

Биологические ресурсы

УДК 577.13+615.322+604+616.24-002.5+578.7+578.831.31

DOI 10.31242/2618-9712-2021-26-3-120-135

Биопрепарат из природного северного биосырья и возможности его использования при профилактике, лечении и на этапе ремиссии после перенесенных бактериальных и вирусных инфекций, включая COVID-19

Б.М. Кершенгольц^{1,*}, М.М. Шашурин^{1,2}, С.С. Слепцова², М.К. Винокурова³, О.Н. Колосова¹

¹Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, Якутск, Россия

²Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета
им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

³Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск, Россия

*kerschen@mail.ru

Аннотация. В рамках проспективного исследования изучено и обосновано применение природного биопрепарата «Бетукладин» в качестве дополнительного средства в комплексной терапии: хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом (ХВГ В+Д), деструктивного туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (ДТЛ МШЛУ), а также в целях профилактики и реабилитации больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме. Экспериментальные выборки составили 14, 23, 165 и 196 человек соответственно; контрольные – 217 человек. Бетукладин – капсулированный ультрадисперсный порошок, содержащий комплекс лишайниковых β-олигосахаридов с фармаконами, образующийся при совместной механохимической активации слоевищ лишайников рода *Cladonia* и бетулина из коры березы, обладает противовирусной, иммуномодуляторной, антикоагуляционной, антибактериальной, гепатопротекторной, антигипоксантной, гиполипидемической, детоксикационной активностью. Комплекс лишайниковых биоактивных веществ и бетулин ранее прошли стадии токсикологических, доклинических и, при ряде патологий, клинических испытаний как биоактивные добавки (БАД) «Ягель-Детокс» и «Бетулин». Применение биопрепарата повысило эффективность комплексного лечения больных ХВГ В+Д: отмечены статистически значимые повышение уровня общего белка и альбумина, снижение цитолиза гепатоцитов, нормализация уровней лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина, улучшение общего самочувствия, качества сна, трудоспособности. Клинические испытания «Бетукладина» во фтизиатрии показали его высокую эффективность в лечении ДТЛ МШЛУ: отмечено уменьшение выраженности симптомов интоксикации у 100 % пациентов; прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, клиническое излечение туберкулеза – у 87–78 % (контроль – 60 и 40 % соответственно). Печеночные биохимические показатели улучшились на 12–32 % (в контроле – ухудшились на 10–30 %). При профилактике COVID-19 заболеваемость среди принимавших «Бетукладин» составила 3,0, в группе сравнения – 13,1 %. На этапе реабилитации больных, перенесших COVID-19 с пневмонией в тяжелой форме, у всех принимающих биопрепарат отмечена быстрая регрессия остаточных явлений, включая быструю утомляемость, депрессии и т. д., восстановление работоспособности (в группе сравнения ремиссия затягивалась на 1–3 месяца и проходила тяжело).

Ключевые слова: природные биопрепараты, лишайники, бетулин, туберкулез, гепатит, COVID-19.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ИБПК СО РАН на 2017–2020 гг. «Разработка биопрепаратов из тканей растений и животных Якутии на основе изучения особенностей их биохимического состава и механизмов адаптации к условиям Севера (АААА-А17-117020110055-3).

Введение

Богатство Северо-Востока России, региона с самым экстремальным климатом обитаемой части планеты Земля, – это далеко не только ископаемое минеральное и углеводородное сырье. Не менее значимым в XXI в. становится экологически чистое, возобновляемое биологическое сырье. Организмы арктических и субарктических аборигенных видов и экоформ растений, животных, микроорганизмов выработали механизмы, позволяющие им адаптироваться к этим суровым условиям и не только выживать, а прогрессивно эволюционировать в этой среде, в том числе благодаря повышению в 1,8–2,5 раза содержания и изоструктурного разнообразия биоактивных веществ (БАВ) регуляторного и защитного действия: адаптогенного, иммуномодуляторного, противовирусного, антибактериального, радиопротекторного, детоксикационного и др. [1].

Результаты исследований особенностей биохимического состава и активности БАВ, выделяемых из тканей арктических и субарктических экоформ растений и аборигенных видов животных, позволили еще в 80–90-е годы XX века создать ряд биопрепаратов из северного природного, экологически чистого и воспроизводимого биосырья, в том числе – эффективных в отношении профилактики и коррекции метаболических нарушений при социально значимых хронических неинфекционных заболеваниях, купировании «синдрома усталости», адаптогенного, иммуномодуляторного и хронобиологического действия, а также при инфекционных заболеваниях [2, 3]. В этой связи особого внимания заслуживает биопрепарат «Бетукладин» – капсулированный ультрадисперсный порошок, содержащий супрамолекулярный комплекс лишайниковых β -олигосахаридов и фармаконов (бетулин из коры березы; вторичные лишайниковые вещества антибактериального и антиоксидантного действия), образующийся при совместной механохимической активации слоевищ лишайников рода *Cladonia* и бетулина из коры березы [4]. Благодаря комплексности состава, данный биопрепарат обладает противовирусной, иммуномодуляторной, антикоагуляционной (антитромбиновой), антибактериальной, гепатопротекторной, антигипоксантной, гипополипидемической, детоксикационной активностью [5–8]. Его противовирусная активность установлена в мировой практике в отношении РНК-вирусов: гриппа птиц, гриппа типа А, герпеса простого, гепатита С, ВИЧ-1 и других возбудителей вирусных ин-

фекций: препятствует полноценной репродукции вируса в клетках-мишенях [7, 8]. Известно, что совместное применение бетулина и ацикловира синергетически усиливает противовирусный эффект обоих веществ [7, 8]. Преимуществом бетулина является также то, что многие иммуномодуляторы не могут широко применяться в клинической практике из-за токсичности и нежелательных эффектов. Бетулин не токсичен и не имеет побочных действий, его минимально летальная доза (LD_{16}) составляет 6,5 г/кг, среднелетальная (LD_{50}) – 9 г/кг, поэтому согласно Международной токсикологической классификации его можно отнести к IV классу малотоксичных веществ. Бетулин способен снижать гиперактивность системы интерферона, способствовать сохранению способности лейкоцитов, продуцировать интерферон. Иммуномодулирующее действие бетулина связано с тем, что он нормализует действие цитокиновой системы, активизирует фагоцитоз и деятельность макрофагов. Местная противовоспалительная активность бетулина сопоставима по выраженности и интенсивности с действием классического противовоспалительного стероида дексаметазона, что объясняется структурной схожестью бетулина и стероидных гормонов. Бетулин и бетулиновая кислота проявляют широкий спектр антимикробной активности: в исследованиях *in vitro* в отношении *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* отмечено ярко выраженное подавление роста колоний золотистого стафилококка при концентрации бетулина 80 мг/мл, а при концентрации 90 мг/мл – проявляется бактерицидное действие в отношении *Staphylococcus epidermidis*.

Вторая группа активных веществ, выделяемых из лишайников (ягеля), – это лишайниковые вещества антибактериального действия, а также образующиеся при механохимической активации слоевищ лишайников – β -олигосахариды, которые обладают: детоксикационной активностью (очистка внутренних сред организма (кровь, лимфа, межклеточные жидкости) от различного рода токсинов), хорошим антикоагуляционным (показано в Гематологическом центре РАМН) и иммуномодулирующим (ингибирующим аутоиммунные процессы; показано в клиниках японской фармацевтической фирмы «IskraIndustryLTD») действием, увеличивают биоусвояемость бетулина [5, 6].

Поскольку оба биоактивных комплекса, образующих при совместной механохимической ак-

тивации данный биопрепарат (БАД «Ягель» и «Бетулин»), ранее прошли стадии токсикологических, доклинических и при ряде патологий клинических испытаний, обе БАД и опытно-экспериментальный биоцех ИБПК СО РАН имеют разрешительную документацию Роспотребнадзора (ЕВРАЗЭС) [9, 10], то уже в 2019 г. были проведены испытания «Бетукладина» в целях повышения эффективности лечения в комплексной терапии наиболее тяжелой формы вирусных гепатитов – хронического вирусного гепатита «В» с дельта-агентом.

ХВГ В+Д – быстро прогрессирующее заболевание печени, приводящее в течение нескольких лет к компенсированному или декомпенсированному циррозу [11, 12]. Республика Саха (Якутия) является неблагоприятной территорией по заболеваемости гемоконтактными гепатитами, частота обнаружения антител к которому в разных районах Якутии колеблется от 17,2 до 31,7 % у больных гепатитом «В» [13]. В настоящий момент не существует стандартов терапии гепатита D, в текущих руководствах рекомендуется прием пегилированных интерферонов-альфа в течение как минимум 48 недель [10]. В среднем уровень устойчивого вирусологического ответа низкий, однако это лечение является независимым фактором, ассоциированным с меньшей вероятностью прогрессирования заболевания [14, 15].

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется высокой частотой множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к антибактериальным препаратам, и повышение эффективности химиотерапии при данных формах туберкулеза является приоритетным направлением фтизиатрии во всем мире [16]. С целью снижения проявления побочных эффектов и улучшения переносимости антибактериальных препаратов (АБП) в комплексном лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ используются препараты для сопутствующей и патогенетической терапии: иммуностимулирующие, дезинтоксикационные, десенсибилизирующие, антигистаминные, противосудорожные, противорвотные, пробиотические, витаминные, седативные, нейролептические, антиксиолитические, антацидные, а также антиоксиданты, антигипоксанты, гепатопротекторы, бронходилататоры, антидепрессанты и др. Это создает чрезмерную медикаментозную нагрузку на организм пациента, повышает риск развития побочных реакций. Мно-

гие исследователи убеждены, что только природный путь воздействия на организм позволит снизить побочные действия синтезированных (химических) лекарственных средств [17].

Известны разнообразные средства на основе растительных экстрактов, применяемые в комплексном лечении туберкулеза, но большинство из них, оказывая положительное действие на организм человека, не обладают доказанным антимикобактериальным действием в отношении возбудителя туберкулеза. В связи с этим интерес вызывают работы по применению лишайника рода *Cladonia* как перспективного биологически активного сырья [18]. В официальной и народной медицине лишайники активно использовали как противотуберкулезное и общеукрепляющее средство, применяли для лечения туберкулеза легких, коклюша, бронхита и других бронхолегочных заболеваний. В работе Г.В. Филипповой с соавторами [19] показано, что выраженным антибактериальным действием *in vitro* в отношении чувствительных и устойчивых к АБП штаммам МБТ и условно-патогенных микроорганизмов обладает экстракт, получаемый с использованием биотехнологии предэкстракционной механохимической активации слоевищ лишайников. Установлена высокая эффективность БАД «Ягель-Детокс» [9] в качестве дополнительного средства при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ: в период интенсивной фазы болезни в 1,7 раза быстрее достигается прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада, отмечается также снижение побочного токсического действия антибактериальных препаратов [20, 21].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено противотуберкулезное действие бетулина. Экспериментальное испытание на модели экссудативно-некротического туберкулеза мышей показало положительное влияние бетулина на процессы заживления и восстановления структурно-функциональных особенностей легких и других паренхиматозных органов при длительном применении на фоне специфической антибактериальной терапии [22]. В сочетании с противотуберкулезными препаратами бетулин позволял получить более выраженное сокращение площади воспалительного процесса по сравнению с традиционным лечением, оказывал иммуностимулирующее действие [22]. Более того, у животных, получавших этот препарат, наблюдалось более полное восстановление структуры легких, печени и селезенки в сравнении с контрольной группой. В ре-

Основные механизмы патогенеза COVID-19 и свойства данного биопрепарата, позволяющие купировать соответствующий патогенетический механизм

Table 1

The main mechanisms of the pathogenesis of COVID-19 and the properties of the biological product, which make it possible to arrest the corresponding pathogenetic mechanism

Механизмы патогенеза COVID-19 Mechanisms of the pathogenesis of COVID-19	Свойства исследуемого биопрепарата Properties of the investigated biological product
Вирусные поражения клеток-мишеней Target cell viral lesions	Высокая противовирусная активность за счет бетулина High antiviral activity due to butulin
Вторичные бактериальные пневмонии Secondary bacterial pneumonia	Высокая антибактериальная активность за счет вторичных лишайниковых метаболитов High antibacterial activity due to secondary lichen metabolites
Иммунодепрессии и формирование аутоиммунных процессов (цитокиновый шторм: фибролиз легочной и других тканей) Immunosuppression and the formation of autoimmune processes (cytokine storm: fibrolysis of the lung and other tissues)	Мягкая иммуномодуляторная активность с ингибированием аутоиммунных процессов за счет бетулина и вторичных лишайниковых веществ (показана в медицинском центре японской фирмы «IskraIndustryLtd») Mild immunomodulatory activity with inhibition of autoimmune processes due to butulin and secondary lichen substances (shown in the medical center of the Japanese company «IskraIndustryLtd»)
Массированное образование микротромбов Massive formation of microthrombi	Мягкая антитромбиновая активность некоторых лишайниковых веществ (установлена в Гематологическом центре РАМН, г. Москва) Mild antithrombin activity of some lichen substances (established at the Hematological Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow)
Образование повышенных концентраций свободных радикалов и перекисей при нарушении транспорта кислорода гемоглобином Formation of increased concentration of free radicals and peroxides in violation of oxygen transport by hemoglobin	Выраженная антиоксидантная активность за счет активных веществ лишайникового происхождения и бетулина Intense antioxidant activity due to active substances of lichen origin and butulin
Интоксикация недоокисленными продуктами клеточного метаболизма, вирусных частиц и молочной кислотой Intoxication with under-oxidized products of cellular metabolism, viral particles and lactic acid	Детоксикация крови, лимфы, межклеточных жидкостей лишайниковыми β -олигосахаридами, а также повышение биоусвояемости бетулина за счет образования супрамолекулярных комплексов между ним и лишайниковыми β -олигосахаридами Detoxification of blood, lymph, intercellular fluids with lichen β -oligosaccharides, as well as an increase in the bioavailability of butulin due to the formation of supramolecular complexes between it and lichen β -oligosaccharides

зультате проведенной клинической апробации биоактивного продукта «Тубелон», полученного на основе сухого экстракта бересты, при комбинированной химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких было показано, что «Тубелон» оказывает положительное действие в отношении клинических проявлений заболевания, включая дезинтоксикационный, противовоспалительный и иммуностимулирующий эффект (цитир. по [22]). Комбинированная

химиотерапия в сочетании с препаратом «Тубелон» почти в 2 раза повышает эффективность лечения по показателю прекращения бактериовыделения, рассасывания воспалительных изменений и закрытия каверн в легких.

Однако до настоящего времени применение комплекса биопрепаратов, полученных путем одновременной механохимической активации слоевищ лишайников и бетулина, обладающих одновременно антимикробными и антиокси-

ческими свойствами при массивной химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, не проводилось, в то время как известно, что повышение эффективности лечения больных возможно лишь при адекватной и своевременной коррекции нарушений в обмене веществ, иммунной реактивности организма, антитоксической функции печени, антиоксидантной защиты и повышении биоактивности и биодоступности противотуберкулезных препаратов.

По мере того, как мировой вирусологией выясняются основные механизмы патогенеза COVID-19 [23–25] (табл. 1), становится понятно, что «Бетукладин» может оказать хороший комплексный дополнительный эффект при профилактике, лечении и при реабилитации больных, перенесших COVID-19, по всем основным аспектам патогенеза, причем без побочных негативных эффектов.

Материал и методы

БАД «Бетукладин» представляет собой капсулированный ультрадисперсный порошок, полученный при совместной механохимической активации слоевищ лишайника рода *Cladonia* и бетулина, выделенного из коры березы. Одна капсула содержит 100 мг; основные активные вещества, мас. %: лишайниковые β-олигосахариды – 0,5, бетулин – 20, ароматические кислоты флавоноид-

ного типа антибактериального и антиоксидантного действия – 0,57; витамин В₁₂ – 70 нг/г, фолиевая кислота – 1,2 мкг/г.

В 2018–2019 гг. на базе инфекционной больницы МЗ РС (Я) были проведены испытания «Бетукладина» при лечении больных ХВГ В+Д. В 2019–2020 гг. на базе НПЦ «Фтизиатрия» проведены клинические испытания данного биопрепарата в комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. В августе–сентябре 2020 г. на базе Якутской республиканской клинической больницы была проведена первая серия его предварительных клинических испытаний в условиях пандемии COVID-19; в ноябре–декабре 2020 г. и в январе 2021 г., на основании согласия Министерства здравоохранения РС (Я), – вторая серия клинических испытаний с участием больных в амбулаторных условиях. Объемы экспериментальных и контрольных выборок представлены в табл. 2.

Дизайн всех клинических исследований был проспективным. Исследование проводилось с соблюдением этических норм, полученного информированного письменного добровольного согласия обследуемых на участие в исследованиях в полном соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2013). Для выделе-

Таблица 2

Объем исследованного материала

Table 2

The volume of the examined material

Заболевание, состояние Disease, condition	Экспериментальная группа Experimental group				Контрольная группа Control group			
	Возрастной диапазон, лет Age range, years	Всего Total	♀	♂	Средний возраст Average age	Всего Total	♀	♂
Гепатит «В» с дельта-агентом Hepatitis B with delta agent	28–42	14	2	12	45	30	11	19
Туберкулез Tuberculosis	38–65	23	–		> 40	14	–	
Профилактика COVID-19, медики Prevention of COVID-19, doctors	25–52	33	18	15		40		
Профилактика COVID-19, родственники Prevention of COVID-19, kinsfolk	20–65	132	66	66		54		
Реабилитация после COVID-19 Rehabilitation after COVID-19	25–52	196	89	107		78		

ния DNA-HBV, RNA HCV и HDV применялся метод ПЦР-диагностики (полимеразная цепная реакция).

Для этиологической верификации гепатитов использовали серологические и вирусологические методы исследования, в частности иммуноферментный анализ (ИФА) с применением отечественных тест-систем ЗАО «Биосервис» (Москва), ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород), «Вектогеп D – антители-стрип» и зарубежных диагностикумов «Hoffmann La Roche», «Орженикс» и «Лабсистемс». Оценка эффективности биопрепарата проведена путем динамического контроля основных клинико-лабораторных параметров (табл. 3). Статистическая обработка полученных результатов проводилась путем сравнения гематологических и объективных показателей до, в течение и в конце исследования через 1 год после начала приема БАД «Бетукладин» с использованием критерия хи-квадрат, при помощи онлайн-калькулятора *medstatistic.com*. Пациенты контрольной группы получали стандартное лечение, основной группы – наряду с этим принимали исследуемый природный биопрепарат (см. табл. 3). Пациенты наблюдаемых групп были сопоставимы по возрастно-половому и социальному составу (см. табл. 2). Подробная методика приведена в работе [26]. Контроль анализов крови проводили перед началом клинических испытаний, через 1 и 3 месяца после первого курса приема препарата и через 3 месяца после второго курса, ПЦР – до и после исследования. Также учитывались субъективные данные: общее самочувствие, улучшение/ухудшение качества сна и засыпания, аппетит, слабость и утомляемость.

При исследовании влияния биопрепарата «Бетукладин» на эффективность лечения туберкулеза биопрепарат вводили в комплексное лечение с целью снижения побочных реакций через 1 месяц химиотерапии. Пациенты экспериментальной группы получали препарат по схеме (см. табл. 3), контрольной группы – плацебо. Пациенты основной и контрольной групп сопоставимы по возрастно-половому и социальному составу.

В исследовании профилактического действия исследуемого природного биопрепарата в отношении COVID-19 участвовало в августе–сентябре 2020 г. в составе основной группы 33 медицинских работника, работающих в красной зоне, в ноябре 2020 – январе 2021 г. – 132 человека,

проживающих вместе с больными COVID-19, проходившими лечение в амбулаторных условиях. В исследовании эффективности приема данного биопрепарата на этапе реабилитации больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме с поражением легких (характерные изменения по типу «матовых стекол» по степени поражения по данным компьютерной томографии (КТ) от 20 до 90 %), участвовало с августа по декабрь 2020 г. 196 человек. Все три группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам (см. табл. 2). Дозировка препарата представлена в табл. 3.

Результаты и обсуждение

1. Гепатит «В» с дельта-агентом.

Для поддержания нормального функционирования печени применяются гепатопротекторы растительного происхождения, а также на основе аминокислот [27]. В связи с этим к числу ценных источников биоактивных веществ относится бетулин, выделяемый из коры березы, а также комплекс биоактивных веществ, выделяемых из лишайников рода *Cladonia* [28].

Прием исследуемого биопрепарата позволил снизить гипопропротеинемию больных основной группы как по уровню общего белка, так и альбумина до 78,6 %, тогда как в контрольной группе – всего у 20 % (табл. 4). Остальные исследуемые показатели также показали тенденцию к более выраженному улучшению состояния в основной группе пациентов по сравнению с контрольной. Уменьшение синдрома цитолиза в виде снижения уровня АЛТ и АСТ наблюдается у 71,4 % пациентов, что значительно выше, чем в контрольной группе (40 %); отмечено также увеличение показателя уровня гемоглобина у 64,3 % больных, в контрольной группе – всего у 30 %. В основной группе у 7 из 14 пациентов до начала приема биопрепарата наблюдалась лейкопения, а прием биопрепарата позволил увеличить долю больных с нормальным содержанием лейкоцитов до 71,4 % (в контрольной группе через 7 месяцев эксперимента она составила 40 %).

После второго курса приема биопрепарата у большинства пациентов основной группы (71,4 %, 10 человек) отмечается улучшение общего самочувствия, увеличение работоспособности и улучшение качества сна по сравнению с контрольной группой, не достигавшее уровня статистически значимого (56,7 %; см. табл. 4), но в данном случае следует отметить однонаправленность положительной тенденции по всем исследуемым па-

Анализируемые показатели и дозировка биопрепарата для исследуемых заболеваний

Table 3

Analyzed indicators and dosage of the biological product for the studied diseases

Заболевание, состояние Disease, condition	Анализируемые показатели Analyzed indicators	Дозировка «Бетукладина» Betukladin dosage
Гепатит «В» с дельта-агентом Hepatitis B with delta-agent	Общий анализ крови: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, СОЭ; биохимический анализ: общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, АЛТ, АСТ, общий и связанный билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза; коагулограмма: протромбиновое время, МНО; ПЦР: качественное и количественное исследование ДНК-HBV и РНК-HDV Complete blood count: the level of hemoglobin, leukocytes, platelets, hematocrit, ESR; biochemical analysis: total protein, albumin, urea, creatinine, ALT, AST, total and bound bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase; coagulogram: prothrombin time, INR; PCR: qualitative and quantitative study of DNA-HBV and RNA-HDV	2 капсулы 2 раза в день через 1–1,5 часа после еды, курс 2 месяца 2 capsules 2 times a day 1–1.5 hours after meals, course 2 months
Туберкулез Tuberculosis	Симптомы интоксикации, бактериовыделение, закрытия полостей распада, исчезновение/улучшение картины гнойных дренажных эндобронхитов. Стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов. Для оценки иммунного статуса – показатели клеточного и гуморального иммунитета Symptoms of intoxication, bacterial excretion, closure of decay cavities, disappearance / improvement of the picture of purulent drainage endobronchitis. Standard clinical, laboratory and instrumental research methods. Indicators of antioxidant protection and lipid peroxidation. To assess the immune status – indicators of cellular and humoral immunity	По массе тела: до 60 кг – по 2 капсулы; свыше 60 кг – по 3 капсулы в день, после еды курс 90 дней. Повторный курс – через 1 месяц By body weight: up to 60 kg – 2 capsules each, over 60 kg – 3 capsules per day, after meals course 90 days. Repeated course – after 1 month
Профилактика COVID-19, медики Prevention of COVID-19, doctors	Трехкратное обследование: ПЦР, определение титров IgM и IgG методом ИФА Triple examination: PCR, determination of IgM and IgG titers by Linked immunosorbent assay	1 капсула 2 раза в день во время еды, курс 30 дней 1 capsule 2 times a day with meals, course 30 days
Профилактика COVID-19, родственники Prevention of COVID-19, relatives		
Реабилитация после COVID-19 Rehabilitation after COVID-19	Трехкратное обследование: ПЦР, определение титров IgM и IgG методом ИФА Triple examination: PCR, determination of IgM and IgG titers by Linked immunosorbent assay	При поражении легких более 50 %: 2 капсулы утром + 1 капсула вечером. При поражении менее 50 %: по 1 капсуле 2 раза в день, во время еды, курс 30 дней With lung damage more than 50 %: 2 capsules in the morning + 1 capsule in the evening. If the lesion is less than 50 %: 1 capsule 2 times a day, with meals, the course is 30 days

Динамика изменения основных показателей в группах больных гепатитом «В» с дельта-агентом

Table 4

Dynamics of changes in the main indicators in groups of patients with hepatitis «B» with a delta-agent

Показатели Indicators	Основная группа Main group (n=14)		Контрольная группа Control group (n=30)		Критерий хи-квадрат Пирсона Criterion Pearson Chi-square	Уровень значимости Significance level Bridges df=1
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%		
Улучшение общего самочувствия, увеличение трудоспособности Improvement of general well-being, increase in working capacity	10	71,4	17	56,7	0,204	$\rho = 0,652$
Уровень трансаминаз (АСТ, до 45 ед./л) Transaminase level (AST, up to 45 U / L)	10	71,4	12	40,0	3,945	$\rho = 0,053$
Уровень трансаминаз (АЛТ до 32 ед./л) Transaminase level (ALT up to 32 U / L)	10	71,4	12	40,0	3,945	$\rho = 0,053$
Повышение уровня гемоглобина Increased hemoglobin levels	9	64,3	9	30,0	3,721	$\rho = 0,054$
Повышение уровня лейкоцитов на фоне исходной лейкопении An increase in the level of leukocytes against the background of the initial leukopenia	7 (10)	71,4	5 (12)	40,0	0,116	$\rho = 0,280$
Повышение уровня белковых фракций Increasing the level of protein fractions	11	78,6	6	20,0	13,812	$\rho < 0,001$

раметрам. Также у 79 % больных основной группы повысилась биосинтетическая активность печени, приведшая к увеличению уровня общего белка (в среднем от 74 до 80 г/л), в том числе альбумина (в среднем от 34 до 41 г/л; в контрольной группе – у 20 % больных, при том, что к концу 2-го месяца эти показатели снижались до 60 и 29 г/л соответственно). У больных основной группы показатели АЛТ и АСТ в крови снизились по сравнению с исходными данными (АЛТ – с 101,2 до 65,6 ед/л; АСТ – с 77,6 до 58,2 ед/л). В контрольной группе эти показатели в период наблюдений колебались с большой амплитудой, но в конечном итоге достоверно не изменялись (АЛТ – с 98,4 до 92,2 ед/л, АСТ – с 85,5 до 84,8 ед/л), превышая у большинства пациентов нормальные значения. Снижение общего и прямого билирубина отмечено у больных основной группы в то время, как у больных контрольной группы отмечено увеличение (табл. 5).

Отмечалась тенденция увеличения уровня альфа-фетопротеина (онкомаркера развития гепато-

целлюлярной карциномы) в обеих группах за время наблюдений: в экспериментальной – с 83,3 до 93,3 МЕ/л; в контрольной – 151,4 до 162,6 МЕ/л (при норме – до 10 МЕ/л), оставаясь в исследуемой группе в 1,7–1,8 раза ниже, чем в контрольной. Повышение до нормального уровня лейкоцитов отмечается в обеих группах в равной степени. Уровень лимфоцитов был в пределах нормы в обеих группах, снижаясь в контрольной группе с 1,58 до 1,32·10⁹/л и с 1,68 до 1,58·10⁹/л в основной группе. У пациентов основной группы отмечалось снижение уровня СОЭ с 14,2 до 10,2 мм/ч (норма до 10–15 мм/ч). В контрольной группе уровень СОЭ оставался выше нормы, колеблясь в диапазоне 20,6–17,6 мм/ч. На гипохолестеринемическое и сахароснижающее действие данного биопрепарата указывает снижение уровня холестерина в основной группе с 4,64 до 4,49 ммоль/л (в контрольной группе – увеличение с 4,7 до 5,0 ммоль/л). Содержание глюкозы в крови пациентов основной группы оставалось в диапазоне 4,4–4,6 ммоль/л (в конт-

**Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких
с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (через 18–24 мес.)**

Table 5

**Chemotherapy efficacy response for destructive pulmonary tuberculosis
with multidrug-resistant mycobacteria (after 18–24 months)**

Показатели Indicators	Основная группа Main group (n=23)		Контрольная группа Control group (n=15)	
	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%
Уменьшение частоты и выраженности симптомов интоксикации Reducing the frequency and severity of symptoms of intoxication	23	100,0	9	60,0
Прекращение бактериовыделения Cessation of bacterial excretion	20	87,0	6	40,0
Закрытия полостей распада Closure of decaucavities	19	82,6	6	40,0
Излечение/улучшение гнойных эндобронхитов Cure/improvement of purulent endobronchitis	11	84,6	5	62,5
Клиническое излечение туберкулеза Clinical cure for tuberculosis	18	78,3	6	40,0
Изменение печеночных биохимических показателей Changes in liver biochemical parameters				
АЛТ ALT	↓ на by 32 %		↑ на by 30 %	
АСТ AST	↓ на by 20 %		↑ на by 10 %	
Общий билирубин Total bilirubin	↓ на by 12 %		↑ на by 20 %	

рольной группе повышалось с 4,7 до 5,3 ммоль/л). У больных основной группы на 15 и 14 % увеличивались уровни гемоглобина и тромбоцитов соответственно (в контрольной группе эти показатели снижались на 4 и 13 % соответственно).

2. *Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.*

У всех больных методом посева и абсолютных концентраций определены МЛУ и ШЛУ МБТ и выявлены деструктивные изменения в легких. Контролируемая химиотерапия проводилась по IV и V режимам с учетом чувствительности к противотуберкулезным препаратам, в период интенсивной фазы по схеме «Бедаквилин», капреомицин/канамицин, фторхинолоны, пирозинамид, циклосерин/теризидон, протионамид/этионамид, аминосалициловая кислота, перхлорзон не менее 12 мес. (Приказ МЗ РФ №951 от 29.12.2014). У всех пациентов отмечаются умеренные и выраженные признаки туберкулезной

интоксикации и клинических проявлений (кашель, одышка, хрипы в легких, боли в груди), у большинства в клинической структуре преобладает фиброзно-кавернозный туберкулез, в обеих группах отмечено злоупотребление алкоголем, табакокурение и заболевания желудочно-кишечного тракта.

Биопрепарат вводили в комплексное лечение с целью снижения побочных реакций через 1 месяц химиотерапии. Результаты, представленные в табл. 5, свидетельствуют о высокой эффективности исследуемого комплексного биопрепарата в лечении туберкулеза легких с МЛУ и ШЛУ МБТ по основным клиническим показателям, а также в снижении побочного действия стандартной химиотерапии по отношению к печени, другим внутренним органам и системам.

Через 18–24 мес. химиотерапии в основной группе прекращение бактериовыделения методом посева достигнуто у 20 (87,0 %) пациентов,

закрытие полостей распада у 19 (82,6 %), из них 7 (36,8 %) оказан хирургический этап лечения. Клиническое излечение туберкулеза достигнуто у 18 больных основной группы (78,3 %). В контрольной группе прекращение бактериовыделения и закрытия полостей распада установлено у 6 (40,0 %) пациентов с клиническим излечением туберкулеза.

Через 3 мес. после окончания курса приема исследуемого биопрепарата у больных наблюдаемых групп выявлены существенные различия: в основной группе показатели АЛТ и АСТ в крови достоверно снизились по сравнению с исходными данными на 32 и 20 %; в контрольной группе – выросли на 30 и 10 %. При сравнении между группами отмечается снижение на 12 % общего билирубина у больных основной группы и повышение на 20 % в контрольной.

Таким образом, функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных туберкулезом по основным показателям биохимического исследования крови (уровень аминотрансфераз и билирубина), несмотря на массивную химиотерапию в течение длительного времени, при дополнительном приеме данного биопрепарата не имело признаков к ухудшению, отмечена несомненная положительная динамика по сравнению с контрольной группой. В целом, применение этого биопрепарата как средства с гепатопротекторным и ноотропным действием для снижения нежелательных побочных реакций в лечении туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ повышает эффективность комплексного лечения.

3. Профилактика и реабилитация после перенесенного в тяжелой форме COVID-19.

Первая серия клинических испытаний исследуемого природного биопрепарата была проведена в августе–сентябре 2020 года на базе Якутской Республиканской клинической больницы № 2, вторая серия – в ноябре 2020–январе 2021 г. на базе медицинских учреждений, задействованных в оказании стационарной и амбулаторной медицинской помощи при пандемии COVID-19. Предварительные результаты, полученные в целях профилактики COVID-19 и реабилитации больных, перенесших это заболевание в тяжелой форме, приведены в таблице 6.

Предварительные результаты испытаний свидетельствуют о высокой эффективности использования данного биопрепарата при профилактике и реабилитации больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме.

При профилактике COVID-19 в группах медицинских работников, находящихся в «красной зоне», и людей, проживающих вместе с больными COVID-19, заболеваемость среди принимавших его составила ~3,0 %, в группе сравнения (среди соблюдающих все меры предосторожности, но не принимавших данный биопрепарат) – 13,1 %.

Эффективность использования исследуемого биопрепарата при реабилитации больных, перенесших COVID-19, зависела от тяжести перенесенного заболевания, критерием которой была взята степень поражения легких по данным КТ. При степени поражения по КТ 20–30 %, период ремиссии составлял $7,5 \pm 2,5$ суток (в группе сравнения 18 ± 4 суток); при КТ 30–50 % – $10,5 \pm 3,5$ суток (в группе сравнения $26,5 \pm 8,5$ суток); при КТ 50–70 % – $15,5 \pm 5,5$ суток (в группе сравнения 45 ± 20 суток); при КТ 70–90 % – $21,5 \pm 6,5$ суток (в группе сравнения 70 ± 25 суток).

Таким образом, у всех принимающих данный биопрепарат в период ремиссии отмечена быстрая регрессия остаточных явлений, включая быструю утомляемость, депрессии и т. д., восстановление работоспособности (в группе не принимающих биопрепарат ремиссия затягивалась на 1–3 месяца и проходила тяжело). Отмечено также уменьшение тяжести астенического синдрома в 2–3 раза.

В рамках обсуждения полученных результатов, следует отметить, что в работе [29] было показано, что хорошо известный антикоагулянт гетерополисахарид гепарин обладает исключительной аффинностью связывания со спайковым белком (S-белком) SARS-CoV-2, который более прочно связывается с иммобилизованным гепарином ($K_D \approx 10^{-11} \text{M}$), чем S-белки SARS-CoV ($K_D \approx 10^{-7} \text{M}$) или MERS-CoV ($K_D \approx 10^{-9} \text{M}$). Исходя из этого, на противовирусную активность были проверены органические вещества, извлеченные из морских водорослей, — три варианта гепарина и два вида фукоиданов. Все пять соединений представляют собой длинные цепочки молекул углевода, известных как сульфатированные гетерополисахариды. В клеточных исследованиях экстракт из морских водорослей по антивирусному действию значительно превзошел ремдесивир — современный стандартный препарат от коронавируса. Поскольку лишайники являются симбиотическими ассоциациями грибов (микобионт) и микроскопических зеленых водорослей и/или цианобактерий и часть лишайниковых поли-/олигосахаридов являются сульфатирован-

**Эффективность приема исследуемого биопрепарата
в целях профилактики и реабилитации больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме**

Table 6

**Biological product efficacy for prevention and rehabilitation of patients
who have undergone severe COVID-19**

<i>Профилактика COVID-19 Prevention COVID-19</i>						
Группы Groups	Экспериментальная группа Experimental group			Группа сравнения Comparison group		
	<i>n</i> чел. people	Переболело COVID-19, чел. Got sick COVID-19, people		<i>n</i> чел. people	Переболело COVID-19, чел. Got sick COVID-19, people	
Медицинские работники в красной зоне Medical workers in the red zone	33	1		40	5	
Родственники, проживающие вместе с больными COVID-19, проходившими амбулаторное лечение, соблюдающие все меры предосторожности Relatives living with COVID-19 patients who received outpatient treatment, taking all precautions	132	4		59	8	
<i>Реабилитация больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме Rehabilitation of patients with severe COVID-19</i>						
Группы (степень поражения легких «матовое стекло» по КТ, %) Groups (the degree of lung damage «frosted glass» CT scan, %)	Основная группа Main group			Группа сравнения Comparison group		
	<i>n</i>	Период реабилитации, суток Rehabilitation period after illness, days	Тяжесть осложнений, баллы по 10-балльной шкале The severity of complications after illness, 10-point scale	<i>n</i>	Период реабилитации, суток rehabilitation period after illness, days	Тяжесть осложнений, баллы по 10-балльной шкале The severity of complications after illness, 10-point scale
20–30	68	5–10	2	25	14–22	6
30–50	75	7–14	3	27	18–35	7
50–70	38	10–21	5	17	25–65	10
70–90	15	15–28	5	9	45–95 и более 45–95 and more	10

ными гетерополисахаридами, то эта информация, вероятно, проливает свет на возможный механизм противовирусного и антикоагуляционного действия исследуемого биопрепарата в отношении вируса SARS-CoV-2.

Выводы

1. Применение комплексного природного биопрепарата повысило эффективность комплексного лечения больных вирусным гепатитом «В» с дельта-агентом, что выразилось в снижении в 1,8 раза синдромов цитолиза гепатоцитов (АЛТ,

АСТ), в увеличении в 1,8–2,1 раза уровня лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, и в 3,9 раза – уровня общего белка и альбумина, а также в улучшении в 1,3–1,4 раза общего самочувствия, качества сна и повышения трудоспособности.

2. Применение комплексного природного биопрепарата повысило эффективность комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью по основным клиническим показателям (уменьшение частоты и выраженности симптомов интоксикации в 1,7 раза; частоты бакте-

риовыделения – в 2,2 раза; увеличение частоты закрытия полостей распада – в 2,1 раза, частоты излечения/улучшения гнойных эндобронхитов – в 1,4 раза; клиническое излечение туберкулеза достигнуто у 78,3 % больных основной группы, против 40 % в контрольной группе), а также снизило побочное действие химиотерапии по отношению к печени, другим внутренним органам и системам на 30–62 %, по сравнению с данными контрольной группы.

3. Согласно предварительным результатам, использование комплексного природного биопрепарата при профилактике и реабилитации больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, показало его высокую эффективность, а именно на этапе профилактики позволило снизить заболеваемость с 13,1 % в группе сравнения до 3,0 %; в период реабилитации уменьшить ее срок в 2,4–3,21 раза, в зависимости от степени поражения легких по результатам КТ-исследования, а также снизить тяжесть ее протекания в 2–3 раза по таким показателям, как быстрая утомляемость, депрессии, восстановление работоспособности и др.

Литература

1. Кершенгольц Б.М., Аньшакова В.В., Филиппова Г.В., Кершенгольц Е.Б. Влияние температурно-влажностных метеорологических условий на качественный и количественный состав эфирных масел полыней Якутии // *Химия растительного сырья*. 2009. № 3. С. 89–94.
2. Кершенгольц Б.М., Журавская А.Н., Хлебный Е.С., Шейн А.А., Филиппова Г.В., Шашурин М.М., Аньшакова В.В. Биопрепараты из природного арктического биосырья в сохранении здоровья населения в условиях изменений климата // *Экология человека*. 2010. № 3. С. 8–15.
3. Кершенгольц Б.М., Ремизайло П.А., Шейн А.А. Природные биологически активные вещества из тканей растений и животных Якутии: особенности состава, новые технологии, достижения и перспективы использования в медицине // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2004. Приложение № 1. С. 25–29.
4. Шашурин М.М., Кершенгольц Б.М. Композиция на основе бетулина и слоевищ лишайников, обладающая антибактериальным, противовирусным и детоксикационным действием // Патент № 2710236 от 25.12.2019, приоритет от 07.03.2019.
5. Аньшакова В.В. Биотехнологическая механохимическая переработка лишайников рода *Cladonia*. М.: Академия естествознания, 2013. 115 с.
6. Кершенгольц Б.М. Лишайники: биотехнологии переработки, биопрепараты на их основе М.: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 100 с.
7. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2005. Т. 13. С. 1–30.
8. Переславцева А.В., Галайко Н.В. Бетулин как перспективный источник для получения противовирусных препаратов // *Вестник Пермского науч. центра*. 2013. № 3. С. 34–41.
9. Свидетельство о государственной регистрации Роспотребнадзором и в странах ЕВРАЗЭС БАД к пище «ЯГЕЛЬ ДЕТОКС» (порошок) № RU.77.99.11.003. E.014127.09.12 от 27.09.2012.
10. «Бетулин» (СГР RU.77.99.88.003.E.002099.05.18 и RU.77.99.88.003.E.006199.05.15)
11. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. и др. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. № 7(2). С. 52–58.
12. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.
13. Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н. и др. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в Республике Саха (Якутия) // *Журнал инфектологии*. 2019. № 11(4). С. 79–84.
14. Gilman C., Heller T., Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies // *World J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 25 (4567). P. 795.
15. Heidrich B., Yurdaydin C. et al. HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta // *Hepatology*. 2014. Vol. 60. P. 87–97
16. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом: проблемы и пути решения // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 6. С. 146–147.
17. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Иорданишвили А.К. Современный взгляд на биологически активные добавки к пище и их использование в лечебно-профилактических целях в клинической медицине // *Медицина. XXI век*. 2007. № 9. С. 86–94.
18. Еникеев А.Х., Еникеева Р.А. Экстракт *Cetraria islandica* (L.) Ach. сухой, таблетированная форма // Патент РФ № 2321419, 2008.
19. Филиппова Г.В., Павлов Н.Г., Шашурин М.М., Кершенгольц Б.М. Влияние биологически активных веществ из слоевищ северных лишайников, экстрагированных различными методами, на биологические свойства микобактерий туберкулеза // *Сибирский мед. журнал*. 2008. № 3. С. 99–103.
20. Винокурова М.К., Евдокимова Н., Павлов Н., Аньшакова В., Кершенгольц Б., Степанова А., Кубарев Е. «Ягель детокс» в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной

устойчивостью // Биофармацевтический журнал. 2018. Т. 10, № 4. С. 74–79.

21. Винокурова М.К., Евдокимова Н.Е., Павлов Н.Г., Кершенгольц Б.М., Аньшакова В.В. Способ применения «Ягель детокс» в качестве средства для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Патент РФ 2673555 от 28.11.2018, приоритет от 22.05.2017

22. Лигостаева Ю.В. Фармакогностическое исследование бересты и перспективы ее использования в медицине. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Новосибирск. 2015. 24 с.

23. Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 // BMJ. 2020. Vol. 371. doi:10.1136/bmj.m3862

24. Harrison A.G., Tao Lin, Penghua Wang. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis (англ.) // Trends in Immunology. 2020 (1 December). Vol. 41, No. 12. P. 1100–1115.

25. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные

методические рекомендации. Минздрав России. Министерство здравоохранения Российской Федерации (Версия 11 от 07.05.2021). М., 2021. 225 с.

26. Слепцова С.С., Стручкова Т.Ф., Колосова О.Н., Шашурин М.М., Заморщицкова О.М., Кершенгольц Б.М. Эффективность природного комплекса «Бетукладин» в комплексной терапии хронического вирусного гепатита «В» с дельта-агентом // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30521>

27. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy» // Schweiz Rundsch Med Prax. 1970. Vol. 59 (N1559). P. 60.

28. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Основные группы биологически активных соединений пищевых растений. М.: ФНКЭЦМДЛ Росздрава, 2007. С. 69–77.

29. Kwon P.S., Hanseul Oh, Seok-Joon Kwon, Weihua Jin, Fuming Zhang, Fraser K., Jung Joo Hong, Linhardt R.J., Dordick J.S. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro // Cell Discovery. 2020. Vol. 6. Article number: 50.

Поступила в редакцию 05.06.2021

Принята к публикации 14.07.2021

Об авторах

КЕРШЕНГОЛЬЦ Борис Моисеевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, 677980, Якутск, пр. Ленина, 41, Россия,

<https://orcid.org/0000-0001-8823-3981>, kerschen@mail.ru;

ШАШУРИН Михаил Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, 677980, Якутск, пр. Ленина, 41, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-6785-1948>, inwertaza@mail.ru;

СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 677000, Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>, sssleptsova@yandex.ru;

ВИНОКУРОВА Мария Константиновна, доктор медицинских наук, зам. директора, Научно-практический центр «Фтизиатрия», 677015, Якутск, ул. Петра Алексея, 93, Россия,

<https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>, mkvin61@mail.ru

КОЛОСОВА Ольга Николаевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт биологических проблем криолитозоны, СО РАН, 677980, Якутск, пр. Ленина, 41, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-6965-2600>, kololgonik@gmail.com.

Информация для цитирования

Кершенгольц Б.М., Шашурин М.М., Винокурова М.К., Колосова О.Н. Биопрепарат из природного северного биосырья и возможности его использования при профилактике, лечении и на этапе ремиссии после перенесенных бактериальных и вирусных инфекций, включая COVID-19 // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. 2021, Т. 26, № 3. С. 120–135. <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2021-26-3-120-135>

Biological product from natural northern biological raw materials with possible use in the prevention, treatment and remission stages after bacterial and viral infections, including COVID-19

B.M. Kershengolts^{1,*}, M.M. Shashurin^{1,2}, S.S. Sleptcova², M.K. Vinokurova³, O.N. Kolosova¹

¹Institute for Biological Problems of Cryolithozone, SB RAS, Yakutsk, Russia

²Medical Institute of the Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

³Research and Practical Center «Phthisiology», Yakutsk, Russia

*kerschen@mail.ru

Abstract. Within the framework of the prospective investigation, we studied and substantiated the application of the natural biological product Betukladin as additional preparation in the complex therapy for treatment of the following diseases: chronic viral hepatitis B with delta agent (CVH B+D), destructive pulmonary tuberculosis with extensive and multidrug resistance (XMDR-TB), and moreover, for prevention and rehabilitation of patients after severe COVID-19. Experimental group included 14, 23, 165 and 196 people, respectively; control group included 217 people. Betukladin is encapsulated ultrafine powder containing a complex of lichen β -oligosaccharides with pharmacons, obtained through mechanical and chemical activation of the *Cladonia blastemas* and butulin from birch bark. The product demonstrates antiviral, immunomodulating, anticoagulant, antibacterial hepatoprotective, antihypoxant, hypolipidemic, detoxicative activity. The complex of lichen bioactive substances and butulin have previously passed toxicological, preclinical and clinical trials (for a number of pathologies) in the form of nutraceutical products *Yagel Detox* and *Betulin*. The use of the biological product has enhanced the efficiency of the complex treatment of patients with CVH B+D. It demonstrated significant increase in the total protein level and albumin, a decrease in the cytolysis of hepatocytes, normalization of the levels of leucocytes, thrombocytes and hemoglobin, improvement of the general condition, quality of sleep and work capacity. The clinical trial of Betukladin in phthisiology revealed its high efficiency in treating XMDR-TB: intoxication symptoms were detected to decrease in 100 % of the patients; abacillation, cavity closure, clinical cure of tuberculosis were revealed in 87–78 % of the patients (control: 60 and 40 %, respectively). The liver values improved by 12–32 % (in control, these values worsened by 10–30%). COVID-19 prevention resulted in the disease rate of 3.0 among the people taking Betukladin, while the disease rate in the control group was 13.1 %. Patients taking the biological product at the stage of rehabilitation after COVID-19 with severe pneumonia showed rapid regression of residual effects of the disease (rapid fatigability, depression, and recovery of work capacity), while in the control group, recuperation lasted for one to three months and had severe forms.

Keywords: natural biological products, lichens, betulin, tuberculosis, hepatitis, COVID-19.

Acknowledgements. The research was carried out within the State Assignment for the Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS for 2017-2020 «Development of biopreparations from the tissues of plants and animals of Yakutia on the basis of the studies of their biochemical composition and mechanisms of adaptation to the conditions of the North» (AAAA-A17-117020110055-3).

References

1. Kershengolts B.M., Anshakova V.V., Filippova G.V., Kershengolts E.B. Vliyanie temperaturno-vlazhnostnykh meteorologicheskikh usloviy na kachestvennyy i kolichestvennyy sostav efirnykh masel polyiney Yakutii // Himiya rastitelnogo syr'ya. 2009. No. 3. P. 89–94.
2. Kershengolts B.M., Zhuravskaya A.N., Hlebnyiy E.S., Shein A.A., Filippova G.V., Shashurin M.M., Anshakova V.V. Biopreparaty iz prirodnoho arkticheskogo

biosyr'ya v sohraneniі zdorovya naseleniya v usloviyah izmeneniy klimata // Ekologiya cheloveka. 2010. No. 3. P. 8–15.

3. Kershengolts B.M., Remigaylo P.A., Shein A.A. Prirodnyie biologicheski aktivnyie veschestva iz tkaney rasteniі i zhivotnykh Yakutii: osobennosti sostava, novyie tehnologii, dostizheniya i perspektivy ispolzovaniya v meditsine // Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2004. Prilozhenie # 1. P. 25–29.

4. *Shashurin M.M., Kershengolts B.M.* Kompozitsiya na osnove betulina i sloevisch lishaynikov, obladayuschaya antibakterialnyim, protivovirusnyim i detoksikatsionnyim deystviem // Patent #2710236 ot 25.12.2019, prioritet ot 07.03.2019.
5. *Anshakova V.V.* Biotehnologicheskaya mehanohimicheskaya pererabotka lishaynikov roda Cladonia. M.: Akademiya estestvoznaniya, 2013. 115 p.
6. *Kershengolts B.M.* Lishayniki: biotehnologii pererabotki, biopreparaty na ih osnove Moscow. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 100 p.
7. *Tolstikov G.A., Flehter O.B., Shults E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G.* Betulin i ego proizvodnyie. Himiya i biologicheskaya aktivnost // Himiya v interesah us-toychivogo razvitiya. 2005. Vol. 13. P. 1–30.
8. *Pereslavitseva A.V., Galayko N.V.* Betulin kak perspektivnyiy istochnik dlya polucheniya protivovirusnykh preparatov // Vestnik Permskogo nauchn. tsentra. 2013. No. 3. P. 34–41.
9. *Svidetelstvo* o gosudarstvennoy registratsii Rospotrebnadzorom i v stranah EVRAZES BAD k pische «YaGEL' DETOKS» (poroshok) # RU.77.99.11.003. E.014127.09.12 ot 27.09.2012.
10. «Betulin» (SGR RU.77.99.88.003.E.002099.05.18 i RU.77.99.88.003.E.006199.05.15)
11. *Mihaylov M.I., Yuschuk N.D., Malinnikova E.Yu. i dr.* Proekt programmy po kontrolyu i likvidatsii virusnykh gepatitov kak problemy obschestvennogo zdorovya v Rossiyskoy Federatsii // Infektsionnyie bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018. #7(2). S.52–58.
12. *Yuschuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O. i dr.* Virusnyie gepatity: klinika, diagnostika, lechenie. M.: GEOTAR-Media, 2012. 160 p.
13. *Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Andreev M.N. i dr.* Hronicheskie virusnyie gepatity i pervichnyiy rak pecheni v Respublike Saha (Yakutiya) // Zhurnal infektologii. 2019. No. 11(4). P. 79–84.
14. *Gilman C., Heller T., Koh C.* Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies // World J. Gastroentero l. 2019. Vol. 25 (4567). P. 795.
15. *Heidrich B., Yurdaydn C. et al.* HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta // Hepatology. 2014. Vol. 60. P. 87–97
16. *Vasileva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V.* Effektivnost lecheniya bolnykh tuberkulezom: problemy i puti resheniya // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. No. 6. P. 146–147.
17. *Bespalov V.G., Nekrasova V.B., Iordanishvili A.K.* Sovremennyy vzglyad na biologicheski aktivnyie dobavki k pische i ih ispolzovanie v lechebno-profilakticheskikh tselyah v klinicheskoy meditsine // Meditsina. XXI vek. 2007. No. 9. P. 86–94.
18. *Enikeev A.H., Enikeeva R.A.* Ekstrakt Cetraria islandica (L.) Ach. suhoi, tabletirovannaya forma // Patent RF # 2321419, 2008.
19. *Filippova G.V., Pavlov N.G., Shashurin M.M., Kershengolts B.M.* Vliyanie biologicheskii aktivnykh veshchestv iz sloevisch severnykh lishaynikov, ekstragirovannykh razlichnyimi metodami, na biologicheskie svoystva mikobakteriy tuberkuleza // Sibirskiy med. zhurnal. 2008. No. 3. P. 99–103.
20. *Vinokurova M.K., Evdokimova N., Pavlov N., Anshakova V., Kershengolts B., Stepanova A., Kubarev E.* «Yagel detoks» v kompleksnom lechenii tuberkuleza legkih s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu // Biofarmatsevticheskii zhurnal. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 74–79.
21. *Vinokurova M.K., Evdokimova N.E., Pavlov N.G., Kershengolts B.M., Anshakova V.V.* Sposob primeneniya «Yagel detoks» v kachestve sredstva dlya lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu // Patent RF 2673555 ot 28.11.2018, prioritet ot 22.05.2017
22. *Ligostaeva Yu.V.* Farmakognosticheskoe issledovanie beresty i perspektivy ee ispolzovaniya v meditsine. Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Novosibirsk. 2015. 24 p.
23. *Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M.* Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 // BMJ. 2020. Vol. 371. doi:10.1136/bmj.m3862
24. *Harrison A.G., Tao Lin, Penghua Wang.* Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis (англ.) // Trends in Immunology. 2020 (1 December). Vol. 41, No. 12. P. 1100–1115.
25. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19).* Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Ministerstvo zdrazvoohraneniya Rossiyskoy Federatsii (Versiya 11 ot 07.05.2021). Moscow, 2021. 225 p.
26. *Sleptsova S.S., Struchkova T.F., Kolosova O.N., Shashurin M.M., Zamorschikova O.M., Kershengolts B.M.* Effektivnost prirodnoy kompleksa «Betukladin» v kompleksnoy terapii hronicheskogo virusnogo gepatita «B» s delta agentom // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2021. No. 1. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30521>
27. *Preisig R.* Supplements to the editorial «Liver proection therapy» // Schweiz Rundsch Med Prax. 1970. Vol. 59 (N1559). P. 60.
28. *Kiseleva T.L., Smirnova Yu.A.* Osnovnyie gruppy biologicheskii aktivnykh soedineniy pischevykh rasteniy. M.: FNKETsTMDL Roszdrava, 2007. P. 69–77.
29. *Kwon P.S., Hanseul Oh, Seok-Joon Kwon, Weihua Jin, Fuming Zhang, Fraser K., Jung Joo Hong, Linhardt R.J., Dordick J.S.* Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro // Cell Discovery. 2020. Vol. 6. Article number: 50.

About the authors

KERSHENGOLTS, Boris Moiseevich, Dr. Sci. (Biology), professor, senior researcher, Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, 41 Lenina pr., Yakutsk 677890, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8823-3981>, kerschen@mail.ru;

SHASHURIN, Mikhail Mikhailovich, Cand. Sci. (Biology), senior researcher, Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, 41 Lenina pr., Yakutsk 677890, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6785-1948>, inwertaza@mail.ru;

SLEPTSOVA, Snezhana Spiridonovna, Dr. Sci. (Medicine), head of the department, Medical Institute of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, 27 Oyunskogo st., Yakutsk 677000, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>; sssleptsova@yandex.ru;

VINOKUROVA, Maria Konstantinovna, Dr. Sci. (Medicine), deputy director for science, Research-Practice Center «Phthisiatry», Government-Financed Institution of the Sakha Republic (Yakutia), 93 Petra Alekseeva st., Yakutsk 677015, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7673-3815>, mkvin61@mail.ru;

KOLOSOVA, Olga Nikolaevna, Dr. Sci. (Biology), professor, senior researcher, Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, 41 Lenina pr., Yakutsk, 677890, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6965-2600>, SPIN 8510-3595, kololgonik@gmail.com.

Citation

Kershengolts B.M., Shashurin M.M., Sleptsova S.S., Vinokurova M.K., Kolosova O.N. Biological product from natural northern biological raw materials with possible use in the prevention, treatment and remission stages after bacterial and viral infections, including COVID-19 // Arctic and Subarctic Natural Resources. 2021, Vol. 26, No. 3. pp. 120–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2021-26-3-120-135>