

Article Arrival Date**11.07.2020****Article Type****Research Article****Article Published Date****15.09.2020****Doi Number:** <http://dx.doi.org/10.38063/ejons.289>

SOLVING COVID-19 PROBLEM

Laman HAJIYEVA

The Baku branch of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University,

Faculty of Medicine student, Baku, Azerbaijan

e-mail: postash99@gmail.com ORCID: 0000-0002-9248-3235

ABSTRACT

Coronavirus infection, in other words, COVID-19, is a severe acute respiratory infection caused by a virus SARS-CoV-2 and is a topical problem of today. Every day the number of infected and died due to the complications resulted from the menacing disease is proliferating. At the moment, there is no specific therapy against the virus SARS-CoV-2, but various scientific and clinical studies are already underway, although obtaining effective vaccinations may still take many months.

What is allicin? Allicin is an organic compound, that is generated from the interaction of alliinase enzyme with amino acid alliin during mechanical destruction of plant cells containing them. It features with a striking toxic effect on bacteria, viruses, fungi, protozoa, and parasites. Allicin easily passes through cell membranes and interacting with thiol groups in proteins alters cellular metabolism which leads to the death of infected cells. Once in healthy human cells, allicin is neutralized by glutathione tripeptide. The actions of viruses are based on submissively forcing the infected cells to produce their own genetic material and inherent protein. The infected cells become pathogenic and no longer able to produce their own proteins, including glutathione production that ceases. And this is what exactly could be used for the therapy of coronavirus infection. After all, without glutathione, infected cells already become sensitive to the toxic effects of allicin.

But not everything is that straightforward. Since allicin is an unstable compound it can decompose quite quickly in the blood. How can we use allicin's remarkable properties to convey it to the infected cells and destroy them? To solve this problem, I suggest considering the useful experiment led by a recognized specialist in enzymology and protein chemistry, Aaron Rabinkov. He and his colleagues developed a method for the formation of allicin directly on the surface of a cancer cell without the need of transporting it through the destroying bloodstream. They accomplished this by means of a carrier - a monoclonal antibody, that transported alliinase to the surface of cancer cells, and alliin reached them through the blood. This original approach can also be applied to the treatment of coronavirus infection COVID-19.

So, here is another proposition of the combat against dangerous coronavirus, and its effectiveness can only be confirmed by clinical studies. Let's hope that humanity will soon gain its next victory in the long fight against different diseases.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, allicin, glutathione, SARS-CoV-2

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ COVID-19

Ляман Гаджиева,

студентка 4-го курса лечебного факультета Бакинского филиала ПМГМУ

им. И.М.Сеченова, Баку, Азербайджан; e-mail: postash99@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9248-3235

Аннотация

Коронавирусная инфекция COVID-19 – острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 – является актуальной проблемой на сегодняшний день. С каждым днём растёт количество заболевших и умерших вследствие осложнений от этого опасного заболевания. На данный момент отсутствует какая-либо специфичная терапия против вируса SARS-CoV-2, но уже ведутся различные научные и клинические исследования, хотя получение эффективной вакцины может занять ещё многие месяцы.

Что такое аллицин? Аллицин – органическое соединение, которое образуется при взаимодействии фермента аллииназы и аминокислоты аллиина при механическом разрушении содержащих их растительных клеток. Он обладает выраженным токсическим действием на бактерии, вирусы, грибки, простейшие и паразиты. Аллицин легко проходит через клеточные мембраны и, взаимодействуя с тиоловыми группами белков, изменяет клеточный метаболизм, что приводит к гибели заражённых клеток. Попадая же в здоровые клетки человека, аллицин нейтрализуется трипептидом – глутатионом. Действие любых вирусов основано на подчинении заражённых клеток и принуждении их к выработке своего генетического материала и свойственного себе белка. Инфицированные клетки превращаются в патогенные и не могут более продуцировать собственные белки организма, в том числе прекращается выработка глутатиона. И именно это могло бы быть использовано при терапии коронавирусной инфекции. Ведь без глутатиона инфицированные клетки уже становятся чувствительными к токсическому действию аллицина.

595

Но не всё так просто. Ведь аллицин является нестабильным соединением и способен довольно быстро распадаться в крови. Как же использовать его замечательные свойства, чтобы донести аллицин к инфицированным клеткам и уничтожить их? Думаю, что для этого будет полезен опыт Аарона Рабинкова – признанного специалиста в области энзимологии и белковой химии. Он со своими коллегами разработал метод образования аллицина непосредственно на поверхности раковой клетки без необходимости транспортировки через разрушающий его кровоток. Они осуществили это путём переносчика – моноклонального антитела – транспортирующего аллииназу к поверхности раковых клеток, а аллиин пустили к ним через кровь. Этот оригинальный подход можно применить и относительно лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

Итак, перед вами ещё одна трактовка борьбы с опасным коронавирусом, а эффективность её могут подтвердить лишь клинические исследования. Будем надеяться, что человечество скоро одержит свою очередную победу в многовековой борьбе с различными болезнями.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, аллицин, глутатион, SARS-CoV-2

1. ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19 – потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 – является актуальной проблемой на сегодняшний день. Первые случаи заболевания этим вирусом были зарегистрированы в декабре 2019-го года в китайском городе Ухань, а уже к середине января 2020-го года вирус проник в другие провинции Китая. На сегодняшний день заболевание, помимо Китая, затронуло многие страны мира, включая большинство европейских стран и США.

Инфекция передается преимущественно воздушно-капельным путем и может протекать как в легкой, так и в тяжелой форме. Осложнения в большинстве случаев включают вирусную пневмонию, влекущую за собой острый респираторный дистресс-синдром или дыхательную недостаточность с риском смерти. Тяжёлые формы болезни в основном развиваются у пожилых людей и у людей с различными хроническими патологиями, включающими сахарный диабет, бронхиальную астму, опухоли и сердечно-сосудистые заболевания. Следует заметить, что это группа людей с пониженным иммунитетом.

На данный момент отсутствует какая-либо специфическая терапия против вируса SARS-CoV-2, пациенты получают в основном симптоматическую и поддерживающую терапию. В качестве поддерживающей терапии при острой дыхательной недостаточности применяются искусственная вентиляция лёгких, а также экстракорпоральная мембранная оксигенация. Искусственная вентиляция лёгких предназначена для подачи кислорода в лёгкие с целью насыщения крови кислородом и удаления из лёгких углекислого газа. При экстракорпоральной мембранной оксигенации венозная кровь направляется в специальный аппарат, где она насыщается кислородом и из неё удаляется углекислый газ, а затем она снова возвращается в своё русло. Данный метод снижает летальность среди пациентов, однако является дорогостоящим и ресурсоёмким способом поддержания жизни, а в числе осложнений возможны больничные инфекции. Кроме того, китайские медики применяют такие методы лечения, как использование кортикостероидов, антибиотиков и противовирусных средств, что, однако, не совсем поддерживается ВОЗ, т.к. эти методы лечения основаны на слабых доказательствах их эффективности. Помимо этого, ведутся различные научные и клинические исследования в области применения противомаларийных средств, плазмы крови выздоровевших, блокаторов рецепторов ангиотензина 2 и др.

596

Тем не менее каждый день растёт количество заболевших и умерших от этого довольно опасного заболевания. Поэтому разработка вакцины очень важна, работы в этой области ведутся, но получение эффективной вакцины может занять ещё многие месяцы. Требуется незамедлительное решение этой проблемы, т.к. в обратном случае пандемия грозит стать неконтролируемой. После небольшого вступления о корне проблемы, я перейду к основной части своей работы.

2. СУТЬ ТЕМЫ

Что такое аллицин?

597

сигналов, межклеточные контакты и деление клеток. Ещё было выявлено, что микротрубочки клеток очень чувствительны к действию аллицина, что приводит к остановке клеточного деления. Результаты такого пагубного действия дополняются изменением метаболических процессов в клетках, что в конечном итоге приводит к их гибели. В природе образование аллицина имеет биологическую целесообразность и является у растений своеобразным примитивным защитным механизмом от микроорганизмов почвы. Но тут напрашивается вопрос: как тогда получается, что при употреблении чеснока в пищу, образующийся при этом аллицин теряет свои токсические свойства и не обладает губительным влиянием на клетки человека?

Дело в том, что в клетках человека и других теплокровных содержится большое количество глутатиона и аллицин, попавший в такие клетки, с одной стороны инактивирует белки, с другой же эти инактивированные белки быстро восстанавливаются в клетке глутатионом, и в этом случае клетка не погибает. Поподробнее это будет рассмотрено ниже, тут же следует отметить, что аллицин внутри клеток также может вступать в реакцию с восстановленным глутатионом, т.к. последний тоже имеет SH-группу:



глутатион

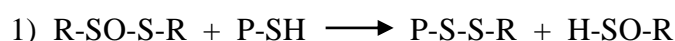
аллицин

S-аллилмеркаптоглутатион(GSSA)

Продукт этой реакции S-аллилмеркаптоглутатион (GSSA) подобно аллицину также реагирует с SH-группами белков и вызывает таким образом инактивацию ферментов. Ингибирование активности различных ферментов приводит к изменению метаболизма, а затем и к гибели клеток (бактерий, грибов и др.). Как уже было отмечено, это относится далеко не ко всем клеткам. Клетки человека, а также других теплокровных содержат большое количество глутатиона, который препятствует запускаемому аллицином механизму гибели клеток. Глутатион, который представляет собой трипептид гамма-глутамилцистеинилглицин, существует в двух формах: восстановленной и окисленной. Благодаря восстановленному глутатиону, а также другим восстанавливающим агентам, таким как дитиотреитол (DTT) и 2-меркаптоэтанол (2-ME) модифицированные белки вновь восстанавливаются и ферменты вновь становятся активными. Таким образом, внутриклеточный метаболизм наших клеток не нарушается и они избегают цитотоксического действия аллицина.

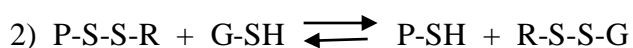
598

Ниже представлены реакция аллицина с тиоловыми (SH) группами белков, а также реакция восстановления модифицированных и ингибированных аллицином белков с восстанавливающими агентами, или же, простыми словами, реакция, которая приводит к гибели клетки при воздействии аллицина, и другая реакция, при котором глутатион предотвращает это явление:



аллицин активный инактивиров.

белок белок



инактивиров. восстановленный

белок белок

где R представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$; Р является белком; G-SH это восстановленный глутатион.

Ещё следует отметить, что помимо антибактериального, противовирусного, антипаразитарного и противогрибкового эффектов, аллицин также благоприятно воздействует на сердечно-сосудистую систему, улучшает усвояемость глюкозы клетками, оказывая тем самым гипогликемическое действие, нормализует работу желудочно-кишечного тракта, а также обладает иммуномодуляторным, противовоспалительным, выраженным антиоксидантным и, что очень важно, по достижении необходимой дозы, даже противораковым эффектом. Благоприятное влияние аллицина на сердечно-сосудистую систему заключается в снижении повышенного кровяного давления, снижении уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а также в подавлении агрегации тромбоцитов (антитромботическое действие).

Итак, зная вышеперечисленные полезные свойства аллицина, можно смело рассчитывать на его благоприятное воздействие на больных, страдающих коронавирусной инфекцией COVID-19, а также на его применение в качестве профилактического средства. Ведь, в сущности, большинство больных коронавирусной инфекцией COVID-19 имеют дополнительные сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, рак и др. Аллицин, обладая гипотензивным, антитромботическим, а также гипохолестеринемическим эффектами, может укреплять сердечно-сосудистую систему и быть очень полезным для лечения заболеваний этой системы, которые очень часто сопровождают больных COVID-19. Учитывая же гипогликемический и противораковый эффекты аллицина можно бороться с сахарным диабетом и опухолевыми заболеваниями. Американскими клиницистами было доказано, что чем больше аллицин попадает в организм человека, тем ниже становятся уровни канцерогенных процессов, способных привести к развитию рака и тем эффективнее его профилактическое защитное действие. Кроме того, учитывая также тот факт, что большинство умерших от коронавирусной инфекции людей являются пожилыми людьми, можно предложить аллицин в первую очередь в качестве иммуностимулирующего средства, ведь пожилые люди, большинство которых страдают хроническими заболеваниями, несомненно относятся к группе людей со слабым иммунитетом, а аллицин, как уже было упомянуто, обладает иммуностимулирующим действием.

При лечении коронавирусной инфекции очень важно подчеркнуть противовирусную активность аллицина. Как известно, возбудителем этого опасного заболевания является SARS-CoV-2 – оболочечный одноцепочечный (+)РНК-вирус, относящийся к роду Betacoronavirus и семейству Coronaviridae. В вирусе SARS-CoV-2 генетический материал заключён в спиральный капсид, который в свою очередь тоже покрыт оболочкой. Генетический материал вируса содержит информацию, позволяющую ему воспроизводить себя, в то время как спиральный капсид защищает генетический материал. Внешняя оболочка вируса при помощи находящихся на её поверхности белковых шипов позволяет проникать вирусу внутрь клеток и размножаться там.

Попадая в организм человека, SARS-CoV-2 вступает в контакт преимущественно с клетками дыхательной системы. При помощи рецептор-связывающих S-белков, формирующих шипы на поверхности оболочки вируса, вирус связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) и использует его как точку входа в клетку. Рецепторы АПФ2 представлены на клетках дыхательного тракта, пищевода, подвздошной кишки, почек, мочевого пузыря, сердца и ЦНС. Однако основной мишенью для вируса SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки 2-го типа лёгких, что определяет развитие пневмонии. Помимо рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа также обсуждается роль белка басигина (CD147) в инвазии клеток вирусом SARS-CoV-2. Связывание вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) позволяет ему проникнуть в клетку и получить доступ ко всем её системам. Обычно клетка использует собственный генетический материал и с помощью рибосом синтезирует белки, которые выполняют различные функции. Однако коронавирус заставляет рибосому считывать его РНК и производить белки, нужные ему. Другими словами рибосомам приходится использовать для синтеза белков не собственную, а чужую генетическую информацию вируса. Очевидно, что это приводит к синтезу белков вируса, которые формируют капсид и белки на поверхности вирусной оболочки. В свою очередь происходит также процесс репликации вирусного генетического материала и в результате синтезируются новые вирусные РНК. Таким образом, клетки человеческого организма начинают воспроизводить генетический материал и белки вируса SARS-CoV-2. Этот процесс повторяется множество раз и в результате образуется огромное количество вирусных РНК и белков. Процесс продолжается до насыщения клетки вирусами, которые собираются под клеточной мембраной и выходят наружу через неё, тем самым уничтожая клетку. Теперь огромное количество новых вирусов отправляется на поиски новых клеток и всё повторяется вновь.

600

Итак, как было выше упомянуто, инфицированные клетки подчиняются вирусу и вырабатывают генетический материал и белки, свойственные ему. Клетки теперь уже не могут больше продуцировать собственные белки, в том числе прекращается выработка ферментов, ответственных за синтез глутатиона: гамма-глутамилцистеинсинтетазы и глутатионсинтетазы. Всё это приводит к недостатку глутатиона в клетке. И именно это могло бы быть использовано при терапии коронавирусной инфекции. Ведь без глутатиона инфицированные клетки уже становятся чувствительными к токсическому действию аллицина. Аллицин, попавший в инфицированные вирусом клетки, будет взаимодействовать с тиоловыми группами белков и ингибировать таким образом активность этих белков, однако теперь уже клетка не сможет защищаться от токсического действия аллицина, ведь главного защитника – глутатиона уже недостаточно. Итак, модифицирование тиоловых групп в белках приведёт к инактивации различных регуляторных белков, нарушению всего метаболизма беззащитной клетки и её гибели. Но тут возникает вопрос: почему же так важна гибель клетки? Ведь инфицированные клетки в конце концов и без аллицина уничтожаются в результате выхода из клетки новых синтезированных вирусов. Зачем убить клетку, которая и так обречена на смерть?

А всё дело в том, что идея заключается в гибели клетки на той стадии пока она производит компоненты вируса – генетический материал и белки, пока клетка выполняет роль завода по производству вирусов. Аллицин, попадая в неё на этой стадии, пока она жива и подчиняется

вирусу, уничтожит её как бомба, тем самым не давая выходу из клетки и распространению огромного количества новых вирусов. Таким образом, во всех инфицированных клетках остановится процесс выхода огромного количества новых вирусов в кровь, погибнут все клетки, содержащие вирусы, не произойдёт дальнейшего распространения SARS-CoV-2, а те вирусы, которые уже успели попасть в кровь, всё равно в конце концов проникнут в новые клетки для размножения, где аллицин их вычислит и уничтожит. Таким образом, вирус, в конечном итоге, всё равно обречён на неудачу.

Но не всё так просто. Ведь аллицин является нестабильным соединением и способен довольно быстро распадаться в крови. Как же использовать его замечательные свойства, чтобы донести аллицин к инфицированным клеткам и уничтожить их? Думаю, что для этого будет полезен опыт Аарона Рабинкова – признанного специалиста в области энзимологии и белковой химии. Он со своими коллегами разработал способ биотехнологического получения большого количества чистого аллицина. Пропуская через колонку с иммобилизированной аллииназой раствор синтетического аллиина, они на выходе из колонки получили раствор чистого аллицина в максимально водорастворимой концентрации. Оказалось, что иммобилизация аллииназы на колонке не приводит к потере активности фермента, напротив, он оставался активным в течение длительного времени. В дальнейшем для поставленной цели доставки аллицина к поражённым клеткам Аарон Рабинков со своими коллегами разработал метод образования аллицина на поверхности раковой клетки так, чтобы он не должен был достигать опухоли через разрушающий его кровоток. Для этого они осуществили направленный транспорт аллииназы к поверхности раковой клетки и в момент, когда аллииназа достигла опухоли, ввели в кровоток аллиин. В качестве переносчика аллииназы было выбрано моноклональное антитело, развитое против специфического антигена раковых клеток. Аллиин, достигнув раковой клетки, взаимодействовал с доставленной к клетке аллииназой. В результате на поверхности раковой клетки образовался аллицин, который немедленно проникал в раковую клетку и уничтожал её.

601

С помощью оригинального подхода, предложенного Рабинковым и его командой, удалось успешно вылечить мышей с пересаженным раком желудка, уничтожить *in vivo* клетки человеческой бетта лимфоцитарной хронической лейкемии и др. Обнадёживающие результаты были также получены и с грибковыми заболеваниями. К примеру, были вылечены мыши, заболевшие аспергиллёзом, что также свидетельствует о ценности аллицина, как подхода для лечения тяжёлых инфекционных заболеваний.

Почему же не применить этот оригинальный подход и относительно лечения коронавирусной инфекции COVID-19? Как уже известно из вышесказанного, вирус SARS-CoV-2 для проникновения в клетки использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) на поверхности определённых клеток. Получение специфических моноклональных антител к этим рецепторам и их применение даст возможность осуществить транспорт аллииназы напрямую к клеткам, содержащим эти рецепторы. Когда аллииназа путём моноклональных антител достигнет необходимых клеток надо ввести в кровоток аллиин. Аллиин, циркулируя в крови, наконец достигнет инфицированных вирусом клеток и вступит в контакт с доставленной к ним аллииназой. При этом создастся ситуация, приближённая к таковой в естественных условиях, где в ответ на нарушение целостности клетки чеснока аллиин контактирует с аллииназой и как результат

этой реакции образуется аллицин. Аллицин, полученный на поверхности инфицированных клеток, немедленно проникнет через клеточные мембраны и, нарушая клеточный метаболизм уже известным путём, приведёт к их уничтожению. Вместе с заражёнными клетками уничтожатся все находящиеся и синтезирующиеся в них вирусы. На поверхности же оставшихся незаражённых, но имеющих рецепторы АПФ2, клеток аллицин хоть и будет образовываться, однако такие клетки будут надёжно защищены достаточным для нейтрализации действия аллицина количеством глутатиона.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всё вышесказанное позволяет надеяться, что аллицин, являясь уникальной молекулой, благодаря своим замечательным свойствам может бороться с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19 и победить её.

В теории это выглядит достаточно эффективным способом, но, конечно же, для доказательств обязательно нужны клинические исследования. Будем надеяться, что в любом случае в скором времени эффективное средство борьбы с пандемией COVID-19 будет найдено и над коронавирусом SARS-CoV-2 будет одержана очередная победа современной медицины.

ИСТОЧНИКИ

Rabinkov A., Miron T., Mirelman D., Wilchek M., Glozman S., Yavin E., Weiner L. (2000). S-Allylmercaptogluthathione: the reaction product of allicin with glutathione possesses SH-modifying and antioxidant properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1499: 144-153.

Арзуманов И. (2011). Чеснок. *Allium sativum*. Журнал “Коммерсантъ Наука” №9, стр.79

Горяченкова Е.В. (Представлено академиком А.И.Опариным 26 IX 1952). Фермент чеснока, образующий аллицин (аллииназа) – протеид фосфопиридоксаля. Доклады Академии Наук СССР 1952. Том LXXXVII, №3 (биохимия).

Кароматов И.Д. & Ражабова Н.Б. (2019). Чеснок как лечебное средство древней и современной медицины. Электронный научный журнал “Биология и интегративная медицина” №3: стр.174-203.

Костенко Н.А. и коллектив других авторов. (2020). Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации, версия 4.

Курынина К.О. & Стаценко И.В. (2014). Лечение и профилактика атеросклероза препаратами чеснока. Журнал “Молодой учёный” №4 (63): стр.362-369.

Рабинков А. Алицин – история открытия и современный взгляд. URL: rehes.org/lst1/lst1_18.html [03.03.2010]

Смирнов Л.П. & Суховская И.В. (2014). Роль глутатиона в функционировании систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (обзор). Учёные записки Петрозаводского государственного университета. Сер. : Естественные и технические науки, №6 (143): стр.34-40.