

**УДК 615.322**

**DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-2-206-218**

## **ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ *TERMINALIA CHEBULA***

**Суровцева Т. В.<sup>1</sup>, Суботьялов М. А.<sup>1,2</sup>, Панова А. С.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»  
Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Россия  
E-mail: subotyalov@yandex.ru

В обзоре приводится анализ публикаций по выявлению содержания биологически активных веществ и лекарственных свойств растения *Terminalia chebula*. В качестве материалов использовались как отечественные, так и зарубежные исследования, посвященные фармакологическому анализу и изучению терапевтических эффектов данного растения. Продемонстрированы противовоспалительные и антиоксидантные свойства растения, показана его противораковая активность. Растение положительно воздействует на сердечно-сосудистую систему, его водный экстракт обладает противодиабетической активностью. Дубильные вещества, входящие в состав *Terminalia chebula*, обладают широким спектром противовирусной активности, в том числе против вирусов гриппа, SARS-CoV-2, денге, клещевого энцефалита, ВИЧ, герпеса. Исследования различных свойств *Terminalia chebula* продолжаются, и в будущем им может быть найдено новое применение.

**Ключевые слова:** *Terminalia chebula*, биологически активные вещества, фармакологическое исследование, противовирусная активность, танины, компонентный состав

### **ВВЕДЕНИЕ**

Частота применения растительных ресурсов в качестве терапевтических средств при различных отклонениях в состоянии здоровья повышается с каждым годом.

Современные фармацевтические препараты должны быть экономически выгодны, безопасны, эффективны и обладать широким спектром действия. Поэтому большое внимание уделяется поиску и введению в фармацевтику новых источников биологически активных веществ.

Одним из перспективных растительных ресурсов, с богатым набором биологически активных веществ, обладающих высоким терапевтическим потенциалом, является *Terminalia chebula*.

*T. chebula* – это уникальное растение, используемое в качестве противовоспалительного, противовирусного, антиоксидантного, противоопухолевого, а также улучшающего пищеварение средства. Оно принадлежит к Царству: *Plantae* (растения), Подразделение: *Magnoliophyta* (Покрытосеменные), Класс: *Magnoliopsida* (двудольные), Порядок: *Myrtales*

(миртоцветные), Семейство: *Combretaceae* (комбертовые), Род: *Terminalia* (терминалия), Вид: *Terminalia chebula* Rtz (терминалия хебула). На других языках она также известна как Nagad (Хинди), харитаки (санскрит), хебульский миробалан (английский), караккая (телугу), кадуккай (тамильский).

Цель данного обзора: проанализировать компонентный состав, противовирусную активность и терапевтический потенциал *T. chebula*.

При подготовке настоящей публикации использовались статьи в изданиях, включенных в PubMed, Scopus, РИНЦ. Глубина поиска публикаций составила 15 лет. Также в обзор был включен ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования.

Предшествующие обзорные статьи носят в основном узкий нозологический характер, что не умаляет их значимости. В собственном обзоре мы поставили задачу интегрировать разрозненные фрагментарные исследования, направленные на описание компонентного состава и биологической активности, обуславливающих противовирусный и терапевтический потенциал *T. chebula* при различных нозологиях.

## 1. КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ *TERMINALIA CHEBULA*

Компонентный состав *T. chebula* представлен в основном гидролизуемыми танинами в качестве активного компонента. Хебулиновая кислота является основным активным компонентом, присутствующим в *T. chebula*. Другими составляющими являются хебулагиновая кислота и D-галлоил глюкоза, свободная дубильная кислота, галловая кислота, эллаговая кислота и смола миробаланин. Антрахиноновые гликозиды, сеннозиды также обнаружены в *T. chebula*. Эти дубильные вещества содержат фенольные карбоновые кислоты, такие как галловая, эллаговая, хебулиновая кислоты; галлотаннины, такие как 1,6-ди-O-галлоил-β-D-глюкоза, 3,4,6 три-O-галлоил-β-D-глюкоза, 2,3,4,6-тетра-O-галлоил-β-D-глюкоза и 1,2,3,4,6-пента-о-галлоил-β-D-глюкоза. В *T. chebula* также присутствуют эллагитаннин, пуникалагин, казураринин, корилагин, терхебулин, хебуланин, неохулиновая, хебулагиновая и хебулиновая кислоты [1, 2].

## 2. СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. СВОЙСТВА *TERMINALIA CHEBULA* СОГЛАСНО ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

### 2.1 Противовоспалительная активность

В 2008 г. было показано, что Triphala, знаменитый аюрведический препарат, в состав которого входит *T. chebula*, имеет противовоспалительную активность в отношении индуцированного кристаллами мононатрия урата воспаления у мышей. Также было показано противовоспалительное действие Triphala при подагрическом артрите [3]. В 2009 г. Reddy et al. показали, что хебулагиновая кислота, которая содержится в *T. chebula*, ингибирует COX и 5-LOX – ключевые ферменты в производстве медиаторов воспаления [4].

### 2.2 Противоопухолевая активность

*T. chebula* традиционно используется в качестве противоопухолевого препарата в Африке и Азии. В 2002 г. Saleem et al. была показана противораковая активность

70% метанольного экстракта *T. chebula* на клетках человека MCF-7, мышцы S115, на клетках рака молочной железы, на клетках остеосаркомы человека, простаты человека, на раковых клетках ПК-3, на клетках неопухолевой и иммортализованной простаты человека PNT1A. Согласно результатам исследования, основными компонентами, ответственными за противоопухолевое действие, являются хебулиновая, дубильная и эллаговая кислоты [5]. Сообщалось также об ингибирующем действии экстрактов *T. chebula* в отношении рака шейки матки, рака желудка, кишечника, груди, простаты, хронического миелоидного лейкоза [6].

### **2.3 Антимутагенные свойства**

Таниновые экстракты *T. chebula* обладают антимутагенными свойствами. Каур и соавторы в 1998 г. показали, что производные галоидной кислоты и другие дубильные вещества имеют антимутагенную активность против S9-зависимого мутагена и 2AF в *Salmonella typhi* (тест Эймса на бактериях брюшного тифа) [7].

### **2.4 Действие на сердечно-сосудистую систему**

Показано, что хебулиновая кислота оказывает антигипертензивный эффект, предположительно, путем уменьшения сердечного выброса. Кроме того, гидролизуемые танины, входящие в состав *T. chebula*, усиливают активность бета-адренергического блокатора, угнетающего мышечное сокращение [8, 9]. Предварительная обработка спиртовым экстрактом *T. chebula* в дозе 50 мг/100 г массы тела оказывала защитное действие у крыс с отравлением изопротеренолом (ISO) (в дозе 20 мг/100 г массы тела), способствуя сохранению нормальной функции митохондрий в клетках сердечной мышцы [10].

### **2.5 Антигиперлипидемическая активность**

Показано, что *T. chebula* может быть использована как средство для лечения атеросклероза [11].

### **2.6 Противодиабетическая активность**

Сообщается, что *T. chebula* обладает дозозависимой антидиабетической активностью, способствуя снижению уровня глюкозы в крови. Показано также ингибирующее действие плодов *T. chebula* на  $\alpha$ -глюкозидазу – фермент, расщепляющий сахарозу до глюкозы и фруктозы [12].

### **2.7 Противоязвенная активность**

Sharma et al. (2011) продемонстрировали противоязвенную активность водного экстракта *T. chebula*. Показано, что экстракт обладает выраженным действием против бактерий *Helicobacter pylori*, ответственных за язву желудка, а также ингибирует уреазную активность и улучшает работу пищеварительных желез [6].

### **2.8 Антиоксидантная активность**

Показано, что дубильные вещества *T. chebula*, особенно хебулиновая и хебулаговая кислоты, обладают выраженными антиоксидантными свойствами [13–15].

### 2.9 Гепатопротекторное действие

Окислительный стресс тесно связан с патогенезом острого повреждения печени. Высокий уровень активных форм кислорода (АФК) может непосредственно повреждать печеночную ткань, приводить к изменению проницаемости клеточных мембран, активации протеаз и нуклеаз, а также фрагментации ДНК в клетках печени [16, 17]. В связи с этим антиоксидантная активность является важным показателем при разработке гепатопротекторных препаратов.

Показано гепатопротекторное действие водного экстракта *T. chebula* при трет-бутилгидропероксид-(*t*-ВНР)-индуцированном остром повреждении печени. Предварительное введение экстракта *T. chebula* способствовало снижению уровня воспалительных цитокинов, малонового диальдегида и реактивных форм кислорода, образующихся при введении *t*-ВНР, а также повышало содержание антиоксидантных ферментов. Экстракт *T. chebula* также обладает гепатозащитным действием в отношении рифампицина, изониазида и токсичного пиразинамида [18].

### 2.10 Радиозащитное действие

В экспериментах на животных показано, что экстракт *T. chebula* обладает радиозащитным действием, уменьшая повреждение ДНК из-за радиации и удаляя свободные радикалы, образующиеся при облучении [19, 20].

### 2.11 Защита кожи от ультрафиолетового излучения

Исследования *in vitro* показали, что этанольный экстракт *T. chebula* снижает экспрессию УФ-индуцированных матриксных металлопротеиназ и коллагеназ (первичные медиаторы повреждения соединительной ткани кожи), повышая продукцию проколлагена I типа [21].

### 2.12 Другие лечебные свойства

Экстракты *T. chebula* используются в заживлении ран и как спазмолитическое средство. Также они обладают антибактериальными свойствами и применяются как противокариесное средство для полоскания полости рта. В аюрведе используются для лечения респираторных заболеваний, а также при крапивнице и кожных аллергиях. Оказывают слабительное и антиамебное действие [6].

## 3. ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ *TERMINALIA CHEBULA*

### 3.1 Вирус гриппа А

Вирус гриппа А – РНК-содержащий вирус, естественными переносчиками которого являются дикие птицы. Однако время от времени некоторые варианты вируса передаются от диких птиц домашним и далее – человеку, вызывая тяжелые инфекционные заболевания, вспышки или пандемии, поскольку у людей нет иммунитета к «птичьему гриппу». Так, пандемия гриппа H1N1 1918–1919 гг., известная как «испанка», унесла жизни 50 млн человек. Предположительно, вирус «испанки» является результатом рекомбинации генов вирусов гриппа птиц и человека. В 1957–1958 гг. штаммом H2N2 была вызвана пандемия «азиатского гриппа», а в 1968–1969 гг. – пандемия «гонконгского гриппа» H3N2, который и в

настоящее время является основным возбудителем сезонного гриппа, вызывая 3–5 млн случаев острых респираторных заболеваний во всем мире [22].

Была показана защитная активность экстракта *T. chebula* на линии культуры клеток эпителиальных тканей (MDCK) против цитопатических эффектов, вызванных вирусом гриппа А (H1N1) [23].

Oyuntsetseg et al. (2014) была изучена активность водного экстракта *T. chebula* против изолята вируса гриппа птиц A/Teal/Tunka/7/2010(H3N8). Показано, что водный экстракт *T. chebula* в высоких концентрациях (0,5–1 %) значительно снижает инфекционность вируса гриппа H3N8 *in vitro* [24].

### 3.2 Коронавирус SARS-CoV-2

COVID-19 – инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, возникшая в Ухане (Китай) в 2019 г. и превратившаяся в пандемию, унесшую свыше 6 млн жизней по всему миру. Несмотря на то, что пик заболеваемости COVID-19 остался позади, новая коронавирусная инфекция до сих пор дает о себе знать, в том числе и в коинфекции с другими циркулирующими вирусами. До сих пор продолжаются поиски лекарства, которое доказало бы свою 100%-ю эффективность в отношении вируса SARS-CoV-2.

Sarkar et al. (2022) исследовали ингибирующее действие 15 фитохимических веществ *T. chebula* на восемь структурных и функциональных белков SARS-CoV-2. Были проанализированы трехмерные структуры белков и идентифицированы потенциальные сайты связывания лекарств. Они обнаружили, что среди изученных соединений 1,3,6-тригаллоилглюкоза, бета-ситостерол и даукостерол обладают наиболее многообещающим потенциалом в качестве эффективных ингибиторов всех восьми белков-мишеней SARS-CoV-2. Помимо этого, арджунетин, арджуненин, арджуновая и аржуноловая кислоты, относящиеся к группе тритерпеноидов, также проявляли многообещающий ингибирующий эффект в отношении шести белков из восьми [25]. Ранее Lin et al. (2005) сообщали, что бета-ситостерол проявляет ингибирующее действие на протеолитическую активность 3С-подобных протеаз SARS-CoV, участвующих в репликации вируса [26]. Схожие данные были получены в 2020 г. Upadhyay et al., которые по результатам исследования более 50 лекарственных растений показали, что харитаки является потенциальным терапевтическим кандидатом в отношении SARS-CoV-2 [27].

### 3.3 Вирус гепатита С

Около 200 млн человек по всему миру инфицированы вирусом гепатита С. Инфицированные люди не только служат резервуаром для передачи вируса, но также подвержены риску развития опасных для жизни заболеваний, включая гепатоцеллюлярную карциному и цирроз печени.

Согласно результатам исследований, дубильные вещества, выделенные из экстрактов *T. chebula*, такие как эллаговая, галловая и хебулаговая кислоты, 1,2,3,4,6-пентагаллоилглюкоза, казуаринин, корилагин и другие, оказывают ингибирующее действие на протеазу NS3/4A, необходимую для репликации вируса гепатита С [28, 29]. Также обнаружено, что ингибиторы NS3/4A играют ключевую

роль в гемостазе, образовании фибринового сгустка, передаче сигналов, активации тромбоцитов, агрегации, передаче сигналов интерлейкинов и иммунном ответе. В связи с этим танины *T. chebula* могут рассматриваться не только как потенциальный терапевтический агент в отношении вируса гепатита С, но и как иммуномодулятор [29].

### 3.4 Вирус денге

Лихорадка денге – арбовирусная инфекция, передающиеся человеку от комаров рода *Aedes*. Вирус денге является причиной крупномасштабных эпидемий, охвативших более 100 стран Европы, Азии и Америки, при этом число новых случаев инфицирования по всему миру исчисляется миллионами каждый год.

Для проникновения в клетки хозяина вирус денге использует рецепторные гликозаминогликаны. В 2013 г. было показано, что хебулаговая кислота и пуникалагин, присутствующие в *T. chebula*, обладают широким спектром противовирусной активности, в том числе против вируса денге, ингибируя взаимодействие вирусных гликопротеинов с гликозаминогликанами клеточной стенки [30].

В 2022 г. Thomas et al. изучили механизм действия хебулиновой кислоты, выделенной из *T. chebula*, *in silico* с использованием оболочечных гликопротеинов вирусов денге. Было продемонстрировано эквивалентное связывание хебулиновой кислоты на множестве сайтов оболочечных белков вируса денге, включая сайты связывания рецепторных гликозаминогликанов [31].

Таким образом, результаты экспериментов позволяют предположить, что компоненты *T. chebula* обладают способностью ингибировать вирус денге на начальном этапе его инфекционного цикла.

Panya et al. (2021) показали, что галловая кислота, входящая в состав растительного препарата *Triphala*, может взаимодействовать с белком NS5 вируса денге, способствуя ингибированию репликации вирусной РНК [32].

### 3.5 Вирус клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит (КЭ) – широко известное вирусное заболевание, которое передается через укусы иксодовых клещей. В тяжелых случаях КЭ приводит к инвалидизации и даже к гибели больного. Возбудителем КЭ является вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), относящийся к семейству *Flaviviridae*. Кроме ВКЭ в это семейство входят более 70 вирусов животных и человека, многие из которых также патогенны для человека. В их числе вирус лихорадки денге, вирус желтой лихорадки, вирус японского энцефалита, вирус шотландского энцефаломиелита овец, вирус гепатита С и др. [33].

В настоящее время проблема ранней эффективной и высокоспецифичной терапии КЭ не решена. В случае заражения ВКЭ единственным официально рекомендованным средством экстренной специфической профилактики и лечения заболевания являются противовирусные иммуноглобулины человека. Однако препараты иммуноглобулинов обладают целым рядом существенных недостатков, а также не всегда могут быть доступны. Одним из активно развивающихся

направлений в разработке новых противовирусных средств является поиск, идентификация и характеристика новых веществ в препаратах растительного происхождения, которые обладают противовирусной активностью.

В экспериментах Соловарова И. С. и соавторов (2017) водный неочищенный экстракт семян *T. chebula* стабильно проявлял нейтрализующую активность по ингибированию инвазивности ВКЭ. По мнению авторов, такой эффект может объясняться как действием химических компонентов *T. chebula*, обладающих специфическим противовирусным действием, так и неспецифическим ингибированием вируса за счет химико-физических свойств экстракта. Для выяснения конкретных механизмов нейтрализации ВКЭ экстрактом *T. chebula* необходимы более детальные исследования [34].

### 3.6 Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Показано, что соединения, выделенные из плодов *T. chebula*, такие как галловая кислота и галлоилглюкоза, способны ингибировать интегразу [35] и обратную транскриптазу ВИЧ-1 [36]. Некоторые гидролизуемые танины способны ингибировать экспрессию антигенов ВИЧ, а также подавлять абсорбцию ВИЧ на клетках хозяина [37].

### 3.7 Герпесвирусы

В последние десятилетия все чаще регистрируется сложная взаимосвязь между ВИЧ-1 и вирусом простого герпеса 2 (ВПГ-2), передающегося половым путем. Так, существует повышенный риск заражения ВИЧ-1, если человек уже инфицирован ВПГ-2. У лиц с ослабленным иммунитетом, таких как ВИЧ-инфицированные, чаще встречается как симптоматическая, так и бессимптомная инфекция ВПГ-2. Mishra et al. (2018) продемонстрировали, что гель, содержащий 50%-е этанольные экстракты растений *Acacia catechu*, *Lagerstroemia speciosa*, *Terminalia chebula* и *Phyllanthus emblica*, проявляет вирулицидную активность против инфекций ВИЧ-1 и ВПГ-2, а также ингибирует прикрепление и проникновение ВПГ-2 в клетки. При этом гелевая композиция не приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и мутагенного индекса [38].

Kesharwani et al. (2017) также показали, что хебулаговая и хебулиновая кислоты, содержащиеся в *T. chebula*, обладают более высокой по сравнению с ацикловиром противовирусной активностью в отношении ВПГ-2, препятствуя его прикреплению и проникновению в клетки хозяина [39].

Вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1) – распространенный патоген человека, вызывающий оральный герпес, однако после заражения вирус мигрирует в нервную систему, вызывая пожизненную латентную инфекцию сенсорных нейронов [40].

Результаты исследований показывают, что экстракты *T. chebula* способны подавлять ВПГ-1 *in vitro* и *in vivo*. Хебулаговая кислота и пуникалагин, выделенные из сушеных плодов *T. chebula* в нецитотоксических дозах ингибируют проникновение ВПГ-1 в клетки человека *in vitro*. Эксперименты показали, что оба танина инактивируют вирусные частицы ВПГ-1 и могут предотвращать связывание, проникновение и распространение вируса между клетками, а также вторичное

инфицирование, блокируя взаимодействие между гликозаминогликанами клеточной стенки и гликопротеинами ВПГ-1 [40]. Комбинация экстракта *T. chebula* и ацикловира продемонстрировала сильную терапевтическую активность в отношении ВПГ-1 у мышей, особенно в снижении концентрации вируса в головном мозге [41].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*T. chebula* – уникальное лекарственное растение, обладающее противовирусным, противовоспалительным, противоопухолевым, антиоксидантным, гепатопротекторным, антидиабетическим и прочими свойствами и имеющее терапевтический потенциал в качестве средства профилактики и лечения широкого круга инфекционных и соматических заболеваний.

### Список литературы

1. Bag A. Anti-inflammatory, anti-lipid peroxidative, antioxidant and membrane stabilizing activities of hydroalcoholic extract of Terminalia chebula fruits / A. Bag, B. S. Kumar, P. N. Kumar, C. R. Ranjan // Pharm Biol. – 2013. – No 51 (12). – P. 1515–1520.
2. Han Q. Preparative isolation of hydrolysable tannins chebulagic acid and chebulinic acid from Terminalia chebula by high-speed counter-current chromatography / Q. Han, J. Song, C. Qiao, L. Wong, H. Xu // J Sep Sci. – 2006. – No 29 (11). – P. 1653–1657.
3. Sabina E. P. An in vivo and in vitro potential of Indian ayurvedic herbal formulation Triphala on experimental gouty arthritis in mice / E. P. Sabina, M. Rasool // Vascul Pharmacol. – 2008. – No 48 (1). – P. 14–20.
4. Reddy D. B. Chebulagic acid, a COX-LOX dual inhibitor isolated from the fruits of Terminalia chebula Retz., induces apoptosis in COLO-205 cell line / D. B. Reddy, T. C. Reddy, G. Jyotsna, S. Sharan, N. Priya, V. Lakshmi pathi, P. Reddanna // J Ethnopharmacol. – 2009. – No 124 (3). – P. 506–12.
5. Saleem A. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of Terminalia chebula retz. fruit / A. Saleem, M. Husheem, P. Härkönen, K. Pihlaja // J Ethnopharmacol. – 2002. – No 81 (3). – P. 327–336.
6. Sharma P. Antiulcerogenic activity of Terminalia chebula fruit in experimentally induced ulcer in rats / P. Sharma, T. Prakash, D. Kotresha, M. A. Ansari, U. R. Sahrn, B. Kumar, J. Debnath, D. Goli // Pharm Biol. – 2011. – No 49 (3). – P. 262–268.
7. Kaur S. Antimutagenicity of hydrolyzable tannins from Terminalia chebula in Salmonella typhimurium / S. Kaur, I. S. Grover, M. Singh, S. Kaur // Mutat Res. – 1998. – No 419 (1-3). – P.169–79.
8. Lee H. Hydrolysable tannins depress cardiac papillary muscle contraction and propranolol-induced negative inotropism / H. Lee, J. Y. Lee, M. H. Suh, S. S. Sim, M. W. Lee, C. J. Kim // Fitoterapia. – 2010. – No 81 (7). – P. 820–825.
9. Guan Y. Y. In vitro inhibitory effects of chebulinic acid on the contractile responses of cardiovascular muscles / Y. Y. Guan, C. Y. Kwan, F. L. Hsu, J. T. Cheng // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 1996. – No 23 (8). – P. 747–750.
10. Suchalatha S. Effect of T. chebula on mitochondrial alterations in experimental myocardial injury / S. Suchalatha, P. Srinivasan, C. S. Devi // Chem Biol Interact. – 2007. – No 169 (3). – P. 145–153.
11. Thakur C. P. The Ayurvedic medicines Haritaki, Amala and Bahira reduce cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits / C. P. Thakur, B. Thakur, S. Singh, P. K. Sinha, S. K. Sinha // Int J Cardiol. – 1988. – No 21 (2). – P. 167–175.
12. Gao H. Inhibitory effect on  $\alpha$ -glucosidase by the fruits of Terminalia Chebula Retz / H. Gao, J. Kawabata, Y. N. Huang, P. Y. Xu // Food Chemistry. Elsevier Science Publishing Company, Inc. – 2007. – No 105 (2). – P. 628–634.

13. Surveswaran S. Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 Indian medicinal plants / S. Surveswaran, Y. Z. Cai, H. Corke, M. Sun // *Food Chem.* – 2007. – No 102. – P. 938–953.
14. Yokozawa T. Study on the inhibitory effect of tannins and flavonoids against the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical / T. Yokozawa, C. P. Chen, E. Dong, T. Tanaka, G. I. Nonaka, I. Nishioka // *Biochem Pharmacol.* – 1998. – No 56 (2). – P. 213–222.
15. Pfundstein B. Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities / B. Pfundstein, S. K. El Desouky, W. E. Hull, R. Haubner, G. Erben, R. W. Owen // *Phytochemistry.* – 2010. – No 71 (10). – P. 1132–1148.
16. Klaunig J. E. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis / J. E. Klaunig, Y. Xu, J. S. Isenberg, S. Bachowski, K. L. Kolaja, J. Jiang, D. E. Stevenson, E. F. Jr. Walborg // *Environ Health Perspect.* – 1998. – No 106. – P. 289–295.
17. Jaeschke H. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity / H. Jaeschke, M. R. McGill, A. Ramachandran // *Drug Metab Rev.* – 2012. – No 44 (1). – P. 88–106.
18. Hikino H. Antihepatotoxic actions of tannins / H. Hikino, Y. Kiso, T. Hatano, T. Yoshida, T. Okuda // *J Ethnopharmacol.* – 1985. – No 14 (1). – P. 19–29.
19. Gandhi N. M. Radiation protection by *Terminalia chebula*: some mechanistic aspects / N. M. Gandhi, C. K. Nair // *Mol Cell Biochem.* – 2005. – No 277 (1-2). – P. 43–48.
20. Jagetia G. C. The evaluation of the radioprotective effect of *Triphala* (an ayurvedic rejuvenating drug) in the mice exposed to gamma-radiation / G. C. Jagetia, M. S. Baliga, K. J. Malagi, K. M. Sethukumar // *Phytomedicine.* – 2002. – No 9 (2). – P. 99–108.
21. Yakaew S. Ethanol extract of *Terminalia chebula* fruit protects against UVB-induced skin damage / S. Yakaew, K. Itsarasook, J. Ngoenkam, A. Jessadayannamaetha, J. Viyoch, M. Ungsurungsie // *Pharm Biol.* – 2016. – No 54 (11). – P. 2701–2707.
22. Simonsen L. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution / L. Simonsen, M. J. Clarke, L. B. Schonberger, N. H. Arden, N. J. Cox, K. Fukuda // *J Infect Dis.* – 1998. – No 178 (1). – P. 53–60.
23. Badmaev V. Protection of epithelial cells against influenza A virus by a plant derived biological response modifier Ledretan-96 / V. Badmaev, M. Nowakowski // *Phytother Res.* – 2000. – No 14 (4). – P. 245–249.
24. Oyuntsetseg N. Evaluation of direct antiviral activity of the Deva-5 herb formulation and extracts of five Asian plants against influenza A virus H3N8 / N. Oyuntsetseg, M. A. Khasnatinov, P. Molor-Erdene, J. Oyunbileg, A. V. Liapunov, G. A. Danchinova, S. Oldokh, J. Baigalmaa, C. Chimedragchaa // *BMC Complement Altern Med.* – 2014. – No 14. – P. 235.
25. Sarkar A. Molecular docking studies of phytochemicals from *Terminalia chebula* for identification of potential multi-target inhibitors of SARS-CoV-2 proteins / A. Sarkar, R. Agarwal, B. Bandyopadhyay // *J Ayurveda Integr Med.* – 2022. – No 13 (2). – P. 100557.
26. Lin C. W. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds / C. W. Lin, F. J. Tsai, C. H. Tsai, C. C. Lai, L. Wan, T. Y. Ho, C. C. Hsieh, P. D. Chao // *Antiviral Res.* – 2005. – No 68 (1). – P. 36–42.
27. Upadhyay S. Evaluation of medicinal herbs as a potential therapeutic option against SARS-CoV-2 targeting its main protease / S. Upadhyay, P. K. Tripathi, M. Singh, S. Raghavendhar, M. Bhardwaj, A. K. Patel // *Phytother Res.* – 2020. – No 34 (12). – P. 3411–3419.
28. Ajala O. S. Hepatitis C virus inhibitory hydrolysable tannins from the fruits of *Terminalia chebula* / O. S. Ajala, A. Jukov, C. M. Ma // *Fitoterapia.* – 2014. – No 99. – P. 117–123.
29. Patil V. S. Hepatitis C Virus NS3/4A Inhibition and Host Immunomodulation by Tannins from *Terminalia chebula*: A Structural Perspective / V. S. Patil, D. R. Harish, U. Vetrivel, S. Roy, S. H. Deshpande, H. V. Hegde // *Molecules.* – 2022. – No 27 (3). – P. 1076.
30. Lin L. T. Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry / L. T. Lin, T. Y. Chen, S. C. Lin, C. Y. Chung, T. C. Lin, G. H. Wang, R. Anderson, C. C. Lin, C. D. Richardson // *BMC Microbiol.* – 2013. – No 13. – P. 187.
31. Thomas N. Studies on the antiviral activity of chebulinic acid against dengue and chikungunya viruses and in silico investigation of its mechanism of inhibition / N. Thomas, P. Patil, A. Sharma, S. Kumar, V. K. Singh, K. Alagarasu, D. Parashar, S. Tapryal // *Sci Rep.* – 2022. – No 12 (1). – P. 10397.

32. Panya A. Triphala in Traditional Ayurvedic Medicine Inhibits Dengue Virus Infection in Huh7 Hepatoma Cells / A. Panya, K. Jantakee, S. Punwong, S. Thongyim, T. Kaewkod, P. T. Yenchitsomanus, Y. Tragoolpua, H. Pandith // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – No 14 (12). – P. 1236.
33. Garg V. Terminalia Chebula: success from botany to allopathic and ayurvedic pharmacy / V. Garg, B. Kaur, S. K. Singh, B. Kumar // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2016. – No 9 (5). – P. 21.
34. Соловаров И. С. Антивирусная активность экстрактов трав против вируса клещевого энцефалита (обзор литературы) / И. С. Соловаров, М. А. Хаснатинов, А. В. Ляпунов, Э. Л. Манзарова, Н. А. Болотова, Н. Оюунцэцэг, Г. А. Данчинова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – No 2(5(1)). – P. 93–99.
35. Ahn M. J. Inhibition of HIV-1 integrase by galloyl glucoses from Terminalia chebula and flavonol glycoside gallates from Euphorbia pekinensis / M. J. Ahn, C. Y. Kim, J. S. Lee, T. G. Kim, S. H. Kim, C. K. Lee, B. B. Lee, C. G. Shin, H. Huh, J. Kim // *Planta Med*. – 2002. – No 68 (5). – P. 457–459.
36. El-Mekawy S. Inhibitory effects of Egyptian folk medicines on human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase / S. El-Mekawy, M. R. Meselhy, I. T. Kusumoto, S. Kadota, M. Hattori, T. Namba // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 1995. – No 43 (4). – P. 641–648.
37. Nakashima H. Inhibition of human immunodeficiency viral replication by tannins and related compounds / H. Nakashima, T. Murakami, N. Yamamoto, H. Sakagami, S. Tanuma, T. Hatano, T. Yoshida, T. Okuda // *Antiviral Res*. – 1992. – No 18 (1). – P. 91–103.
38. Mishra N. N. Herbal Gel Formulation Developed for Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Activity Also Inhibits In Vitro HSV-2 Infection / N. N. Mishra, A. Kesharwani, A. Agarwal, S. K. Polachira, R. Nair, S. K. Gupta // *Viruses*. – 2018. – No 10 (11). – P. 580.
39. Kesharwani A. Anti-HSV-2 activity of Terminalia chebula Retz extract and its constituents, chebulagic and chebulinic acids / A. Kesharwani, S. K. Polachira, R. Nair, A. Agarwal, N. N. Mishra, S. K. Gupta // *BMC Complement. Altern. Med*. – 2017. – No 17 (1). – P. 110.
40. Lin L. T. Hydrolyzable tannins (chebulagic acid and punicalagin) target viral glycoprotein-glycosaminoglycan interactions to inhibit herpes simplex virus 1 entry and cell-to-cell spread / L. T. Lin, T. Y. Chen, C. Y. Chung, R. S. Noyce, T. B. Grindley, C. McCormick, T. C. Lin, G. H. Wang, C. C. Lin, C. D. Richardson // *J Virol*. – 2011. – No 85 (9). – P. 4386–4398.
41. Kurokawa M. Efficacy of traditional herbal medicines in combination with acyclovir against herpes simplex virus type 1 infection in vitro and in vivo / M. Kurokawa, K. Nagasaka, T. Hirabayashi, S. Uyama, H. Sato, T. Kageyama, S. Kadota, H. Ohyama, T. Hozumi, T. Namba // *Antiviral Res*. – 1995. – No 27 (1-2). – P. 19–37.

## ANTIVIRAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF *TERMINALIA CHEBULA*

*Surovtseva T. V.<sup>1</sup>, Subotyalov M. A.<sup>1,2</sup>, Panova A. S.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia*

<sup>2</sup>*Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia*

<sup>3</sup>*State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Koltsovo, Russia*

*E-mail: subotyalov@yandex.ru*

The frequency of the use of plant resources as therapeutic agents for various deviations in the state of health is increasing every year. Modern pharmaceutical preparations must be cost-effective, safe, effective and have a wide spectrum of action. Therefore, much attention is paid to the search and introduction of new sources of biologically active substances into pharmaceuticals. One of the promising plant resources, with a rich set of biologically active substances with a high therapeutic potential, is

*Terminalia chebula*. *T. chebula* is a unique herb used as an anti-inflammatory, antiviral, antioxidant, anticancer and digestive aid.

The purpose of this review: to analyze the composition, antiviral activity and therapeutic potential of *T. chebula*. Both Russian and foreign studies devoted to the pharmacological analysis and study of the therapeutic effects of this plant were used as materials. In preparing this publication, articles in publications included in PubMed, Scopus, and RSCI were used. The depth of search for publications was 15 years. The review also included a number of earlier works relevant to the research topic.

The previous review articles are mainly of a narrow nosological nature, which does not detract from their significance. In our review, we set the task of integrating disparate fragmentary studies aimed at describing the component composition and biological activity that determine the antiviral and therapeutic potential of *T. chebula* in various nosologies.

*T. chebula* belongs to the Kingdom: *Plantae*, Clade: Angiosperms, Order: *Myrtales*, Family: *Combretaceae*, Genus: *Terminalia*, Species: *Terminalia chebula* Rtz. It is also known in other languages as Harad (Hindi), Haritaki (Sanskrit), Karakkaya (Telugu), Kadukkai (Tamil).

*T. chebula* is a unique medicinal plant with antiviral, anti-inflammatory, antitumor, antioxidant, hepatoprotective, antimutagenic and other properties and has therapeutic potential as a means of preventing and treating a wide range of infectious and somatic diseases. The plant has a positive effect on the cardiovascular system, its aqueous extract has antidiabetic activity. The tannins that make up *Terminalia chebula* have a wide range of antiviral activity, including against influenza viruses, SARS-CoV-2, dengue, tick-borne encephalitis, HIV and herpes.

Research into the various properties of *Terminalia chebula* is ongoing and new applications may be found in the future.

**Keywords:** *Terminalia chebula*, biologically active substances, pharmacological research, antiviral activity, tannins, component composition.

#### References

1. Bag A., Kumar B. S., Kumar P. N., Ranjan C. R. Anti-inflammatory, anti-lipid peroxidative, antioxidant and membrane stabilizing activities of hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits, *Pharm Biol*, **51(12)**, 1515 (2013).
2. Han Q., Song J., Qiao C., Wong L., Xu H. Preparative isolation of hydrolysable tannins chebulagic acid and chebulinic acid from *Terminalia chebula* by high-speed counter-current chromatography, *J Sep Sci*, **29(11)**, 1653 (2006).
3. Sabina E. P., Rasool M. An in vivo and in vitro potential of Indian ayurvedic herbal formulation Triphala on experimental gouty arthritis in mice, *Vascul Pharmacol*, **48(1)**, 14 (2008).
4. Reddy D. B., Reddy T. C., Jyotsna G., Sharan S., Priya N., Lakshmi pathi V., Reddanna P. Chebulagic acid, a COX-LOX dual inhibitor isolated from the fruits of *Terminalia chebula* Retz., induces apoptosis in COLO-205 cell line, *J Ethnopharmacol*, **124(3)**, 506 (2009).
5. Saleem A., Husheem M., Härkönen P., Pihlaja K. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. fruit, *J Ethnopharmacol*, **81(3)**, 327 (2002).
6. Sharma P., Prakash T., Kotresha D., Ansari M. A., Sahrm U. R., Kumar B., Debnath J., Goli D. Antiulcerogenic activity of *Terminalia chebula* fruit in experimentally induced ulcer in rats, *Pharm Biol*, **49(3)**, 262 (2011).

7. Kaur S., Grover I. S., Singh M., Kaur S. Antimutagenicity of hydrolyzable tannins from *Terminalia chebula* in *Salmonella typhimurium*, *Mutat Res*, **419(1-3)**, 169 (1998).
8. Lee H., Lee J. Y., Suh M. H., Sim S. S., Lee M. W., Kim C. J. Hydrolysable tannins depress cardiac papillary muscle contraction and propranolol-induced negative inotropism, *Fitoterapia*, **81(7)**, 820 (2010).
9. Guan Y. Y., Kwan C. Y., Hsu F. L., Cheng J. T. In vitro inhibitory effects of chebulinic acid on the contractile responses of cardiovascular muscles, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **23(8)**, 747 (1996).
10. Suchalatha S., Srinivasan P., Devi C. S. Effect of *T. chebula* on mitochondrial alterations in experimental myocardial injury, *Chem Biol Interact*, **169(3)**, 145 (2007).
11. Thakur C. P., Thakur B., Singh S., Sinha P. K., Sinha S. K. The Ayurvedic medicines Haritaki, Amala and Bahira reduce cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits, *Int J Cardiol*, **21(2)**, 167 (1988).
12. Gao H., Kawabata J., Huang Y. N., Xu P. Y. Inhibitory effect on  $\alpha$ -glucosidase by the fruits of *Terminalia Chebula* Retz, *Food Chemistry, Elsevier Science Publishing Company, Inc.*, **105(2)**, 628 (2007).
13. Surveswaran S., Cai Y. Z., Corke H., Sun M. Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 Indian medicinal plants, *Food Chem*, **102**, 938 (2007).
14. Yokozawa T., Chen C. P., Dong E., Tanaka T., Nonaka G. I., Nishioka I. Study on the inhibitory effect of tannins and flavonoids against the 1,1-diphenyl-2 picrylhydrazyl radical, *Biochem Pharmacol*, **56(2)**, 213 (1998).
15. Pfundstein B., El Desouky S. K., Hull W. E., Haubner R., Erben G., Owen R. W. Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities, *Phytochemistry*, **71(10)**, 1132 (2010).
16. Klaunig J. E., Xu Y., Isenberg J. S., Bachowski S., Kolaja K. L., Jiang J., Stevenson D. E., Walborg E. F. Jr. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis, *Environ Health Perspect*, **106**, 289 (1998).
17. Jaeschke H., McGill M. R., Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity, *Drug Metab Rev*, **44(1)**, 88 (2012).
18. Hikino H., Kiso Y., Hatano T., Yoshida T., Okuda T. Antihepatotoxic actions of tannins, *J Ethnopharmacol*, **14(1)**, 19 (1985).
19. Gandhi N. M., Nair C. K. Radiation protection by *Terminalia chebula*: some mechanistic aspects, *Mol Cell Biochem*, **277(1-2)**, 43 (2005).
20. Jagetia G. C., Baliga M. S., Malagi K. J., Sethukumar K. M. The evaluation of the radioprotective effect of Triphala (an ayurvedic rejuvenating drug) in the mice exposed to gamma-radiation, *Phytomedicine*, **9(2)**, 99 (2002).
21. Yakaew S., Itsarasook K., Ngoenkam J., Jessadayannamaetha A., Viyoch J., Ungsurungsie M. Ethanol extract of *Terminalia chebula* fruit protects against UVB-induced skin damage, *Pharm Biol*, **54(11)**, 2701 (2016).
22. Simonsen L., Clarke M. J., Schonberger L. B., Arden N. H., Cox N. J., Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution, *J Infect Dis*, **178(1)**, 53 (1998).
23. Badmaev V., Nowakowski M. Protection of epithelial cells against influenza A virus by a plant derived biological response modifier Ledretan-96, *Phytother Res*, **14(4)**, 245 (2000).
24. Oyuntsetseg N., Khasnatinov M. A., Molor-Erdene P., Oyunbileg J., Liapunov A. V., Danchinova G. A., Oldokh S., Baigalmaa J., Chimedragchaa C. Evaluation of direct antiviral activity of the Deva-5 herb formulation and extracts of five Asian plants against influenza A virus H3N8, *BMC Complement Altern Med*, **14**, 235 (2014).
25. Sarkar A., Agarwal R., Bandyopadhyay B. Molecular docking studies of phytochemicals from *Terminalia chebula* for identification of potential multi-target inhibitors of SARS-CoV-2 proteins, *J Ayurveda Integr Med*, **13(2)**, 100557 (2022).
26. Lin C. W., Tsai F. J., Tsai C. H., Lai C. C., Wan L., Ho T. Y., Hsieh C. C., Chao P. D. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds, *Antiviral Res*, **68(1)**, 36 (2005).
27. Upadhyay S., Tripathi P. K., Singh M., Raghavendhar S., Bhardwaj M., Patel A. K. Evaluation of medicinal herbs as a potential therapeutic option against SARS-CoV-2 targeting its main protease, *Phytother Res*, **34(12)**, 3411-3419 (2020).

28. Ajala O. S., Jukov A., Ma C. M. Hepatitis C virus inhibitory hydrolysable tannins from the fruits of *Terminalia chebula*, *Fitoterapia*, **99**, 117-123 (2014).
29. Patil V. S., Harish D. R., Vetrivel U., Roy S., Deshpande S. H., Hegde H. V. Hepatitis C Virus NS3/4A Inhibition and Host Immunomodulation by Tannins from *Terminalia chebula*: A Structural Perspective, *Molecules*, **27(3)**, 1076 (2022).
30. Lin L. T., Chen T. Y., Lin S. C., Chung C. Y., Lin T. C., Wang G. H., Anderson R., Lin C. C., Richardson C. D. Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry, *BMC Microbiol.*, **13**, 187 (2013).
31. Thomas N., Patil P., Sharma A., Kumar S., Singh V. K., Alagarasu K., Parashar D., Tapryal S. Studies on the antiviral activity of chebulinic acid against dengue and chikungunya viruses and in silico investigation of its mechanism of inhibition, *Sci Rep.*, **12(1)**, 10397 (2022).
32. Panya A., Jantakee K., Punwong S., Thongyim S., Kaewkod T., Yenchitsomanus P. T., Tragoolpua Y., Pandith H. Triphala in Traditional Ayurvedic Medicine Inhibits Dengue Virus Infection in Huh7 Hepatoma Cells, *Pharmaceuticals (Basel)*, **14(12)**, 1236 (2021).
33. Garg V., Kaur B., Singh S. K., Kumar B. *Terminalia Chebula*: success from botany to allopathic and ayurvedic pharmacy, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **9(5)**, 21 (2016).
34. Solovarov I. S., Khasnatinov M. A., Lyapunov A. V., Manzarova E. L., Bolotova N. A., Oyuuntsetseg N., Danchinova G. A. Antiviral activity of herbal extracts against tick-borne encephalitis virus (literature review), *Acta Biomedica Scientifica*, **2(5(1))**, 93 (2017).
35. Ahn M. J., Kim C. Y., Lee J. S., Kim T. G., Kim S. H., Lee C. K., Lee B. B., Shin C. G., Huh H., Kim J. Inhibition of HIV-1 integrase by galloyl glucosides from *Terminalia chebula* and flavonol glycoside gallates from *Euphorbia pekinensis*, *Planta Med.*, **68(5)**, 457 (2002).
36. El-Mekawy S., Meselhy M. R., Kusumoto I. T., Kadota S., Hattori M., Namba T. Inhibitory effects of Egyptian folk medicines on human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **43(4)**, 641 (1995).
37. Nakashima H., Murakami T., Yamamoto N., Sakagami H., Tanuma S., Hatano T., Yoshida T., Okuda T. Inhibition of human immunodeficiency viral replication by tannins and related compounds, *Antiviral Res.*, **18(1)**, 91 (1992).
38. Mishra N. N., Kesharwani A., Agarwal A., Polachira S. K., Nair R., Gupta S. K. Herbal Gel Formulation Developed for Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Activity Also Inhibits In Vitro HSV-2 Infection, *Viruses*, **10(11)**, 580 (2018).
39. Kesharwani A., Polachira S. K., Nair R., Agarwal A., Mishra N. N., Gupta S. K. Anti-HSV-2 activity of *Terminalia chebula* Retz extract and its constituents, chebulagic and chebulinic acids, *BMC Complement. Altern. Med.*, **17(1)**, 110 (2017).
40. Lin L. T., Chen T. Y., Chung C. Y., Noyce R. S., Grindley T. B., McCormick C., Lin T. C., Wang G. H., Lin C. C., Richardson C. D. Hydrolyzable tannins (chebulagic acid and punicalagin) target viral glycoprotein-glycosaminoglycan interactions to inhibit herpes simplex virus 1 entry and cell-to-cell spread, *J Virol.*, **85(9)**, 4386 (2011).
41. Kurokawa M., Nagasaka K., Hirabayashi T., Uyama S., Sato H., Kageyama T., Kadota S., Ohyama H., Hozumi T., Namba T. Efficacy of traditional herbal medicines in combination with acyclovir against herpes simplex virus type 1 infection in vitro and in vivo, *Antiviral Res.*, **27(1-2)**, 19 (1995).