

ОБОЗРЫ

УДК 615.322

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ *PHYLLANTHUS NIRURI*
(PHYLLANTHACEAE)© 2019 г. Ю. А. Морозова¹, Д. С. Дергачев², М. А. Суботьялов^{3, 4, *}¹Новосибирский государственный краеведческий музей, г. Новосибирск, Россия²ООО “Медицинские системы”, г. Санкт-Петербург, Россия³Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Россия⁴Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия

*e-mail: subotylov@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.07.2019 г.

После доработки 06.08.2019 г.

Принята к публикации 28.08.2019 г.

В настоящем обзоре приведены данные исследований, касающихся противовирусной активности лекарственного растения *Phyllanthus niruri* L. в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Был проведен анализ работ, посвященных выявлению ингибирования репликации вирусов, вызывающих хронический гепатит В и С, действия против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса простого герпеса. В большинстве рассмотренных нами исследований продемонстрирован противовирусный эффект *Phyllanthus niruri*. По результатам обзора обнаружены противовирусное (в отношении вирусов, вызывающих гепатиты В и С, герпес, ВИЧ-инфекцию), гепатопротекторное, антиоксидантное, иммуностимулирующее воздействие изученного растения как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях. Анализ литературных данных позволил сделать заключение о том, что экстракты растения *Phyllanthus niruri* являются перспективным растительным ресурсом для разработки лечебно-оздоровительных средств противовирусной направленности.

Ключевые слова: *Phyllanthus niruri*, противовирусное действие, растительные ресурсы, гепатит, герпес, ВИЧ, биологическая активность

DOI: 10.1134/S0033994619040071

Для обеспечения самовоспроизведения вирусы, в отличие от микроорганизмов, требуют использования биосинтетических механизмов пораженных клеток. Большинство процессов репликации вирусов связано с клеточным метаболизмом. Это является препятствием в разработке противовирусных препаратов, которые должны избирательно ингибировать репликацию вируса, не изменяя нормальную физиологию клетки. В связи с этим для многих вирусных заболеваний людей и животных пока нет высокоэффективного лечения с минимальным побочным действием. При постоянных мутациях вирусных штаммов, устойчивых к лекарственным препаратам, существуют ограничения возможностей патогенетического лечения. В результате единственным выбором становится симптоматическая терапия. Вследствие вышесказанного являются актуальными поиски эффективных и доступных по стоимости биологически активных веществ, имеющих противовирусную активность. Наиболее очевидным источником таких субстанций являются лекарственные растения.

Хорошо известны побочные эффекты лекарственной терапии, что позволяет в качестве потенциально эффективных и менее токсичных альтернатив фармацевтическим препаратам использовать природные средства [1]. В исследовании White et al. 46% пациентов, имеющих заболевания печени, сообщили, что использовали средства альтернативной медицины, по крайней мере, один раз [2].

Разные виды растений рода *Phyllanthus* показали большой потенциал в качестве источника растительной безопасной альтернативы официальным лекарственным препаратам [3, 4]. В числе других видов этого рода, внимание международного медицинского сообщества привлек представитель этого семейства *Phyllanthus niruri* благодаря своему ингибирующему действию против вируса гепатита В, а также противовирусной активности в отношении вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С [5].

В данной работе приведены данные многочисленных исследований относительно ингибирующей активности растения *P. niruri* и его экстрактов в отношении размножения *in vitro* или *in vivo* вирусов, которые передаются главным образом половым путем, таких как вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, а также вируса простого герпеса.

ОБСУЖДЕНИЕ

P. niruri — это низкое прямостоящее однолетнее растение, высота которого достигает 30–50 см, имеет зеленые продолговатые, сплюснутые, чередующиеся листья длиной до девяти и шириной от двух до пяти миллиметров [6, 7]. Плоды представляют собой крошечные, гладкие, трехлопастные капсулы. Семена очень маленькие и продольно ребристые [8]. Места произрастания *P. niruri* в основном локализованы в тропических регионах Северной и Южной Америки, однако не исключено, что те же самые виды могут обитать в Западной Африке [9]. Считается, что *P. niruri* является синонимом виду, ранее ошибочно классифицированному как *P. fraternus* Web. [10].

Таксономические проблемы

P. niruri таксономически путают с другими видами, называемыми “quebra pedra” (в переводе — “разрушитель камней”), особенно с *P. amarus* и *P. urinaria*. Эта путаница проистекает из первоначальной классификации Карла Линнея, который ошибочно классифицировал ряд близкородственных и таксономически сходных видов как *P. niruri*, что привело к дальнейшей ошибочной идентификации и ошибочной классификации последующих ученых [9, 11]. Бразильское название “quebra pedra” не определяет один вид, а вместо этого относится к ряду похожих видов. Аналогичным образом, в Индии общее название этого вида трав применяется как для *P. niruri*, так и для *P. urinaria*, хотя *P. urinaria* обычно кажется несколько визуально отличным [11]. На самом деле, так называемый *P. niruri*, описанный в Индии, является смесью трех различных видов: *P. amarus*, *P. fraternus* и *P. debilis* [12]. Отсутствие консенсуса относительно идентичности *P. niruri* привело к некоторой путанице и разногласиям среди исследователей, изучающих этот вид. Это становится особенно проблематичным при изготовлении и регулировании лекарственных средств растительного происхождения, где необходимо проверять подлинность растений, чтобы гарантировать качество и безопасность рассматриваемого растительного лекарственного средства [13]. Например, Бразильская фармакопея признает только два вида *Phyllanthus*: *P. niruri* и *P. tenellus* как терапевтически активные и безопасные для потребления человеком [13]. Из-за преобладания совместно обитающих морфологически схожих видов существует высокая вероятность того, что местные фермеры или коллекционеры создают смеси нескольких различных видов, тем более что с таксономистами редко консультируются в процессе

сбора [14]. В исследовании Aita et al. были изучены 16 образцов “quebra pedra” от 14 продавцов на уличном рынке в Порту-Алегри, Риу-Грандер-ду-Сул, Бразилия. Несмотря на то, что все образцы претендовали на звание “разрушителя камней”, среди них было выявлено семь различных видов растений. Только *P. niruri* оказался растением из рода *Phyllanthus* среди этих семи видов и единственным видом, доказавшим свой терапевтический потенциал. Исследователи обнаружили, что после сушки и измельчения для продажи *P. niruri* и другие образцы оказались морфологически схожими, что является возможной причиной межвидовой путаницы [15].

Поскольку идентификация таксонов по внешнему виду серьезно затруднена, бразильские ученые пытались бороться с проблемами таксономической путаницы, используя хроматографию в качестве метода для быстрой и точной идентификации *P. niruri*. В 2009 г. Colombo et al. опубликовали стандартный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для оценки образцов *P. niruri*, полученных от коммерческих поставщиков. Он представлял собой выявление путем идентификации трех основных соединений, присутствующих как в листьях травы, так и в коммерческих экстрактах: корилагина, рутина и этил 3,4,5-тригидроксibenзоата. Первое из этих соединений, корилагин, было предложено в качестве фитохимического маркера для *P. niruri*. Этот метод полезен, потому что он быстрый и простой, требует небольшого количества растительного вещества для проведения анализа ВЭЖХ, не требует всего растения для физической таксономической идентификации и может быть применен для проверки подлинности образцов лекарственного сырья, обычно продаваемых на рынке [16]. Однако часто существует определенная степень химической изменчивости у разных видов растений, поскольку такие факторы, как условия произрастания, могут приводить к колебанию относительных концентраций соединений между образцами растений. Таким образом, возможно использовать хроматографический метод для различения образцов растений из разных родов, но он не обеспечивает идеального определения для близкородственных видов [13].

В связи с ненадежностью идентификации видов рода *Phyllanthus* по анализу ВЭЖХ, был применен способ с использованием штрихкодирования ДНК. В ноябре 2009 г. Консорциум “Штрих-код жизни” сообщил в Nature, что он выбрал области *rbcL* и *matK* в качестве утвержденного штрих-кода ДНК [17]. А в исследовании Srigama et al. для 16 видов *Phyllanthus* были разработаны дополнительные характерные для ДНК видовые штрих-коды с использованием области ДНК хлоропласта, *psbA-trnH* [14].

Кладистический анализ, являющийся идеологическим ядром филогенетики [18¹], с помощью выявления последовательностей ДНК ядерных внутренних транскрибированных спейсеров (ITS1 и ITS2) вместе с комбинированными последовательностями хлоропластов *atpB* и *rbcL*, проведенный Lee et al. показал парафилетичность рода *Phyllanthus*, и авторы решительно поддерживают идею о том, что два наиболее проблематичных вида, которых часто принимают за родственные, *P. niruri* и *P. amarus*, являются отдельными, хотя и близкородственными [19].

Поэтому основной проблемой в фармакологических и клинических исследованиях видов рода *Phyllanthus* является обеспечение идентичности растительного сырья и, как следствие, лекарственных средств, произведенных из него.

Применение в традиционной медицине

Настои листьев, стеблей и корней видов рода *Phyllanthus*, в частности, *P. niruri*, *P. urinaria*, *P. corcovadensis*, *P. amarus*, *P. tenellus* и других в течение тысячелетий исполь-

¹ Панова А.С., Суботьялов М.А. 2016. Основные этапы становления и развития филогенетической систематики. – Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 6: 61–68.

зовались в традиционной медицине разных стран для лечения широкого спектра симптомов, которые могут быть вызваны вирусными заболеваниями. *P. niruri*, также известный как *Бхумиамалаки*, использовался в аюрведической медицине [20²], в индийской медицинской системе Сиддха для лечения проблем желудка, мочеполовой системы, печени, почек и селезенки, а также для лечения хронической лихорадки, мигрени, желтухи, гонореи, сифилиса, кожных заболеваний, малярии, менструальных проблем, диабета, хронической дизентерии, заболеваний печени, анорексии, запоров, синдрома раздраженного кишечника [11]. В аюрведической медицинской практике в Индии используют *Phyllanthus* для профилактики заболеваний печени, а также для лечения таких заболеваний, как гепатит, желтуха и рак печени [21].

Амазонские племена Бразилии исторически использовали *P. niruri* для лечения камней в почках и камней в желчном пузыре, называя его “chanca piedra” или “quebra pedra” – испанским термином, означающим “разрушитель камней” [3, 22]. Листья обычно используются для приготовления чая [23].

Влияние экстрактов P. niruri на вирус гепатита В (HBV)

P. niruri был изучен на предмет его угнетающей активности против вируса гепатита В. Одним из первых исследований *in vivo* можно назвать эксперимент 1987 г. Venkateswaran et al., в котором было выявлено влияние экстракта *P. niruri* на вирус гепатита сурка (WBV). Поскольку WBV и HBV обладают значительной перекрестной реактивностью и значительной гомологией ДНК, WBV может служить аналогом вируса гепатита В человека [24]. Результаты работы показали, что у животных, которым вводили экстракт, обнаружилось значительное снижение титра антигена гепатита сурка, а также, что экстракт был непродуктивен при подкожном введении, но был эффективен при внутрибрюшинном введении. Venkateswaran et al. предположили, что экстракт оказал положительное влияние благодаря “профилактике вследствие задержки гибели дифференцированных клеток печени”. Авторы допустили следующую последовательность событий: пролиферация HBV в дифференцированных клетках приводит к гибели клеток, вызванной иммунным ответом, после чего менее дифференцированные клетки раньше времени делятся и размножаются в ответ на гибель зрелых дифференцированных клеток. При такой повышенной скорости размножения хромосомы более подвержены воздействию мутаций, которые могут восприниматься иммунной системой организма хозяина как рак. Таким образом, уменьшая вирусную нагрузку или подавляя проникновение вируса в клетки печени, негативные изменения будут замедляться и, в конечном счете, задерживать реакцию иммунной системы на воспринимаемые “раковые заболевания”. Это, однако, только одна из гипотез о том, каким образом снижение вирусной нагрузки может снизить вероятность возникновения рака печени или других заболеваний [24].

Несколькими годами ранее Thyagarajan et al. был оценен ингибирующий потенциал *P. niruri* с использованием HBsAg-положительных сывороток от пациентов с хроническим гепатитом В. В результате эксперимента HBsAg был инактивирован растительным экстрактом, причем эффект наступал быстрее при 37 °С, чем при 40 °С [25]. Исследования токсичности препарата подтвердили, что экстракт *P. niruri* безопасен для использования. Токсичность не наблюдалась как *in vitro*, так и *in vivo*: ни у клеток *vero*, ни у мышей. Отсутствие токсичности признано и авторами исследования 2011 г., где LD50 водного экстракта *P. niruri* составил >5000 мг/кг массы тела [26].

Противовирусная эффективность экстракта *P. niruri* была проверена в клинических исследованиях на HBsAg-положительных людях. Экстракт давали ежедневно пациен-

² Суботьялов М.А. 2014. Традиционная аюрведическая медицина: источники, история и место в современном здравоохранении: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М. 50 с.

там целевой группы в течение 30 дней, в то время как часть из них принимала контрольные препараты плацебо. Фактически, через 90 дней после обработки было установлено, что курс растительного экстракта эффективно очистил антиген HBV среди двух третей обработанных положительных индивидуумов [27]. Последующее исследование Wang et al. позволило подтвердить эффективность *P. niruri in vivo* для устранения гепатита В в течение 3–6 недель у млекопитающих [28].

Последующие эксперименты привели к открытию лигнанов у растений рода *Phyllanthus*, среди которых нирантин и ниртетралин эффективно подавляли экспрессию HBsAg и HBeAg *in vitro* [29]. Wei et al. доказали, что лигнаны Nirtetralin и Nirtetralin A, B, выделенные из *P. niruri*, эффективно подавляют секрецию антигенов HBV дозозависимым образом со значениями IC50 для HBsAg 9.5 мМ (ниртетралин А), 16.7 мМ (ниртетралин В) и 97.2 мМ (ниртетралин); значения IC50 для HBeAg 17.4 мМ (ниртетралин А), 69.3 мМ (ниртетралин В) и 232.0 мМ (ниртетралин), соответственно [30].

Одним из активных компонентов в подавлении вируса гепатита В называют эллаговую кислоту [31]. Тем не менее, полученные в 2017 г. Li et al. данные свидетельствуют о том, что хотя этаноловая фракция *P. niruri* ингибирует HBV, активным компонентом является не эллаговая кислота. Поскольку, выделенная из этанольной фракции, эллаговая кислота не влияла на репликацию ДНК вируса гепатита В при оцененных концентрациях и не ингибировала размножение HBV [32].

Целью двойного плацебо-контролируемого слепого исследования Baiguera et al. было изучение эффективности и безопасности 12-месячного лечения экстрактами *P. niruri* пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В. Однако статистически значимых различий в вирусной нагрузке между группами вмешательства и плацебо через 12 месяцев обнаружено не было, и ни у одного из пациентов не было выявлено HBsAg. Что касается безопасности, то в обеих группах не было никаких изменений в параметрах почечной функции через 12 месяцев, и никаких серьезных побочных эффектов в результате лечения не наблюдалось. Исследование было остановлено в конце второго года [33].

Также, несмотря на выявленное положительное влияние экстракта *P. niruri* на снижение титров антигена HBV, в систематическом обзоре 2014 г., использовавшем методологию сбора и анализа данных, основанную на Кокрановском справочнике систематических обзоров вмешательств, признается, что экстракты растений рода *Phyllanthus* могут быть полезными в сочетании со стандартной противовирусной терапией, но не имеют никакой выгоды в качестве монотерапии [34]. Кроме того, в исследованиях, проанализированных в аналогичном обзоре 2010 г., предположен риск необъективности из-за несовершенных методов распределения, неполных данных, выборочной отчетности о результатах и других факторов. Основным ограничением была продолжительность наблюдения после лечения. Одно испытание регистрировало результаты в течение 2 недель, другое в течение 24 недель, а третье – в течение 2 лет. Доступные исследования не предоставили данных о влиянии применения растений рода *Phyllanthus* на заболеваемость и смертность. Также около 2% участников испытали неблагоприятные последствия, которые включали легкую тошноту, снижение аппетита и боли в животе [34]. Добавим к этому, что существует высокий риск ошибки в идентификации растительного сырья, что также может приводить к необъективным результатам [16].

Влияние экстрактов Phyllanthus niruri на генотип С (HCV)

Для хронических заболеваний без эффективного лечения, помимо этого обладающего рядом побочных эффектов, таких как гепатит С [35], использование альтернативной медицины становится все более распространенным. Существует ряд исследо-

ваний, посвященных влиянию экстрактов растений рода *Phyllanthus* на HCV. Так, Eshera et al. указывают на то, что в целом экстракты *P. niruri* оказывают значительное угнетающее влияние на количество вирусных копий HCV на клетку по сравнению с эффектами интерферона альфа, но это исследование лишь подчеркивает необходимость дальнейших исследований потенциальных применений *P. niruri* для лечения HCV, так как результаты этого эксперимента не объясняют механизм наблюдаемого повышения жизнеспособности или подавления вируса [36].

Тем не менее, действие экстрактов *P. niruri* на HCV может быть не только прямым, но и опосредованным, выраженным через гепатопротективные и антиоксидантные свойства. Sarkar et al. исследовали гепатозащитную роль изолятов белка *P. niruri* против тиоацетамида и вызываемого им окислительного стресса. Поскольку вирус HCV также может вызывать значительный окислительный стресс в тканях и клетках из-за накопления железа в печени [37], возможно, что *P. niruri* может способствовать пролиферации клеток посредством гепатопротекции. Также Sarkar et al. обнаружили, что при отравлении тиоацетамидом предварительная обработка изолятами белка из *P. niruri* гепатоцитов мышей *in vitro* приводила к дозозависимому увеличению жизнеспособности клеток. Интересно, что обработка белком без воздействия тиоацетамида приводила к минимальному эффекту, что свидетельствует о том, что изоляты белка из *P. niruri* обеспечивают защитный эффект, а не эффект увеличения активности клетки [38].

Было показано, что экстракты и изоляты из *P. niruri* обладают антиоксидантным действием *in vitro* [38]. Sabir et al. продемонстрировали антиоксидантный и гепатозащитный потенциал водных экстрактов *P. niruri*. Они индуцировали перекисное окисление липидов *in vitro* с помощью 10 мкМ FeSO₄ и 5 мкМ нитропруссид натрия в гомогенатах печени, мозга и почек крысы. В результате применения экстракта *P. niruri* произошло снижение уровня глутамат-оксалоацетаттрансаминазы (ГОТ) и глутаматпируваттрансаминазы (ГПТ) в сыворотке крови, а также повышение активности каталазы в печени в группах лечения по сравнению с контролем, что позволяет предположить потенциальное использование *P. niruri* в качестве антиоксиданта [40].

Влияние экстрактов Phyllanthus niruri на ВИЧ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — это оболочечный вирус с одноцепочечной геноположительно-смысловой РНК. ВИЧ специфически заражает CD4+ Т-лимфоциты, которые являются важными клетками иммунной системы, а также ВИЧ может манипулировать функцией дендритных клеток [41]. При отсутствии лечения это приводит к полному отказу иммунной системы и возникновению опасных для жизни оппортунистических инфекций, в конечном итоге приводящих к смерти человека.

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) произвела революцию в лечении пациентов. Эти синтетические препараты позволили снизить уровень вирусемии практически до неопределяемого уровня, уменьшить передачу (особенно по вертикальному пути), увеличить среднее время выживания пациентов и снизить вероятность возникновения оппортунистических инфекций. Однако другие проблемы связаны с высокой токсичностью такого лечения и сильными побочными реакциями, которые могут препятствовать доверию пациентов к терапии. Кроме того, существующие доказательства того, что даже при интенсивных режимах антиретровирусного лечения ВИЧ-1 сохраняется, реплицируется в покоящихся CD4+ Т-лимфоцитах и в мононуклеарных клетках периферической крови, демонстрирует неудачу этих методов лечения в полной ликвидации вируса [42, 43].

Открытие того факта, что некоторые виды рода *Phyllanthus* ингибируют эндогенную ДНК-полимеразу гепаднавируса, указывает на возможность того, что эти экстракты также ингибируют размножение ретровирусов, поскольку обе группы вирусов имеют

общую необходимость транскрибировать свой геном от РНК к ДНК, как существенный шаг в своем репликативном цикле. Ключевая роль обратной транскриптазы в репликации ретровирусов делает этот фермент очень привлекательной мишенью при терапии ВИЧ-инфекции. Эта гипотеза была подтверждена Ogata et al., которые идентифицировали специфический химический компонент (репандусиновую кислоту) из водных экстрактов *P. niruri* после обнаружения его ингибирующего действия против обратной транскриптазы ВИЧ-1. Это соединение тестировали на селективность и обнаружили, что он в 10 раз более эффективен в связывании с обратной транскриптазой ВИЧ-1 по сравнению с ДНК-полимеразой альфа [44].

Другое активное в отношении ВИЧ соединение, ниуризид, было выделено и идентифицировано Qian-Cutrone et al. из MeOH экстрактов листьев *P. niruri*. Ниуризид классифицируется как сапонин, фитохимическое вещество, сходное с гормонами человеческого организма. Это бесцветный порошок с молекулярной формулой $C_{38}H_{42}O_{17}$ и молекулярной массой 770.23 г/моль [45]. Было показано, что ниуризид значительно ингибирует связывание белка REV (регуляция экспрессии вириона) с RRE RNA (REV-чувствительным элементом). Qian-Cutrone et al. обнаружили, что ниуризид проявлял специфическую ингибирующую активность в отношении связывания белка REV с RRE RNA [5]. REV отвечает за регулирование транспортировки вирусной РНК [46].

В клинических испытаниях для лечения ВИЧ Naik et al. провели исследование *in vitro* на линии клеток человека МТ-4, чтобы оценить ингибирующее действие алкалоидного экстракта *P. niruri* на репликацию ВИЧ-1. Было установлено, что алкалоидный экстракт этого растения оказывает ингибирующее действие на вирус, а селективный индекс 50 для экстракта (50% цитотоксическая концентрация) составляет 279.85 мкг/мл. Высокое значение селективного индекса указывает на высокую токсичность в отношении клеток, инфицированных вирусом, и низкую токсичность в отношении клеток-хозяев. Naik et al. пришли к выводу, что алкалоидные экстракты *P. niruri* значительно ингибируют рост ВИЧ-1 и ВИЧ-2 на клеточных линиях МТ-4 человека [47].

Кроме непосредственного влияния на репликацию вирусной ДНК, *P. niruri* может опосредованно помогать бороться с инфекциями. Так, результаты исследования Muthulakshmi et al. демонстрируют значительное усиление как активации нейтрофилов, так и ответа антител при введении водных экстрактов *P. niruri*, что может указывать на его иммуностимулирующие свойства [48].

Влияние экстрактов Phyllanthus niruri на вирусы герпеса

Arboleda et al. сравнили эффективность различных видов экстрактов *P. niruri* на вирус простого герпеса 2 типа и вирус герпеса крупного рогатого скота 1 типа. Выяснилось, что наибольшим фактором снижения вирусной нагрузки обладал этилацетатный экстракт. В целом экстракты *P. niruri* проявляют цитотоксичность при концентрациях выше 250 мкг/мл [49].

ВЫВОДЫ

P. niruri обладает потенциалом воздействия на вирусы гепатита В и С, ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса простого герпеса. Необходимы дальнейшие исследования для определения правильной дозы активных соединений, которые будут ингибировать вирус, не нанося вреда хозяевам-клеткам. Существует множество активных соединений, присутствующих в разных частях растения, которые могут быть проверены на возможные противовирусные свойства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

(См. References)

Antiviral Activity of *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae)**Yu. A. Morozova^a, D. S. Dergachev^b, and M. A. Subotyalov^{c, d, *}**^a*Novosibirsk State Museum of Local History and Nature, Novosibirsk, Russia*^b*Medical Systems LLC, St. Petersburg, Russia*^c*Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia*^d*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia***e-mail: subotyalov@yandex.ru*

Abstract—This review provides an observation of the research data on the antiviral activity of the medicinal plant *Phyllanthus niruri* L. in *in vitro* and *in vivo* experiments. We focused on the papers revealing inhibition of virus replication in viruses causing chronic hepatitis B and C, and expressing activity against the human immunodeficiency (HIV) and herpes simplex viruses. The majority of the examined studies demonstrated antiviral effect of *Phyllanthus niruri*. The reviewed papers showed the antiviral (regarding the viruses causing hepatitis B and C, herpes, HIV-infection), hepatoprotective, anti-oxidant and immuno-stimulating effect of the studied plant both in animal experiments and clinical trials. Analysis of published data suggests that herbal extract of *Phyllanthus niruri* is a promising substance for development of antiviral therapeutic remedies.

Keywords: *Phyllanthus niruri*, antiviral effect, plant resources, hepatitis, herpes, HIV, biological activity

REFERENCES

1. *Elvin-Lewis M.* 2000. Should we be concerned about herbal remedies? — *Journal of Ethnopharmacology*. 75(2–3): 141–164.
[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00394-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00394-9)
2. *White C.P., Hirsch G., Patel S., Adams F., Peltekian K.M.* 2007. Complementary and alternative medicine use by patients chronically infected with hepatitis C virus. — *Canadian J Gastro*. 21(9): 589–595.
<https://doi.org/10.1155/2007/231636>
3. *Calixto J.B., Santos A., Cechinel Filho V., Yunes R.* 1998. A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. — *Med. Res. Reviews*. 18(4): 225–258.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1128\(199807\)18:4<225::AID-MED2>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1128(199807)18:4<225::AID-MED2>3.0.CO;2-X)
4. *Jassim S.A., Naji M.A.* 2003. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. — *J. Appl. Microbiol*. 95(3): 412–27.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02026.x>
5. *Qian-Cutrone J., Huang S., Trimble J., Li H., Lin P.F., Alam M., Klohr S.E., Kadow K.F.* 1996. Niruriside, a new HIV REV/RRE binding inhibitor from *Phyllanthus niruri*. — *J. Nat. Prod*. 9(2):196–9.
<https://doi.org/10.1021/np9600560>
6. *Vieira R.F.* 1999. Conservation of medicinal and aromatic plants in Brazil. In: *Perspectives on new crops and new uses: Proceedings of the Fourth National Symposium*. Alexandria, VA. P. 152–159.
<https://hort.purdue.edu/newcrop/proceedings1999/v4-152.html>
7. *Wiart C.* 2006. *Ethnopharmacology of medicinal plants: Asia and the Pacific*. Totowa, NJ. 228 p.
8. *Wiart C.* 2006. *Medicinal plants of the Asia-Pacific: Drugs for the future?* Toh Tuck Link, Singapore. 756 p.
https://kupdf.net/download/medicinal-plants-of-the-asia-pacific-drugs-for-the-future-c-wiart-world-2006-bbs_5af7f4e0e2b6f5457cd1d109_pdf
9. *Webster G.L.* 1957. A monographic study of the west Indian species of *Phyllanthus*. — *Journal of the Arnold Arboretum*. 38: 51–80, 170–178, 295–373.
<https://doi.org/10.5962/bhl.part.9098>
10. *Kapoor L.D.* 2001. *Handbook of Ayurvedic Medicine*. CRC Press LLC. 424 p.
11. *Patel J.R., Tripathi P., Sharma V., Chauhan N.S., Dixit V.K.* 2011. *Phyllanthus amarus*: Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology. — *J. Ethnopharm*. 138(2): 286–313.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.09.040>

12. *Mitra R.L., Jain S.K.* 1985. Concept of *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae) in Indian floras. — Bull. Bot. Surv. India. 27(1–4): 161–176.
<http://www.nelumbo-bsi.org/index.php/nlmba/article/view/74770/58190>
13. *Martins L.R., Pereira-Filho E.R., Cass Q.B.* 2011. Chromatographic profiles of *Phyllanthus* aqueous extracts samples: a proposition of classification using chemometric models. — Anal. Bioanal. Chem. 400(2): 469–481.
<https://doi.org/10.1007/s00216-011-4749-1>
14. *Srirama R., Senthilkumar U., Sreejayan N., Ravikanth G., Gurumurthy B. R., Shivanna M.B., Sanjappa M., Ganeshiah K. N., Shaanker R.U.* 2010. Assessing species admixtures in raw drug trade of *Phyllanthus*, a hepato-protective plant using molecular tools. — Journal of Ethnopharmacology. 130(2): 208–215.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.042>
15. *Aita A.M., Matsuura H.N., Machado C.A., Ritter M.R.* 2009. Medicinal species sold as “quebra-pedras” in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. — Braz. Journ. of Pharm. 19(2A): 471–477.
<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000300022>
16. *Colombo R., Batista A., Teles H., Silva G., Bomfim G., Burgos R., Heimberg M.* 2009. Validated HPLC method for the standardization of *Phyllanthus niruri* (herb and commercial extracts) using corilagin as a phytochemical marker. — Biomed. Chromatography. 23(6): 573–580.
<https://doi.org/10.1002/bmc.1155>
17. *Hollingsworth P.M., Forrest L.L., Spouge J.L., Hajibabaei M., Ratnasingham S., van der Bank M., Little D.P. et al.* 2009. A DNA barcode for land plants. — PNAS. 106(31): 12794–12797.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0905845106>
18. *Panova A.S., Subotyalov M.A.* 2016. The main stages of formation and development of phylogenetic taxonomy. — Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 6: 61–68.
<https://doi.org/10.15293/2226-3365.1606.05>
19. *Lee S.K., Li P.T., Lau D.T., Yung P.P., Kong R.Y., Fong, W.F.* 2006. Phylogeny of medicinal *Phyllanthus* species in China based on nuclear ITS and chloroplast atpB-rbcL sequences and multiplex PCR detection assay analysis. — Planta Med. 72: 721–726.
<https://doi.org/10.1055/s-2006-931580>
20. *Subotyalov M.A.* 2014. Traditsionnaya ayurvedicheskaya meditsina: istochniki, istoriya i mesto v sovremennom zdravookhranении: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk.[Traditional ayurvedic medicine: sources, history and place in healthcare: Abstr. ... Diss. Doct. (Medicine) Sci.] M. 50 p.
21. *Unander D.W., Bryan H.H., Lance C.J., McMillan R.T.* 1993. Cultivation of *Phyllanthus amarus* and evaluation of variables potentially affecting yield and the inhibition of viral-DNA polymerase. — Economic Botany. 47(1): 79–88.
<https://doi.org/10.1007/BF02862208>
22. *Barros M.E., Schor N., Boim M.A.* 2003. Effects of an aqueous extract from *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization *in vitro*. — Urol. Res. 30: 374–379.
<https://doi.org/10.1007/s00240-002-0285-y>
23. *Cartaxo S.L., Souza M.M.D., Albuquerque U.P.* 2010. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. — Journal of Ethnopharmacology. 131(2): 326–342.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.003>
24. *Venkateswaran P.S., Millman I., Blumberg B.S.* 1987. Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: *in vitro* and *in vivo* studies. — PNAS. 84(1): 274–278.
<https://doi.org/10.1073/pnas.84.1.274>
25. *Thyagarajan S.P., Thiruneelakantan K., Subramanian S., Sundaravelu T.* 1982. *In vitro* inactivation of HBsAg by *Eclipta alba* Hassk and *Phyllanthus niruri* Linn. — Indian J. Med. Res. 76: 124–130.
26. *Asare G., Addo P., Bugyei K., Gyan B., Adjei S., Otu-Nyarko L., Wiredu E., Nyarko A.* 2011. Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *Phyllanthus niruri*. — Interdiscip. Toxicol. 4(4): 206–210.
<https://doi.org/10.2478/v10102-011-0031-9>
27. *Hudson J.B.* 1990. Antiviral compounds from plants. Boca Raton, FL. 1-179.
28. *Wang M., Cheng H., Li Y., Meng L., Zhao G.* 1995 Herbs of the genus *Phyllanthus* in the treatment of chronic hepatitis B: observations with three preparations from different geographic sites. — J. Lab. Clin. Med. 126: 350–352.
29. *Huang RL, Huang YL, Ou JC, Chen CC, Hsu FL, Chang CM.* 2003. Screening of 25 compounds isolated from *Phyllanthus* species for anti-human hepatitis B virus *in vitro*. — Phytother. Res. 17: 449–453.
<https://doi.org/10.1002/ptr.1167>
30. *Wei W., Li X., Wang K., Zheng Z., Zhou M.* 2012. Lignans with Anti-Hepatitis B Virus Activities from *Phyllanthus niruri* L. — Phytother. Res. 26: 964–968.
<https://doi.org/10.1002/ptr.3663>
31. *Shin M.S., Kang E.H., Lee Y.I.* 2005. A flavonoid from medicinal plants blocks hepatitis B virus-e antigen secretion in HBV-infected hepatocytes. — Antiviral Res. 67(3): 163–168.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.06.005>

32. Li Y., Li X., Wang J.-K., Kuang Y., Qi M.-X. 2017. Anti-hepatitis B viral activity of *Phyllanthus niruri* L. (Phyllanthaceae) in HepG2/C3A and SK-HEP-1 cells. – Trop. J. Pharm. Res. 16(8): 1873 – 1879. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v16i8.17>.
33. Baiguera C., Boschetti A., Raffetti E. 2018. *Phyllanthus niruri* versus Placebo for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Trial. – Complement Med. Res. 25:376–382. <https://doi.org/10.1159/000484927>.
34. Gittings K. 2014. *Phyllanthus* for chronic hepatitis B virus infection. – Pharmacy Today. 1: 36. [https://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991\(15\)31019-7/pdf](https://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991(15)31019-7/pdf)
35. Russo M.W., Fried M.W. 2003. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. – Gastroenterology. 124(6): 1711–1719. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00394-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00394-9).
36. Eshera N., Fu S., Hou A., Johannessen L., Kifle R., King N., Lee E., Ma K., Nadmichettu G., Peters A., Polley G., Ramiro S., Wang C., Zhang M. 2012. Suppression of the hepatitis C viral load by *Phyllanthus niruri* extracts. Thesis submitted to the Faculty of the Gemstone Program at the University of Maryland. College Park. 161 p.
37. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D., Bjelakovic M., Nagorni A., Gluud C. 2011. Antioxidant supplements for liver diseases. – Cochrane Database of Systematic Reviews, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007749>.
38. Sarkar M., Sil P. 2007. Hepatocytes are protected by herb *Phyllanthus niruri* protein isolate against thioacetamide toxicity. – Pathophysiology. 14(2): 113– 120. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2007.08.001>
39. Venkateswaran P.S., Millman I., & Blumberg B.S. 1987. Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: *in vitro* and *in vivo* studies. – Proceedings of the National Academy of Sciences. 84(1): 274–278. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.1.274>
40. Baiguera C., Boschetti A., Raffetti E. 2018. *Phyllanthus niruri* versus Placebo for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Trial. – Complement Med Res. 25:376–382. <https://doi.org/10.1159/000484927>.
41. Cunningham A.L., Donaghy H., Harman A.N., Kim M., Turville S.G. 2010. Manipulation of dendritic cell function by viruses. – Curr. Opin. Microbiol. 13: 524–529. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.06.002>.
42. Furtado M.R., Callaway D.S., Phair J.P., Kunstman K.J., Stanton J.L., Macken C.A. 1999. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. – N. Engl. J. Med. 340(21):1614–22. <https://doi.org/10.1056/NEJM199905273402102>.
43. Wong J.K., Hezareh M., Gunthard H.F., Havlir D.V., Ignacio C.C., Spina C.A. 1997. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. – Science. 278(5341):1291–1295. <https://doi.org/10.1126/science.278.5341.1291>
44. Ogata T., Higuchi H., Mochida S., Matsumoto H., Kato A., Endo T., Kaji H. 1992. HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. – Aids Res. and Human Retroviruses. 8(11): 1937–1944. <https://doi.org/10.1089/aid.1992.8.1937>.
45. Chevallier A. 1996. The Encyclopedia of Medicinal Plants: A Practical Reference Guide to over 550 Key Herbs and Their Medicinal Uses. University of Michigan, Michigan 336 p.
46. Gosser Y., Hermann T., Majumdar A., Hu W., Frederick R., Jiang F., Patel, D.J. 2001. Peptide-triggered conformational switch in HIV-1 RRE RNA complexes. – Nature Structural Biology. 8: 146–150. <https://doi.org/10.1038/84138>.
47. Naik A.D., Juvekar A.R. 2003 Effects of alkaloidal extract of *Phyllanthus niruri* on HIV replication. – Indian J. Med. Sci. 57: 387–393.
48. Muthulakshmi M.; Subramani P. A., Michael R.D. 2016. Immunostimulatory effect of the aqueous leaf extract of *Phyllanthus niruri* on the specific and nonspecific immune responses of *Oreochromis mossambicus* Peters. – IJVR. 17: 200–202.
49. Arboleda D., Cañas A., López A., Forero J. 2007. Evaluación de la actividad antiviral in vitro de cuatro extractos de las especies *Caryodendron orinocense* y *Phyllanthus niruri* de la familia *Euphorbiaceae* contra los virus Herpes bovino tipo 1 y Herpes simplex tipo 2. – Revista de la facultad de química farmacéutica. 14(1): 55–60.