperydyna z diosminą i heparyną chroni przed żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i zapobiega progresji choroby. Może być stosowana jako bezpieczny środek profilaktyczny przeciwko zakażeniu SARS-CoV-2 i uzupełniający leczenie COVID-19 (17).

#### Chińskie preparaty stosowane w leczeniu COVID-19

Lianhuaqingwen (LH) w formie kapsułek jest przykładem preparatu zalecanego przez Chińską Narodową Komisję Zdrowia do leczenia COVID-19 (włączony do badania klinicznego fazy II w USA). Działa przeciwwirusowo i przeciwzapalnie, a wcześniejsze wskazania obejmowały zapalenie oskrzeli i płuc, gorączkę, kaszel, zmęczenie, grypę i wczesne stadium odry. Preparat zarejestrowano w Brazylii, Indonezji, Kanadzie, Mozambiku i Rumunii.

W preparacie zidentyfikowano 74 związki, spośród których kwercetyna i naryngenina zapobiegają wiązaniu ACE2 z białkiem S, a forsytozyd i rutyna hamują replikację wirusa przez interakcję z 3CLpro (tab. 1) (18, 19).

Tab. 1. Skład preparatu Lianhuaqingwen

Nr	Nazwa łacińska	Nazwa polska	Surowiec	Ilość
1	<i>Forsythia suspensa</i>	Forsycja zwisła	owoce	255
2	<i>Lonicera japonica</i>	Wiciokrzew japoński	kwiaty	255
3	<i>Gypsum fibrosum</i>	Gips włóknisty		255
4	<i>Isatis indigotica</i>	Urzet barwierski	korzeń	255
5	<i>Dryopteris crassi</i>	Narecznica	kłącza	255
6	<i>Houttuynia cordata</i>	Pstrolistka sercowata	ziele	255
7	<i>Ephedra sinica</i>	Prześl chińska	łodygi	85
8	<i>Prunus sibirica</i>	Morela zwyczajna	nasiona	85
9	<i>Pogostemon cablin</i>	Paczulka wonna	części nadziemne	85
10	<i>Rhodiola rosea</i>	Różeniec górski	cała roślina	85
11	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Lukrecja uralaska	korzeń	85
12	<i>Rheum officinale</i>	Rzewień lekarski	korzeń i kłącze	51
13	<i>Mentha haplocalyx</i>	Mięta chińska	mentol	7

Shuanghuanglian (SHL) dostępny w Chinach jako płyn doustny, kapsułki, formuła do iniekcji, aerozol, zawiera: *Lonicera japonica*, *Scutellaria baicalensis* i *Forsythia suspensa*. Wyciąg hamuje aktywność 3CLpro silniej niż PLpro SARS-CoV-2. Przeprowadzono randomizowane, otwarte, równoległe kontrolowane, wielośrodkowe badanie. 176 pacjentów oprócz standardowej opieki otrzymywało SHL w 3 dawkach (56 – niską, 61 – średnią i 59 – wysoką). Grupa kontrolna złożona z 59 pacjentów była leczona wyłącznie standardowo. Nie obserwowano pomiędzy grupami różnic w czasie wymaganym do powrotu do zdrowia. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała jednak, że wysokie dawki SHL znacząco promowały wchłanianie ogniska zapalnego w płucach pacjentów (20-22).

Jednym ze składników preparatu SHL są korzenie tarczycy bajkalskiej (*Scutellaria baicalensis* – Huangqin) często stosowane w TCM w profilaktyce i leczeniu stanu zapalnego wątroby, miażdżycy, nadciśnienia, hiperlipidemii, cukrzycy typu 2, czerwoni, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i chorób układu oddechowego. Główne składniki korzeni to: bajkaleina i jej 7-glukuronid (bajkalina), które działają przeciwutleniająco, przeciwzapalnie, przeciwcukrzycowo, przeciwdyslipidemicznie, przeciwcukrzycowo i hepatoprotekcyjnie, hamują też białko 3CLpro SARS-CoV-2. Pojedyncze dawki doustne 100-2800 mg bajkaliny są bezpieczne i dobrze tolerowane. Stężenie bajkaleiny w osoczu *in vivo* po podaniu doustnym

jest niskie, stąd alternatywnym rozwiązaniem może być droga wziewna. W Polsce dostępna jest mieszanka ziołowa Shuanghuanglian, w skład której wchodzi (1:1:2) kwiaty wiciokrzewu, korzeń tarczycy bajkalskiej i kwiaty forsycji (w Chinach stosowane są owoce forsycji). Producent (Magiczny Ogród) zaleca napar z 1 łyżeczki, spożywany po zaparzeniu, wypijany z ziołami, łącznie z preparatem Plantiviral (23).

HuaShi XuanFei (HSXFF) to kolejny preparat chiński, opracowany w szpitalu Tongde w prowincji Zhejiang (Akademia Tradycyjnej Medycyny Chińskiej Zhejiang), zawiera: *Tetragonia radix* (Sanyeqing, SYQ), *Schizonepetae herba* (Jingjie, JJ), *Saposhnikovia radix* (Fangfeng, FF), *Forsythiae fructus* (Lianqiao, LQ), *Lonicerae japonicae flos* (Jinyinhua, JYH), *Peucedani radix* (Qianhu, QH) i stosowany jest w bólu gardła, zapaleniu płuc i gorączki.

Badano 59 związków obecnych w HSXFF w kierunku ich powinowactwa do 3CLpro i ACE2 w porównaniu z lekami (Ritonawir i Remdesiwir). 16 związków wykazało silne powinowactwo do proteazy 3CLpro (najsilniej izowitekryna), a 12 związków do ACE2 (głównie  $\beta$ -sitosterol). Procyjanidyna B1, izowitekryna,  $\beta$ -karoten, chryzoeriol, nodakenina i  $\beta$ -sitosterol wykazywały silne powinowactwo zarówno do proteazy 3CLpro, jak i ACE2. Preparat może więc działać poprzez bezpośrednie hamowanie wirusa wywołującego COVID-19, a także poprawę odporności, zmniejszenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego (wiele związków – liczne cele) (24).

### Korzeń lukrecji – *Gan-Cao* przeciwko SARS-CoV-2

Korzenie i kłącza gatunków *Glycyrrhiza uralensis* (Lukrecja uralaska), *G. glabra* (L. gładka) i *G. inflata* (L. chińska) stosowane są w ok. 60% receptur tradycyjnej medycyny chińskiej (TCM). Korzenie lukrecji działają przeciwwirusowo, przeciwzapalnie, immunomodulująco, przeciwbakteryjnie, przeciwutleniająco, przeciwkaszlowo i wykrztuśnie, gastroprotekcynnie, hepatoprotekcynnie, przeciwdrgawkowo, przeciwnowotworowo, przeciw cukrzycowo, przeciwastmatycznie, przeciwalergicznie, przeciwskurczowo, obniżają poziom cholesterolu we krwi i zwiększają wydzielanie żółci. Stosowane są na całym świecie w leczeniu zapalenia oskrzeli, gardła, krtani, astmie oskrzelowej oraz jako dodatki do żywności. W Europie i w Polsce stosuje się różne przetwory z korzeni lukrecji gładkiej (*G. glabra*), które EMA zaleca w zgadze, zaburzeniach trawiennych i jako środek wykrztuśny. Działania uboczne korzenia lukrecji związane są z wydalaniem potasu, retencją sodu i wody, co może stymulować obrzęki i wzrost ciśnienia.

W leczeniu COVID-19 ważne jest m.in. działanie antywirusowe, przeciwzapalne i immunomodulujące, antyoksydacyjne oraz przeciwkaszlowe i wykrztuśne, które wykazuje korzeń lukrecji. Stres oksydacyjny indukuje wiele ścieżek sygnałowych, prowadzi do nasilenia stanu zapalnego, a wysoki poziom czynników zapalnych może powodować powstawanie uszkodzeń w komórkach i rozwój chorób wieloukładowych (25).

Za działanie przeciwzapalne korzeni lukrecji odpowiedzialne są: glicyryzyna, formononetyna,  $\beta$ -sitosterol, rutyna, luteolina i kemferol. Wyciągi z lukrecji w sposób zależny od dawki blokują produkcję cytokin, uczestniczących w zapaleniu i patogenezie astmy, wspomagają dojrzewanie oraz różnicowanie limfocytów i makrofagów, zwiększają poziom immunoglobulin i aktywują układ odpornościowy. Działanie przeciwwirusowe (SARS-CoV-2) zachodzi poprzez wpływ na białko S i enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2), co zapobiega przedostawaniu się wirusa do komórek gospodarza; hamowanie 3CLpro, PLpro zapobiega replikacji SARS-CoV-2.

W badaniu na myszach korzeń lukrecji zwiększał aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GSH) oraz całkowitą zdolność antyoksydacyjną (TAOC). Działanie przeciwkaszlowe, spazmolityczne na oskrzela i wykrztuśne może złagodzić objawy ze strony układu oddechowego (kaszel, duszność) towarzyszące COVID-19 (25).

W jednym z badań, z korzeni lukrecji wyizolowano 20 związków, spośród których najaktywniejszymi (metoda *in silico*) były glicyryzyna (saponina triterpenowa)

i gliasperyna A (prenylowany flawonol). Glicyryzyna wykazywała powinowactwo do kieszeni wiążącej glikoproteiny powierzchniowe wirusa (PDB ID:6VSB) i zapobiegała wnikaniu wirusa SARS-CoV-2 do komórek gospodarza. Gliasperyna A hamowała replikację wirusa przez blokowanie aktywności endorybonukleazy. Aktywności te uzasadniają stosowanie korzenia lukrecji w leczeniu infekcji wywołanych przez SARS-CoV-2 w TCM (26).

Chociaż glicyryzyna (GA) jest obiecującym nowym kandydatem na lek zwalczający SARS-CoV-2, to jednak jej cytotoksyczność i słaba rozpuszczalność w wodzie i płynach biologicznych, generujących niską biodostępność związku, ogranicza jej zastosowanie kliniczne. Otrzymane metodą hydrotermalną nanozastępczki glicyryzyny (GANP) były bardziej skuteczne przeciwwirusowo i przeciwzapalnie, a w badaniach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano ich toksyczności, co daje podstawę do rozszerzenia zakresu zastosowań glicyryzyny (27).

### Ziele bylicy rocznej – *Artemisia annua*

Hamuje *in vitro* liczne wirusy: HSV1, polio, RSV, zapalenia wątroby typu C, dengi typu 2, hantawirusa, ludzkiego cytomegalowirusa, wirusa HIV. Przeciwwirusowo działają m.in.: flawonoidy (kwercetyna), kwasy dikawoilochinowe, podczas gdy artemisynina warunkuje działanie przeciwmalaryczne.

Mechanizm działania związany jest z hamowaniem aktywności 3CLpro, białka niezbędnego do replikacji i transkrypcji wirusa; poprawą odporności (wpływ na poziom populacji limfocytów CD4, CD8, stymulujących limfocyty B do produkcji przeciwciał, skierowanych przeciwko koronawirusowi oraz wpływ na odpowiedź zapalną poprzez regulację produkcji prozapalnych cytokin) (28, 29).

### Miód i nasiona czarnuszki – *Nigella sativa*

Przeprowadzono wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne w czterech ośrodkach w Pakistanie (ClinicalTrials.gov, NCT04347382), w którym uczestniczyło 313 dorosłych pacjentów z umiarkowanym (210) lub ciężkim (103) przebiegiem COVID-19. Obecność wirusa stwierdzano testem RT-PCR. Wykluczeni zostali pacjenci z niewydolnością wielonarządową, wspomagani respiratorem i z chorobami przewlekłymi (z wyjątkiem cukrzycy i nadciśnienia). Pacjenci przydzieleni losowo otrzymywali HNS: miód (1 g/kg/dzień) i nasiona czarnuszki (80 mg/kg/dzień) w kapsułkach lub placebo w 2-3 podzielonych dawkach do 13 dni wraz ze standardową opieką (leki przeciwgorączkowe, antybiotyki, antykoagulanty, sterydy,

tlen i mechaniczna wentylacja) (tab. 2). Oba składniki HNS mają działanie przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i immunomodulujące o udowodnionym bezpieczeństwie. Obserwowano objawy, obecność wirusa oraz śmiertelność w okresie 30 dni (30, 31).

HNS znacząco poprawił efekty leczenia, klinens wirusa i zmniejszył śmiertelność u pacjentów z COVID-19, a terapia była przystępna cenowo (< 5 USD za cały cykl leczenia) i może być stosowana samodzielnie lub łączona z innymi metodami leczenia, nie zaobserwowano działań niepożądanych.

Aktywnym składnikiem nasion czarnuszki (*Nigella sativa*) jest głównie tymochinon, który wykazuje aktywność przeciwwirusową, stymuluje humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną, poprawia liczbę eozynofili i poziom IgE w surowicy, zmniejsza poziom cytokin prozapalnych, a zwiększa przeciwzapalnych, działa rozkurczająco na mięśnie gładkie tchawicy (*in vitro*), poprawia wartości PFT w obturacyjnych chorobach płuc (astma). Karwakrol (izo-tymol) może hamować aktywność ACE2 i blokować wejście SARS-CoV-2 do komórek gospodarza (32).

#### Olejki w COVID-19

Olejek eukaliptusowy – zawiera m.in.: 1-8 cyneol (eukaliptol), jensenon i działa przeciwzapalnie, immunomodulująco, spazmolitycznie, przeciwbólowo, hamuje proteazy wirusa (Mpro/3CLpro).

Olejek czosnkowy – 17 badanych związków siarkowych wykazywało interakcje z białkiem gospodarza (ACE2) i proteazami wirusowymi (Mpro).

Olejki zawierające:  $\alpha$  i  $\beta$ -farnezen oraz farnesol, hamują Mpro, białko S, ACE2, RdRp.

Tab. 2. Wyniki badania klinicznego HNS

HNS		Placebo	
Umiarkowany stan	Ciężki stan	Umiarkowany stan	Ciężki stan
107	50	103	53
Czas potrzebny do złagodzenia objawów – dni			
4	6	7	13
Czas potrzebny do usunięcia wirusa – dni			
6	8,5	10	12
Wznowienie normalnej aktywności w 6. dniu w %			
63,6	50	10,9	2,8
Zgony w ciężkim stanie w %			
	2,84		18,87

Olejki, których składnikami są: anetol, aldehyd cynamonowy, karwakrol, geraniol, octan cynamylu, 4-terpineol, tymol i pulegon, hamują białko S i RdRp; a aldehyd cynamonowy poprzez hamowanie cytokin działa również przeciwzapalnie.

Wyniki badań (dokowanie molekularne) wskazują, że olejki zawierające: eugenol, mentol i karwakrol wykazują potencjał przeciwko SARS-CoV-2, oddziałując z białkiem S, Mpro, RdRp i ACE2.

Należy pamiętać o potencjalnym działaniu niekorzystnym, np. olejki eteryczne zawierające m.in. pineiny i linalol powodują u alergicznych pacjentów różne powikłania oddechowe, w tym sezonową astmę i niezbyt nosa (33). Pojawiające się informacje na opakowaniach olejków eterycznych, uzyskanych z gatunków eukaliptusa, cynamonu, goździków, kadzidłowca, imbiru, grejpfruta, trawy cytrynowej, rozmarynu, drzewa herbacianego i lawendy o potencjalnej aktywności przeciwkoronawirusowej, zwróciły uwagę FDA, która wystąpiła o wycofanie tych wskazań.

#### Konopie – *Cannabis sativa*

13 ekstraktów z 800 linii *C. sativa* wykazywało niski poziom THC, a wysoki CBD, modulowały one (CBD) poziomy konwertazy angiotensyny typ 2 (ACE2) i transmembranowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2), co obniża wnikanie wirusa do organizmu. Kannabidiol (CBD) działa też przeciwbólowo, zapobiega nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią, zmniejsza spastyczność w SM, poprawia sen i objawy towarzyszące fibromialgii, działa przeciwzapalnie i zwiększa odporność.

Fracja z *C. sativa* (CBD, CBG – kanabigerol i THCv-tetrahydrokannabinarin – antagonistą CB1 *in vitro*) hamowała wydzielanie cytokin prozapalnych, zwiększała fagocytozę, wpływała na procesy wrodzonej odporności.

Również nasiona konopi to potencjalny środek osłabiający wnikanie SARS-CoV-2 do komórek gospodarza. Bioaktywne peptydy GVLV, IEE, LGV i RVR (NMR i LC-MS) z frakcji białkowej odtłuszczonych nasion konopi hamują ACE2 (aktywność ta została opisana 3 lata przed wybuchem pandemii, wtedy zwrócono uwagę na aktywność hipotensyjną tych peptydów) (34-36).

Przeciwzapalne działanie konopi może być też pomocne w leczeniu objawów COVID-19.

CBD zwiększał aktywność apelinę, peptydu regulującego obniżoną odporność, co zapobiegało zespołowi ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) u myszy z wywołaną infekcją wirusową, chroni tkankę płucną, obniża odpowiedź zapalną poprzez hamowanie czynników odpowiedzialnych za stany zapalne, co skutkuje

obniżeniem poziomu i rozwoju burzy cytokin (ang. *cytokine release syndrome* – CRS) w COVID-19.

CBD tłumiał też silną odpowiedź immunologiczną, obniżał wydzielanie prozapalnych cytokin i chemokin w mysim modelu ostrego uszkodzenia płuc (LPS), zmniejszał zapalenie i zwłóknienia w obrębie układu oddechowego w mysich modelach przewlekłej astmy; zwiększał produkcję regulatorowych limfocytów T w mysich modelach chorób zapalnych. Przeciwwzapalne działanie konopi może być korzystne w zapobieganiu CRS i nasileniu u pacjentów z COVID-19 objawów prowadzących do stanów krytycznych (37).

Użytkownicy marihuany są w grupie wysokiego ryzyka i mogą być bardziej podatni na zarażenie i pogorszenie stanu klinicznego z powodu zakażenia COVID-19, co można wyjaśnić zarówno działaniem substancji psychoaktywnych na ośrodkowy układ nerwowy, jak i sposobem użycia. Najczęstszą drogą stosowania konopi indyjskich jest palenie z tytoniem lub bez, a palenie tytoniu podwyższa poziom ACE2, co zwiększa szybkość wnikania wirusa do komórek i prowadzi do rozwoju ciężkiego lub krytycznego stanu chorobowego u pacjentów z COVID-19. Aby ocenić stosunek korzyści do ryzyka dla kannabinoidów, w tym CBD, należy przeprowadzić precyzyjnie ukierunkowane badania kliniczne (34, 38-41).

#### **Liść miłorzębu – *Ginkgo biloba***

Ekstrakt z liści miłorzębu (GBLE) najsilniej z 80 badanych ziół hamował 3CLpro SARS-CoV-2 ( $IC_{50} = 6,68 \mu\text{g/ml}$ ), a wyizolowane kwasy ginkgolowe (GA) i biflawony stosunkowo silnie hamowały 3CLpro SARS-CoV-2 ( $IC_{50} < 10 \mu\text{M}$ ), a  $IC_{50}$  dla GA C15:0, GA C17:1 i sciadopityzyny wynosiło poniżej  $2 \mu\text{M}$ . GBLE i główne jego składniki mogą posłużyć do opracowania nowych leków przeciw COVID-19, celowanych na 3CLpro, proteazy niezbędnej dla replikacji szerokiego spektrum koronawirusów. Inne surowce o potencjalnym, lecz słabszym, działaniu przeciwko SARS-CoV-2 to ziele rdestu ptasiego, kłącze rzewienia i owoc maliny (42).

GBLE zmniejsza też ryzyko infekcji (kwercetyna i inne składniki), działa przeciwwzapalnie i immunomodulująco przez redukcję stężenia cytokin prozapalnych (powodują urazy wyściółki płuc), zmniejsza ryzyko astmy, sepsy i innych chorób układu oddechowego, zmniejsza też ryzyko objawów ze strony układu oddechowego na skutek palenia papierosów. Dzięki działaniu przeciwwirusowemu, wyciąg z liści miłorzębu był używany miejscowo jako skuteczny środek na zmiany chorobowe spowodowane wirusem ospy wietrznej i opryszczki (43).

#### **Hamamelitanina i kwas rozmarynowy**

Dokowanie molekularne wykazało porównywalne energie wiązania hamamelitaniny i kwasu rozmarynowego z klinicznie stosowanym remdesiwirem, potencjalnym inhibitorem głównej proteazy wirusa (Mpro). Słabsze działanie wywierały hydroksychlorochina (lek przeciwmalaryczny) i baricitinib (lek przeciwwirusowy). Jak w każdym przypadku wymagane są badania kliniczne dla potwierdzenia efektywności terapeutycznej (44).

W innym badaniu kwas rozmarynowy wykazał najwyższą energię wiązania z Mpro ( $-7,6 \text{ kcal/mol}$ ), podczas, gdy chlorowodorek higenaminy, floretyna, daidzyna i chalkon naryngeniny, odpowiednio  $-7$ ,  $-6,7$ ,  $-6$  i  $-5,9 \text{ kcal/mol}$  (45).

#### **Związki przeciw SARS-CoV-2 o różnym mechanizmie działania**

Hamowanie ACE2:  $> 80\%$  aktywności *in vitro*, wykazały wyciągi z: *Berberis integerrima*, *Crataegus laevigata*, *Onopordum acanthium* i *Quercus infectoria*, z którego wyciąg przy  $330 \mu\text{g/ml}$  był najbardziej aktywny i hamował ACE2 w  $94\%$ .

Emodyna, zależnie od dawki, blokowała interakcję białka S SARS-CoV-2 z ACE2 ( $IC_{50} = 200 \mu\text{M}$ ). Hamowanie aktywności helikazy SARS-CoV-2, kluczowego białka w replikacji genomu SARS-CoV-2 może być celem nowych leków przeciwwirusowych. Przy  $10 \mu\text{M}$  mirycetyna i skutelareina były zdolne do hamowania  $90\%$  aktywności ATPazy helikazy SARS-CoV-2.

Luteolina, kwercetyna, kemferol i sulforafan hamowały TMPRSS2, rozszczepiającej kompleks po interakcji białka kolców S (SARS-CoV-2) i ACE2 (komórka gospodarza), co umożliwia wejście wirusa.

Tansinony z *Salvia miltiorrhiza* oraz flawonoidy hamują PLpro, a kwercetyna, pueraryna, daidzeina, galusan gallokatechiny, galusan epigallokatechiny, epigallokatechina, tansinony, biflawonoidy (amentoflawon, bilobetyna, ginkgetyna i sciadopityzyna) hamują 3CLpro. Hamowanie obu tych enzymów blokuje replikację wirusa (2, 46).

Filiryne (forsycja) i kwas chlorogenowy (wiciokrzew) mogą blokować łączenie białka S SARS-CoV-2 z ACE2. Innymi potencjalnymi celami kwasu chlorogenowego, przydatnymi w leczeniu infekcji, mogą być: NFE2L2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), regulujący ekspresję białek antyoksydacyjnych, które chronią przed uszkodzeniami oksydacyjnymi wywołanymi przez urazy i stany zapalne oraz PPARG (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), ESR1 (ang. *estrogen receptor 1*), IL6 i HMOX1 (ang.



*heme oxygenase 1*), biorące udział w zapaleniu i odpowiedzi immunologicznej (47).

Resweratrol wpływa na agregację płytek krwi, funkcje śródbłonna i czynniki kaskady krzepnięcia, spowalnia i łagodzi objawy zakrzepicy naczyniowej, zapalenia ogólnoustrojowego (hamuje IL-8), zmniejsza czynniki ryzyka udaru. Ze względu na swoją zdolność do modulowania aktywacji i agregacji płytek krwi, a także wpływ na czynniki biorące udział w kaskadzie krzepnięcia, resweratrol wydaje się atrakcyjnym środkiem farmakoterapeutycznym w walce z COVID-19. Może więc służyć jako środek wspomagający w spowalnianiu i łagodzeniu ciężkich następstw COVID-19, takich jak zakrzepica naczyniowa i zapalenie ogólnoustrojowe. Ograniczeniem w stosowaniu resweratrolu jest jego słaba biodostępność i szybki metabolizm, co może wymagać zwiększenia dawki doustnej. Badania kliniczne na ludziach wykazały, że resweratrol jest ogólnie dobrze tolerowany w dawkach do 5 g na dobę, chociaż występowanie łagodnych do umiarkowanych skutków ubocznych sugeruje, aby stosować znacznie niższe dawki. Resweratrol w dawkach od 100 do 200 mg na dobę wykazywał korzystny wpływ na główne czynniki ryzyka udaru, takie jak: ciśnienie krwi, masa ciała, poziom glukozy i profil lipidowy. Wydaje się, że dawki od 30 do 300 mg maksymalizują korzyści resweratrolu, jednocześnie minimalizują potencjalne skutki uboczne. Potrzebne są dalsze badania kliniczne, aby dostarczyć ostatecznych odpowiedzi w tym zakresie (48).

Resweratrol był jednym z 11 związków (wanikozyd A, wanikozyd B, resweratrol, piceid, emodyna, epikatechina, galusan epikatechiny, galusan epigalokatechiny, procyanidyna B2, procyanidyna C1, 3,3'-di-O-galusan procyanidyny B2) obecnych w kłączach rdestu ostrokończystego – *Polygoni cuspidati rhizoma*, które poddano badaniom *in vitro* na zdolność wiązania z Mpro SARS-CoV-2. Najaktywniejsze okazały się ekstrakty acetonowe, a głównie frakcje butanolowe, zawierające proantocyjanidyny (49).

Kurkumina *in silico* wykazała wysokie powinowactwo do interakcji z glikoproteiną S i ACE2, silniejsze od hydroksychlorochiny, obniżała też poziom TMPRSS2, ułatwiającej wejście wirusa do komórek gospodarza, hamowała Mpro, zapobiegając replikacji wirusa.

Wiele badań klinicznych potwierdziło korzystne działanie lecznicze i ochronne kurkuminy w chorobach: autoimmunologicznych, zapalnych, układu krążenia (antykoagulacyjne i przeciwzakrzepowe, kardioochronne), metabolicznych, neurologicznych, chorobach wątroby, płuc, w infekcjach i nowotworach. W grupie pacjentów z łagodnym i ciężkim

przebiegiem COVID-19, leczonych nanokurkumina, zaobserwowano istotne zmniejszenie objawów klinicznych (gorączka, kaszel i duszność) (50). Nanokurkumina (SinaCurcumin®) (nanomicelarne kurkuminoide), której dostępność w porównaniu z naturalną kurkumina jest 59 razy większa, zmniejsza odpowiedź komórek Th17, odgrywających znaczącą rolę w immunopatogenezie SARS-CoV2, jest też silnym środkiem immunomodulującym, łagodzącym stan zapalny i przyspieszającym rehabilitację po COVID-19.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu w grupie leczonej (po 40 pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym i ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących 2 razy dziennie po 80 mg przez 21 dni nanokurkuminy) liczba komórek Th17 i ekspresja genów, poziomy w surowicy czynników, w których pośredniczy Th17, znacznie zmniejszyły się po leczeniu w obu stadiach choroby w porównaniu z wynikami przed leczeniem. U pacjentów z grupy placebo nie zaobserwowano znaczących zmian. Śmiertelność była znacznie wyższa w grupie placebo (25%) w porównaniu z grupą otrzymującą nanokurkuminy (5%), zarówno u pacjentów z łagodną, jak i ciężką postacią choroby. Nanokurkumina może kontrolować stan zapalny poprzez hamowanie szlaków zapalnych, w tym czynnika jądrowego (NF)-κB, indukowanej syntazy tlenu azotu, lipooksygenazy, fosfolipazy A2 i cyklooksygenazy-2, hamując wytwarzanie prostaglandyn, leukotrienów i cytokin prozapalnych.

Kurkumina uzyskała już zgodę amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków. Wiele badań klinicznych potwierdziło korzystne działanie terapeutyczne i ochronne kurkuminy w szerokim spektrum chorób, w tym w autoimmunologicznych, zapalnych, chorobach układu krążenia, wątroby i płuc, chorobach metabolicznych, neurologicznych, nowotworach oraz w infekcjach (51, 52).

W randomizowanym, potrójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, w grupie leczonej 30 pacjentów otrzymywało 2 razy dziennie po 80 mg nanokurkuminy. Obserwowano szybsze niż w grupie placebo (30 osób) ustępowanie objawów, takich jak: kaszel, dreszcze, bóle mięśniowe, zaburzenia smaku i zapachu oraz zmniejszanie się liczby limfocytów (53).

#### **Kurkumina z piperyną w COVID-19**

Przeprowadzono podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane badanie (30-lóżkowe Centrum Zdrowia COVID – DCHC w Maharashtra-Indie), w którym uczestniczyli pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami. Oceniano wpływ dodatkowego leczenia kurkumina z piperyną w czasie trwania hospitalizacji

i standardowego leczenia COVID-19. Grupa kontrolna otrzymywała dodatkowo probiotyki 2 razy dziennie, a grupa badana tabletki z kurkumina (525 mg) i piperyną (2,5 mg) również 2 razy dziennie. W grupie otrzymującej kurkumina z piperyną w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej obserwowano wcześniejsze zmniejszenie objawów (gorączka, kaszel, ból gardła i duszność), mniejszy stopień pogorszenia, lepszą zdolność do utrzymania saturacji tlenem powyżej 94% i lepsze wyniki kliniczne. Leczenie kurkumina z piperyną skracało czas hospitalizacji pacjentów z objawami umiarkowanymi do ciężkich, zaobserwowano też mniej zgonów. Kurkumina może być też bezpieczną i naturalną opcją terapeutyczną w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym po COVID-19 (54).

### **Związki naturalne w neurologicznych objawach COVID-19**

W pracy przedstawiono najsilniej działające związki naturalne o aktywności przeciwwirusowej (SARS-CoV-2) i przeciwneurozapalnej o potencjale zwalczania powikłań neurologicznych w wyniku COVID-19, są to flawonoidy: naryngina i jej aglikon (naryngena), teaflawina, sylimaryna, kurkumina, EGCG, resweratrol i jego pochodna (polidatyna), niektóre fitosterole i kannabinoide.

Hamowanie białka ACE2/S przez flawonoidy (hesperydyna, chryzyna, kemferol, kwercetyna, fisetyna, bajkalina, naringenina, niektóre chalkony), EGCG i teaflawinę, terpeny, glicyryzynę, nimbinę

i alkaloidy (berberyna, tebaina) zapobiegało przyłączaniu się wirusa; natomiast hamowanie głównych proteaz koronawirusów przez flawonoidy (apigenina, naringenina, hesperydyna, kwercetyna i kemferol), niektóre chalkony, i antocyjany (cyjanidyna, delfinidyna), EGCG, teaflawina, alkaloidy steroidowe, terpenoidy i chinony, uniemożliwiały replikację (55).

### **Podsumowanie**

Wyciągi roślinne i związki naturalne wykazują udowodnioną naukowo aktywność przeciwwirusową, również przeciwko wirusowi odpowiedzialnemu za wywołanie COVID-19. Wśród związków roślinnych największy potencjał wykazują związki polifenolowe (flawonoidy, kwasy fenolowe, proantocyjanidyny, katechiny i inne). Charakterystyczny dla wyciągów roślinnych, zawierających mieszaninę metabolitów wtórnych, ale też dla związków naturalnych jest fakt wielokierunkowego działania i usprawniania funkcjonowania licznych tkanek i narządów. W efekcie oprócz aktywności przeciwdrobnoustrojowej, łagodzą one szereg zaburzeń, ubocznych działań, spowodowanych infekcją, działają przeciwzapalnie, stymulują układ odpornościowy. Nieliczne próby kliniczne stosowania ziół, produktów pszczelich, związków naturalnych, witaminy D w celu wspomaganie standardowej terapii, potwierdziły ich korzystne oddziaływanie, zarówno u pacjentów z umiarkowanym, jak i ciężkim stanem chorobowym. Preparaty roślinne powinny być zalecane w profilaktyce oraz pomocniczo w standardowym leczeniu COVID-19.

### **Piśmiennictwo**

1. Robba C, Battaglini D, Pelosi P i wsp. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med* 2020; 14(9):865-8.
2. Benarba B, Pandiella A. Medicinal plants as sources of active molecules against COVID-19. *Front Pharmacol* 2020; 11:1189.
3. Bhuiyan FR, Howlader S, Raihan T i wsp. Plants metabolites: possibility of natural therapeutics against the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:444.
4. Levy E, Delvin E, Marcil V i wsp. Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease. 2019 (COVID-19)? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 319(4):E689-E708.
5. Robba C, Battaglini D, Pelosi P i wsp. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med* 2020; 14(9):865-8.
6. Solnier J, Fladerer JP. Flavonoids: A complementary approach to conventional therapy of COVID-19? *Phytochem Rev* 2020; 18:1-23.
7. Kumar Singh A, Cabral C, Kumar R i wsp. Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients* 2019; 11(9):2216.
8. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A i wsp. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phytother Res* 2021; 35(3):1230-6.
9. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD i wsp. Quercetin and vitamin C: An experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11:1451.
10. Glinko GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines* 2020; 8(5):129.
11. Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z i wsp. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect* 2021; 10(1):1807-18.

12. DI Piero F, Khan A, Bertuccioli A i wsp. Quercetin Phytosome® as a potential candidate for managing COVID-19. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 2021; 67(2):190-5.
13. Riva A, Vitale JA, Belcaro G i wsp. Quercetin phytosome in triathlon athletes: a pilot registry study. *Minerva Med* 2018; 109(4):285-9.
14. Riva A, Ronchi M, Petrangolini G i wsp. Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®, a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44(2):169-77.
15. Riva A, Corti A, Belcaro G i wsp. Interaction study between antiplatelet agents, anticoagulants, diabetic therapy and a novel delivery form of quercetin. *Minerva Cardioangiolog* 2019; 67(1):79-83.
16. Cherrak SA, Merzouk H, Mokhtari Soulimane N. Potential bioactive glycosylated flavonoids as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: A molecular docking and simulation studies. *PLoS ONE* 2020; 15(10):e0240653.
17. Haggag Yusuf A. Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? *Med Hypotheses* 2020; 144:109957.
18. Liang C, Hui N, Liu Y i wsp. Insights into forsythia honeysuckle (*Lianhuaqingwen*) capsules: A Chinese herbal medicine repurposed for COVID-19 pandemic. *Phytomedicine Plus* 2021; 1(2):100027.
19. Alam S, Sarker MMR, Afrin S i wsp. Traditional Herbal Medicines, Bioactive Metabolites, and Plant Products Against COVID-19: Update on Clinical Trials and Mechanism of Actions. *Front. Pharmacol* 2021; 12:671498.
20. Su HX, Yao S, Zhao WF i wsp. Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41(9):1167-77.
21. Ni L, Wen Z, Hu X i wsp. Effects of Shuanghuanglian oral liquids on patients with COVID-19: a randomized, open-label, parallel-controlled, multicenter clinical trial. *Front. Med* 2021; 15(5):704-17.
22. Liskova A, Samec M, Koklesova L i wsp. Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm. *Biomed Pharmacother* 2021; 138:111430.
23. Karpińska E. Właściwości przeciwzapalne i przeciwnowotworowe *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Post Fitoter* 2010; (4):215-23.
24. Wang J, Ge W, Peng X i wsp. Investigating the active compounds and mechanism of HuaShi XuanFei formula for prevention and treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking analysis. *Mol Divers* 2021; 1-16.
25. Ng SL, Khaw KY, Ong YS i wsp. Licorice: A potential herb in overcoming SARS-CoV-2 infections. *J Evid Based Integr Med* 2021; 26:2515690X21996662.
26. Sinha SK, Prasad SK, Islam MA i wsp. Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. *J Biomol Struct Dyn* 2021; 39(13):4686-700.
27. Zhao Z, Xiao Y, Xu L i wsp. Glycyrrhizic acid nanoparticles as antiviral and anti-inflammatory agents for COVID-19 Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13(18):20995-1006.
28. Law S, Leung AW, Xu C. Is the traditional Chinese herb “*Artemisia annua*” possible to fight against COVID-19? *Integr Med Res* 2020; 9(3):100474.
29. Zhou Y, Gilmore K, Ramirez S i wsp. *In vitro* efficacy of artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2. *Sci Rep* 2021; 11:14571.
30. Sohaib A, Shoaib A, Moneeb A i wsp. Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial. med. Rxiv 2020; 10.30.20217364. W druku.
31. Yi LX, Tech BP, Terence T i wsp. Medicinal Plants in COVID-19: Potential and limitations front. *Pharmacol* 2021; 12:611408.
32. Khazdair MR, Ghafari S, Sadeghi M. Possible therapeutic effects of *Nigella sativa* and its thymoquinone on COVID-19. *Pharm Biol* 2021; 59(1):696-703.
33. Asif M, Saleem M, Saadullah M i wsp. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology* 2020; 28(5):1153-61.
34. Paland N, Pechkovsky A, Aswad M i wsp. The Immunopathology of COVID-19 and the Cannabis Paradigm. *Front Immunol* 2021; 12:631233.
35. Orio LP, Boschin G, Recca T i wsp. New ACE-Inhibitory Peptides from Hemp Seed (*Cannabis sativa* L.) Proteins. *J Agric Food Chem* 2017; 65(48):10482-8.
36. Wang B, Kovalchuk A, Li D i wsp. In search of preventative strategies: novel anti-inflammatory high-CBD *Cannabis sativa* extracts modulate ACE-2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Aging* 2020; 12(22):22425-44.
37. Anil SM, Shalev N, Vinayaka AC i wsp. Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity *in vitro* in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. *Sci Rep* 2021; 11:1462.
38. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W i wsp. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020; 251:228-48.
39. Cherkasova M. Addiction in the times of pandemic. *Can J Addict* 2020; 11:9.
40. Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association between youth smoking, electronic cigarette use, and COVID-19. *J Adolesc Heal* 2020; 67:519-23.
41. Khodadadi H, Salles EL, Jarrahi A i wsp. Cannabidiol modulates cytokine storm in acute respiratory distress syndrome induced by simulated viral infection using synthetic RNA. *Cannabis Cannabinoid Res* 2020; 5:197-201.
42. Xiong Y, Zhu GH, Wang HN i wsp. Discovery of naturally occurring inhibitors against SARS-CoV-2 3CLpro from *Ginkgo biloba* leaves via large-scale screening. *Fitoter* 2021; 152:104909.
43. Ibrahim MA, Ramadan HH, Mohammed RN. Evidence that *Ginkgo Biloba* could use in the influenza and coronavirus COVID-19 infections. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021; 32(3):131-43.
44. Sarkar K, Das RK. Preliminary identification of Hamamelitannin and Rosmarinic Acid as COVID-19 Inhibitors Based on Molecular Docking. *Lett Drug Des Discov* 2021; 18(1).
45. Saeed M, Saeed A. Receptor-Based Pharmacophore Modeling in the Search for Natural Products for COVID-19 Mpro. *Molecules* 2021; 26(6):1549.
46. Wang WX, Zhang YR, Luo SY i wsp. Chlorogenic acid, a natural product as potential inhibitor of COVID-19: virtual screening experiment based on network pharmacology and molecular docking. *Nat Prod Res* 2021:1-6.
47. Yu JW, Wang L, Bao LD. Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method. *J Funct Foods* 2020; 71:104016.

48. Giordo R, Zinellu A, Hussein EA i wsp. Therapeutic potential of resveratrol in COVID-19-associated hemostatic disorders. *Molecules* 2021; 26:856.
49. Nawrot-Hadzik I, Zmudzinski M, Matkowski A i wsp. Reny-outria rhizomes as a natural source of SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors–Molecular Docking and *in vitro* study. *Pharmaceuticals* 2021; 14(8):742.
50. Rattis BAC, Ramos SG, Celes MRN. Curcumin as a potential treatment for COVID-19. *Front Pharmacol* 2021; 12:675287.
51. Tahmasebi S, El-Esawi MA, Mahmoud ZH i wsp. Immunomodulatory effects of nanocurcumin on Th17 cell responses in mild and severe COVID-19 patients. *J Cell Physiol* 2021; 236(7):5325-38.
52. Dourado D, Freire DT, Pereira DT i wsp. Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials? *Biomed Pharmacother* 2021; 139:111578.
53. Ahmadi R, Salari S, Sharifi MD i wsp. Oral nano-curcumin formulation efficacy in the management of mild to moderate outpatient COVID-19: A randomized triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Food Sci Nutr* 2021; 9:4068-75.
54. Pawar KS, Mastud RN, Pawar SK i wsp. Oral curcumin with piperine as adjuvant therapy for the treatment of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2021; 12:669362.
55. Fakhri S, Piri S, Majnooni MB i wsp. Targeting neurological manifestations of coronaviruses by candidate phytochemicals: A mechanistic approach. *Front Pharmacol* 2021; 11:621099.

Wykład wygłoszony na Nadzwyczajnym Walnym Zebraniu członków Sekcji Fitoterapii PTL Poznań 9 września 2021 roku.

**Konflikt interesów**

**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 07.11.2021

zaakceptowano/accepted: 29.11.2021

Adres/address:

\*prof. dr hab. n. farm. Irena Matławska  
ul. Rodawska 26A, 61-312 Poznań  
e-mail: irenamatlawska@poczta.onet.pl