

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-1-113-122

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИИ

В. ДУШЕНКОВ¹, А. ДУШЕНКОВА²¹ Кафедра естественных наук Колледжа Хостос Коммьюнити, Городской университет Нью-Йорка, Бронкс, Нью-Йорк, США² Институт фармации и наук о здоровье, Университет Фэрли Дикинсона, Флорхам Парк, Нью-Джерси, США

Высокая заболеваемость и смертность от COVID-19 привели к чрезвычайной ситуации в области здравоохранения во всём мире, вызвав активизацию и консолидацию усилий в соответствующих областях научных исследований и практике здравоохранения.

Цель: оценить потенциальную роль растений в качестве источника лекарственных средств против вируса SARS-CoV-2.

Методы: в этом обзоре проанализирована потенциальная роль растительных препаратов в качестве лекарственных средств против вируса SARS-CoV-2 на основе ссылок, опубликованных до февраля 2022 года исключительно на английском языке и полученных с помощью традиционных академических поисковых систем с использованием нескольких ключевых слов и их комбинаций. Научные названия видов растений были подтверждены с помощью ресурса World Flora Online (<https://wfoplantlist.org/>).

Результаты: была оценена роль растительных препаратов в воздействии на чувствительные к лекарственным препаратам звенья в цикле репликации вируса. Проанализирована потенциальная роль фитохимических веществ и отваров лекарственных растений в предотвращении проникновения вируса в клетку. Кроме того, было показано, что агенты препятствуют присоединению спайкового белка к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2, блокируют РНК-зависимую РНК-полимеразу, ингибируют 3-химоотрипсин-подобную протеазу, основную протеазу, нейраминидазу и другие ферменты, участвующие в репликации вируса. Особое внимание было уделено роли растительных средств как иммуномодуляторов и адаптогенов.

Заключение: растительные препараты обладают высоким потенциалом в качестве возможных средств для лечения вирусных заболеваний. Способ действия растительных препаратов может быть основан на их прямом влиянии на способность вируса проникать в клетки человека и воздействовать на репликацию вируса или активации ими иммуномодулирующих и противовоспалительных реакций. Кроме того, адъювантное лечение растительными препаратами может вызывать ослабление или исчезновение симптомов заболевания, уменьшить бремя заболевания, сократить продолжительность болезни.

Ключевые слова: COVID-19, растительные препараты, препараты на основе трав, Аюрведа, нутрицевтики, фитохимикаты, пищевые добавки

Для цитирования: Душенков В, Душенкова А. Растительные препараты как потенциальные противовирусные средства для лечения SARS-CoV-2 инфекции. *Вестник Авиценны*. 2022;24(1):113-22. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-1-113-122>

BOTANICALS AS PROSPECTIVE AGENTS AGAINST SARS-COV-2 VIRUS

V. DUSHENKOV¹, A. DUSHENKOV²¹ Hostos Community College, City University of New York, Bronx, New York, USA² School of Pharmacy and Health Sciences, Fairleigh Dickinson University, Florham Park, NJ, USA

The COVID-19 high morbidity and mortality resulted in a worldwide healthcare emergency that triggered accelerated and amplified efforts in the relevant areas of health sciences research and practice.

Purpose: To assess the potential role of botanicals as therapeutic agents against the SARS-CoV-2 virus.

Methods: This narrative review examined the potential role of botanicals as therapeutic agents against the SARS-CoV-2 virus based on the references limited to the English language and published up to February 2022 and retrieved from common academic search engines using multiple keywords and their combinations. The scientific names of plant species were confirmed using World Flora Online (<https://wfoplantlist.org/>).

Results: The role of botanicals in targeting druggable points in the virus replication cycle has been evaluated. This includes the potential role of phytochemicals and medicinal plant concoctions in preventing the virus from entering the cell. Furthermore, the agents have been shown to hinder the attachment of S protein to angiotensin-converting enzyme 2, block RNA-dependent RNA Polymerase, inhibit 3-chymotrypsin like protease, main protease, neuraminidase, and other enzymes involved in virus replication. Special attention was played to the role of botanicals as immunomodulators and adaptogens.

Conclusion: Botanicals have a high potential as prospective agents in managing viral diseases. Botanicals' mode of action(s) may be based on their direct interference with the virus's ability to enter human cells, virus replication, or their activation of the immune-modulatory and anti-inflammatory responses. In addition, the adjuvant treatments with botanicals have the potential to result in advances in symptom resolution, decrease disease burden and shorten disease duration.

Keywords: COVID-19, botanicals, herbal drugs, Ayurveda, nutraceuticals, phytochemicals, dietary supplements.

For citation: Dushenkov V, Dushenkov A. Botanicals as prospective agents against SARS-CoV-2 virus. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(1):113-22. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-1-113-122>

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 и названное в его честь, оказалось поистине катастрофическим; COVID-19 потряс мир в начале 2020 года. Высокая заболеваемость и смертность привели к возникновению чрезвычайной ситуации в области здравоохранения с беспрецедентными последствиями для общественного здоровья и экономики во всём мире. Это, в свою очередь, вызвало активизацию и расширение усилий, предпринятых в соответствующих областях научных исследований и практике здравоохранения.

Весь геном SARS-CoV-2 был секвенирован и опубликован в GISAID в конце 2019 года (идентификатор доступа: EPI_ISL_402119; EPI_ISL_402120; EPI_ISL_402121). Результаты исследования также были опубликованы 24 января 2020 года на сайте NEJM.org [1]. По сравнению с геномами других вирусов геном SARS-CoV-2 имеет 79,5% сходство нуклеотидов с вирусом SARS-CoV, появившимся в китайской провинции Гуандун в 2002 году, и около 50% сходство с вирусом MERS-CoV, появившимся на Ближнем Востоке в 2012 году, а также 96% сходство с коронавирусом летучих мышей CoV RaTG13 [1]. Точное происхождение SARS-CoV-2 до сих пор неизвестно. Наличие у S-белка уникального сайта расщепления фурином [2] и отсутствие промежуточных переносчиков, наличие которых предполагается у зоонозных вирусов, оставляет вопрос о происхождении SARS-CoV-2 всё ещё не решённым [3].

В организме человека обитает бесчисленное множество вирусов, совокупность которых описывается как виром. У человека он оценивается примерно в 1013 частиц при значительной его неоднородности [4]. Вирусная метагеномика фокусируется на изучении взаимодействия между изменениями вирома человека и патогенезом его заболеваний, особенно в связи с недавними открытиями, ассоциированными с COVID-19 [5]. Кроме того, недавний эволюционный анализ геномных данных человека показал наличие существенной генетической адаптации, начало формирования которой относится ко времени 25000-летней давности, обнаруживаемой в популяциях людей Восточной Азии, вследствие которой несколько их генов взаимодействуют с коронавирусами, включая SARS-CoV-2 [6].

Достижение коллективного иммунитета путём выхода на уровень вакцинации 80-90% стало основной стратегией борьбы с пандемией. Приблизительно за год до того, как вирус был идентифицирован, 11 декабря 2020 года, вакцина Pfizer-BioNTech против COVID-19 получила от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях (EUA). С тех пор во всём мире появилось множество вакцин против COVID-19, разработанных Oxford – AstraZeneca (Vaxzevria, Covishield), Pfizer – BioNTech (Comirnaty), Moderna (Spikevax), НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (Спутник V).

Научное сообщество, правительства стран и общественность внимательно следят за эффективностью вакцин. Недавний метаанализ отметил высокую степень неоднородности уровня эффективности вакцин против COVID-19 среди полностью вакцинированных лиц [7]. В целом, одобренные в настоящее время вакцины против COVID-19 снижают риск тяжёлого течения заболевания и считаются надёжными и эффективными для ограничения циркуляции вируса среди населения. Однако вакцинация не может устранить риск заражения и имеет побочные эффекты [8], что сохраняет необходимость поиска многосторонних подходов к лечению заболевания, вызванного COVID-19. В связи с этим, имеет место стремительное развитие научных исследований и трансля-

INTRODUCTION

It was a devastating disease caused by the SARS-CoV-2 virus and named after it; COVID-19 shocked the world at the beginning of 2020. The disease's high morbidity and mortality resulted in a worldwide healthcare emergency with unprecedented public health and economic impact. This, in turn, triggered accelerated and amplified efforts in the relevant areas of health sciences research and practice.

The entire genome of SARS-CoV-2 was sequenced and made public on GISAID in late 2019 (accession ID: EPI_ISL_402119; EPI_ISL_402120; EPI_ISL_402121). The research results were also published on January 24, 2020, on NEJM.org. [1]. When compared to the genomes of other viruses, the SARS-CoV-2 genome shares 79.5% nucleotide similarity with SARS-CoV, which appeared in the Guangdong Province of China in 2002, about 50% similarity with MERS-CoV, which emerged in the Middle East in 2012, and 96% similarity with the bat coronavirus CoV RaTG13 [1]. The exact origin of SARS-CoV-2 is still unknown. The presence of a unique Spike Furin Cleavage Site [2] and the absence of the intermediates, expected to be seen in zoonotic viruses, keep the question of SARS-CoV-2 origination not yet resolved [3].

The human body hosts an innumerable variety of viruses, described as the virome. It is estimated at approximately 1013 particles per individual, with significant heterogeneity [4]. Viral metagenomics focuses on the interactions between the changes in the human virome and the pathogenesis of human diseases, especially with recent findings related to COVID-19 [5]. In addition, a recent evolutionary analysis of human genomic datasets unveiled that a robust genetic adaptation going 25,000 years back exists in the East Asian human populations, where multiple genes interact with coronaviruses, including SARS-CoV-2 [6].

Reaching herd immunity by achieving an 80-90% vaccination rate has become a primary strategy to tackle the pandemic. Approximately one year before the virus was identified, on December 11, 2020, the Pfizer – BioNTech COVID-19 Vaccine became available in the USA under the Food and Drug Administration (FDA) Emergency Use Authorizations (EUAs). Since then, multiple COVID-19 vaccines have mushroomed worldwide, e.g., Oxford – AstraZeneca (Vaxzevria, Covishield), Pfizer – BioNTech (Comirnaty), Moderna (Spikevax), Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Sputnik V).

The scientific community, governments and the public closely monitor the vaccine's effectiveness. A recent meta-analysis noted high heterogeneity in COVID-19 vaccines' effectiveness among fully vaccinated individuals [7]. Overall, the currently approved COVID-19 vaccines reduce the risk of developing severe illness and are considered reliable and effective to limit virus circulation within the general population. However, vaccination cannot eliminate the risk of infection and has side effects [8], keeping the treatment of COVID-19 disease multifaceted. Thus, there is rapidly developing research and translational science in COVID-19 prevention, treatment and mitigation of long-term effects.

Medicinal plants have been used to treat viral diseases long before 1796, when Edward Jenner demonstrated that the "vaccinia" virus could protect against smallpox, and even before more than two millennia ago when variolation was used in China and India. The antiviral potential of medicinal plants has a long histo-

ционной медицины в области профилактики, лечения и элиминации долгосрочных последствий COVID-19 инфекции.

Лекарственные растения использовались для лечения вирусных заболеваний задолго до 1796 года, когда Эдвард Дженнер продемонстрировал, что введение в организм вируса коровьей оспы может защищать от заболевания натуральной оспой; и даже ещё раньше, свыше двух тысячелетий назад, когда в Китае и Индии была применена вариоляция. Противовирусный потенциал лекарственных растений имеет долгую историю признания [9-11]. Например, в течение сотен лет коренные американцы, сильно пострадавшие от оспы, использовали припарки и настои, полученные из саррацении пурпурной (*Sarracenia purpurea*), для лечения этого заболевания. Противовирусные свойства этого растения подтверждены в современных экспериментах [12].

В грозные времена пандемии испанского гриппа, для облегчения течения заболевания, люди использовали растительные лекарственные средства, полученные из репчатого лука (*Allium cepa*), гельземия вечнозелёного (*Gelsemium sempervirens*), посконника (*Eupatorium perfoliatum*), клопогона кистевидного (*Actaea racemosa*) и ластовня клубнистого (*Asclepias tuberosa*) [13]. Осельтамивира фосфат (Тамифлю®), препарат, полученный из аниса звёздчатого (*Illicium verum*), одобрен FDA «для лечения острого неосложнённого гриппа у пациентов в возрасте 2 недель и старше, у которых симптомы наблюдаются не более 2 дней». Он также рекомендован для профилактики гриппа у пациентов в возрасте 1 года и старше [14].

Методы

В этом описательном обзоре рассматривается потенциальная роль растений в качестве терапевтических средств против вируса SARS-CoV-2. Ссылки, опубликованные на английском языке до февраля 2022 года, были получены из ряда поисковых систем, таких как Google Scholar, PubMed, Science Direct, Scopus и Web of Science, с использованием нескольких ключевых слов и их комбинаций, включая, помимо прочего, COVID-19, SARS-CoV-2, растительные препараты, Аюрведа, нутрицевтики, традиционная китайская медицина, пищевые добавки. Кроме того, научные названия видов растений были подтверждены с помощью World Flora Online (<https://wfoplantlist.org/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Растительные препараты, действующие на цикл репликации вируса

Критические этапы цикла репликации вируса хорошо изучены [15, 16]. Эта информация подтолкнула к поиску новых соединений и уточнению воздействия известных растительных препаратов. Этапы, на которые направлено действие рассматриваемых препаратов, включают различные стороны и фазы проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина [16], репликацию РНК, синтез полимераз, протеаз, неструктурных и структурных белков и адаптивные иммунные ответы на инфекцию [17]. Потенциальное влияние фитохимических веществ, таких как алкалоиды, флавоноиды, терпены и терпеноиды, на лекарственные мишени в цикле репликации SARS-CoV-2 было обобщено в недавнем обзоре [18]. Хорошо известный флавонол кверцетин проявляет различные противовирусные свойства, которые могут нарушать несколько этапов вирусного цикла [19].

Растения содержат миллионы природных соединений; однако традиционный скрининг соединений, эффективных против SARS-CoV-2, оказался очень длительным и трудоёмким. Кроме

ry of recognition [9-11]. For example, for hundreds of years, the Native Americans who were severely affected by smallpox used poultices and infusions derived from *Sarracenia purpurea* to treat the condition. The antiviral properties of this plant were confirmed in modern experiments [12].

During the desperate times of the Spanish Flu, people used herbal remedies derived from *Allium cepa*, *Gelsemium sempervirens*, *Eupatorium perfoliatum*, *Actaea racemosa* and *Asclepias tuberosa* to alleviate the burden of the disease [13]. Oseltamivir phosphate (TAMIFLU®), a drug derived from *Illicium verum*, is FDA approved "to treat acute, uncomplicated influenza in patients 2 weeks of age and older who have been symptomatic for no more than 2 days". It is also available to prevent influenza in patients 1 year and older [14].

METHODS

This narrative review examines the potential role of botanicals as therapeutic agents against the SARS-CoV-2 virus. The references limited to the English language and published up to February 2022 were retrieved from the search engines such as Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science using multiple keywords and their combinations, including but not limited to COVID-19, SARS-CoV-2, botanicals, herbal drugs, Ayurveda, nutraceutical drugs, traditional Chinese medicine, dietary supplements. In addition, the scientific names of plant species were confirmed using World Flora Online (<https://wfoplantlist.org/>).

RESULTS

Botanicals targeting the virus replication cycle

The critical steps of the virus replication cycle are well researched [15, 16]. These findings have prompted a search for novel compounds and fine-tuning existing botanical entities. The targeted steps include the different aspects and phases of SARS-CoV-2 entry into the host cell [16], RNA replication, synthesis of polymerases, proteases, nonstructural and structural proteins, and adaptive immune responses to the infection [17]. A potential effect of the phytochemicals such as alkaloids, flavonoids, terpenes and terpenoids on the druggable targets in the SARS-CoV-2 replication cycle has been summarized in a recent review [18]. Well-known flavonol quercetin has displayed various antiviral properties, which can interfere with multiple steps of the virus cycle [19].

Plants contain millions of natural compounds; however, traditional screening for the compounds effective against SARS-CoV-2 is very lengthy and labor-intensive. In addition, the efficacy of botanicals often depends on the intricate combination of natural compounds that makes the discovery and development of herbal treatments even more challenging [20]. Zhang DH et al (2020) demonstrated that traditional Chinese herbal therapies against viral respiratory infections are likely to have direct anti-SARS-CoV-2 compounds. Using protein-molecular docking, they identified 13 compounds with potential anti-SARS-CoV-2 activities and determined that 130 Chinese herbs contain 2 or more compounds [21].

A recently developed computational prediction process can be utilized as a rapid and efficient technique [22] that engages

того, эффективность растительных препаратов часто зависит от сложной комбинации природных соединений, что ещё больше затрудняет открытие и разработку методов лечения травами [20]. Zhang DH et al (2020) продемонстрировали, что традиционная китайская терапия вирусных респираторных инфекций, вероятно, содержит соединения прямого действия против SARS-CoV-2. Используя белково-молекулярную стыковку, они идентифицировали 13 соединений с потенциальной активностью против SARS-CoV-2 и определили, что 130 китайских трав содержат 2 или более подобных соединений [21].

Недавно разработанный процесс компьютерного прогнозирования можно использовать в качестве быстрого и эффективного метода [22], моделирующего взаимодействие между рассматриваемым растением и спайковым (S) и нуклеокапсидным (N) белками SARS-CoV-2. Действительно, во время этой пандемии цифровые подходы нашли широкое применение, начиная от статистического анализа больших наборов данных и заканчивая построением сложных компьютерных моделей для решения биомедицинских задач [23].

Растительные препараты, препятствующие проникновению вируса в клетку

Начальным этапом противовирусной защиты является предотвращение проникновения вируса в клетку. Блокада прикрепления S-белка к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) является привлекательным и многообещающим механизмом, который может использоваться в лечении COVID-19. Такая блокада может быть осуществлена различными соединениями, полученными из растений, например, ликоплавонолом из солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis*), байкалином из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*), скутелларином из китайской травяной блошницы (*Erigeron breviscapus*), лютеолином из вероники лянжанколистной (*Veronica linariifolia*). Сесквитерпеновый лактон артемизинин, выделенный из лекарственного китайского растения полынь однолетняя (*Artemisia annua*) и известный своей противомаларийной активностью, также дезактивировал вирус SARS-CoV-2, ингибируя S-белок [24]. Куркумин, экстракт чая, стандартизированный до 85% теофлавинов, теафлавин-3,3'-дигаллат, галловая кислота, танниновая кислота, экстракт андрографиса метельчатого (*Andrographis paniculata*), андрографолид, экстракт солодки, глицирризиновая кислота, экстракт брокколи, L-сульфорафан, усниновая кислота, яблочная кислота, D-лимонен, различные полифенолы и хлорид аммония оценивали на опосредованное S-белком связывание с рецептором и проникновение псевдовирионов SARS-CoV-2 [25]. Было обнаружено, что как теафлавин-3,3'-дигаллат в концентрации 25 мкг/мл, так и куркумин в концентрации выше 10 мкг/мл демонстрировали связывание с рецептором АПФ2 и, в то же время, снижали его активность как в бесклеточных, так и в клеточных анализах. Было показано, что смесь, содержащая витамин С, N-ацетилцистеин, ресвератрол, теафлавин, куркумин, кверцетин, нарингенин, байкалин и экстракт брокколи, обладает 90% эффективностью в отношении ингибирования рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках лёгких [20]. Экстракт чернушки посевной (*Nigella sativa*) и его основной активный ингредиент – тимохинон – продемонстрировали противовирусную активность, блокируя присоединение S-белка SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ2 [26].

Блокировка РНК-зависимой РНК-полимеразы растительными препаратами

Коронавирусные неструктурные белки, такие как РНК-зависимая РНК-полимераза (P-з-Р-П), являются критическими

the interaction between the plant in question and the spike (S) and the nucleocapsid (N) proteins of SARS-CoV-2. Indeed, during this pandemic, computational approaches have been used for various applications ranging from the statistical analysis of large datasets to the construction of sophisticated machine learning models for biomedical tasks [23].

Botanicals prevent the virus from entering the cell

The initial antiviral defence step is to prevent the virus from entering the cell. Hindering attachment of S protein to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors is an attractive and promising therapeutic modality in managing COVID-19. Such blockade can be realized with various compounds derived from the plants, e.g., licoflavonol from *Glycyrrhiza uralensis*, baicalin from *Scutellaria baicalensis*, scutellarin from *Erigeron breviscapus*, luteolin from *Veronica linariifolia*. The sesquiterpene lactone artemisinin, isolated from the medicinal Chinese plant *Artemisia annua* and known for its antimalarial activities, also deactivated the SARS-CoV-2 virus by inhibiting S-protein [24]. Curcumin, tea extract standardized to 85% of theaflavins, theaflavin-3,3'-digallate, gallic acid, tannic acid, *Andrographis paniculata* extract, andrographolide, licorice extract, glycyrrhizic acid, broccoli extract, L-sulforaphane, usnic acid, malic acid, D-limonene, various polyphenols and ammonia chloride were evaluated for spike-mediated receptor-binding and entry of SARS-CoV-2 pseudo-virions [25]. It was found that both theaflavin-3,3'-digallate at 25 µg/ml and curcumin above 10 µg/ml showed binding to ACE2 receptor and, at the same time, reducing its activity in both cell-free and cell-based assays. The concoction comprised vitamin C, N-acetylcysteine, resveratrol, theaflavin, curcumin, quercetin, naringenin, baicalin, and broccoli extract was shown to have 90% efficacy in inhibiting the receptor-binding domain of SARS-CoV-2 in the lung epithelial cells [20]. *Nigella sativa* extract and its main active ingredient, thymoquinone, demonstrated antiviral activity by blocking the attachment of SARS-CoV-2 S-protein to ACE2 receptors [26].

Botanical blocking RNA-dependent RNA Polymerase

Coronaviral nonstructural proteins, such as RNA-dependent RNA Polymerase (RdRP), are critical enzymes involved in the virus's RNA replication, transcription and protein translation. They also play an essential role in the modification and processing of proteins. RdRP is the most conserved among the viruses; hence it is a desirable target for anti-SARS-CoV-2 drug development. Some medicinal plants have demonstrated pharmacological activity by binding to RdRP. The top four phytochemicals obtained through molecular docking were swertiapunaside, cordifolide A, sitoindoside IX, and amarogentin belonging to *Swertia chirayita*, *Tinosporacor difolia* and *Withania somnifera* [27]. These phytochemicals may act as RdRP inhibitors due to their capability for stable binding to the druggable site. Indeed, virtual in silico processing protocols could meet the current challenge of antiviral drug discovery considering comparative testing of plant-derived bioactive molecules. Chemical modification of naturally bioactive compounds may be required to increase the potency of their antiviral activity to levels suitable for therapeutic application [28].

ферментами, участвующими в репликации вирусной РНК, транскрипции и трансляции белков. Они также играют важную роль в модификации и процессинге белков. Р-з-Р-П является наиболее сохранным белком среди вирусов; следовательно, её весьма желательно использовать для разработки лекарств против SARS-CoV-2. Некоторые лекарственные растения продемонстрировали фармакологическую активность, связываясь с Р-з-Р-П. Четыре лучших фитохимических вещества, полученные путём молекулярного докинга, включали сверцияпунидид, кордифолид А, ситоиндозид IX и амарогентин, выделенные из сверции чирататы (*Swertia chirayita*), тиноспоры сердцелистной (*Tinospora cordifolia*) и ашваганды (*Withania somnifera*) [27]. Эти фитохимические вещества могут действовать как ингибиторы Р-з-Р-П из-за их способности стабильно связываться с участком действия лекарственного средства. Действительно, методы компьютерного моделирования (in silico), использующие виртуальные протоколы изучения растительных лекарственных препаратов, могут решить сегодняшнюю проблему открытия противовирусных препаратов с учётом сравнительного тестирования биоактивных молекул растительного происхождения. Для повышения эффективности их противовирусной активности до терапевтических уровней, может потребоваться химическая модификация природных биоактивных соединений [28].

Растительные вещества, влияющие на протеазы

Другими ферментами, ответственными за репликацию РНК и созревание вирусных полипротеинов, являются 3-химоотрипсиноподобная протеаза (ЗХП) и основная протеаза (ОП). Флавонол кверцетин, широко представленный в чае и луке, ингибирует протеолитическую активность ЗХП SARS-CoV-2 [19].

Прибрежное красное молочное дерево (*Mimusops caffra*), хиптис пахучий (*Hyptis suaveolens*), падуб парагвайский (*Ilex paraguariensis*) и будра плющевидная (*Glechoma hederacea*) являются значительными источниками урсоловой кислоты, фитохимического вещества с противовирусным потенциалом против SARS-CoV-2. Было показано, что урсоловая кислота действует как ингибитор ОП и ЗХП SARS-CoV2, неблагоприятно влияя на его репликацию и сборку частиц внутри клеток-хозяев [29]. Кроме того, из 15 биоактивных соединений, протестированных против ОП SARS-CoV-2, урсоловая кислота показала самый высокий уровень докинга, что свидетельствует о потенциальном ингибирующем механизме действия урсоловой кислоты [30].

Кверцетин, эллаговая кислота, куркумин, галлат эпигаллокатехина и ресвератрол могут ингибировать ЗХП SARS-CoV-2; эллаговая кислота является микромолярным ингибитором ЗХП SARS-CoV-2, как было продемонстрировано компьютерным моделированием молекулярного докинга и спектроскопией поверхностного плазмонного резонанса, а также молекулярно-динамическими симуляциями, поддержанными данными анализов in vitro [31]. Хризин-7-О-β-глюкуронид, выделенный из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*), бетулал – из кассина (*Cassine xylocarpa*), 2β-гидрокси-3,4-секо-фриделолактон-27-овая кислота, изодекортинол и церевистерол – из фиалки (*Viola diffusa*), гесперидин и неогесперидин – из померанца (*Citrus aurantium*), показали высокую степень сродства к ЗХП [22]. Кроме того, высокую аффинность к ЗХП и Р-з-Р-П продемонстрировали бетулал, выделенный из кассина (*Cassine xylocarpa*), гнидидин и гнидидрин – из гнидии светлицевой (*Gnidia lamprantha*), 2β,30β-дигидрокси-3,4-секо-фриделолактон-27-лактон – из фиалки (*Viola diffusa*), 14-дезоксидеидроандрографолид (ДДА) – из андрографиса метельчатого (*Andrographis paniculata*), 1,7-дигидрокси-3-метоксиксантон – из сверции псевдокитайской (*Swertia*

Botanicals affecting proteases

Other enzymes responsible for RNA replication and maturation of the viral polyproteins are 3-chymotrypsin like protease (3CLpro) and the main protease (M(pro)). Quercetin, a flavonol widely presented in tea and onion, inhibits the proteolytic activity of the SARS-CoV-2 3CLPro [19].

Mimusops caffra, *Hyptis suaveolens*, *Ilex paraguariensis*, and *Glechoma hederacea* are significant sources of ursolic acid, a phytochemical with an antiviral potential against SARS-CoV-2. It was shown that ursolic acid acts as a protease inhibitor of Mpro and 3CLpro of SARS-CoV2, adversely affecting its replication and particle assembly inside the host cells [29]. Furthermore, of the 15 bioactive compounds tested against SARS-CoV-2 Mpro, ursolic acid showed the highest docking score, suggesting a potential inhibitory mechanism of ursolic acid effects [30].

Quercetin, ellagic acid, curcumin, epigallocatechin gallate, and resveratrol can inhibit SARS-CoV-2 3CLpro, with ellagic acid, a micromolar SARS-CoV-2 3CLpro inhibitor as demonstrated in-silico molecular docking, surface plasmon resonance spectroscopy and molecular dynamics supported by in vitro assays [31]. Chrysin-7-O-β-glucuronide from *Scutellaria baicalensis*, betulonal from *Cassine xylocarpa*, 2β-hydroxy-3,4-seco-friedelolactone-27-oic acid, isodecortinol and cerevisterol from *Viola diffusa*, hesperidin and neohesperidin from *Citrus aurantium* have high binding affinity to 3CLpro [22]. In addition, high binding affinity to 3CLpro and RdRP was demonstrated by betulonal from *Cassine xylocarpa*, gnidicin and gniditrin from *Gnidia lamprantha*, 2β,30β-dihydroxy-3,4-seco-friedelolactone-27-lactone from *Viola diffusa*, 14-deoxy-11,12 didehydroandrographolide (DDA) from *Andrographis paniculata*, 1,7-dihydroxy-3-methoxyxanthone from *Swertia pseudochinensis* and theaflavin 3,3'-di-O-gallate from *Camellia sinensis* [22]. In another molecular docking study, six candidate-inhibitors against SARS-CoV-2 Mpro were isolated from the ayurvedic medicinal plants *Withania somnifera*, *Tinospora cordifolia* and *Ocimum sanctum* [32].

Botanicals blocking viral replication

Neuraminidase is an essential enzyme required for viral spread across the host cells. As a neuraminidase inhibitor, oseltamivir phosphate blocks the release of viruses from the infected cells, thus shortening the disease duration. Theisen LL, Muller CP (2012) found that prodelphinidin-rich extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibited neuraminidase activity and impaired viral hemagglutination [33]. They also demonstrated that tannin-rich extract derived from the bark of *Hamamelis virginiana* inhibited neuraminidase activity [34]. In addition, viral neuraminidase inhibition has been observed by applying a tannin-enriched fraction of standardized hydro-ethanolic *Rhodiola rosea* root and rhizome extract (SHR-5®) [35].

Nguyen LC et al (2022) reported that cannabidiol (CBD) and its metabolite 7-OH-CBD potently blocked SARS-CoV-2 replication in lung epithelial cells. However, CBD does not block viral entry; instead, it inhibits viral gene expression and reverses the effects of SARS-CoV-2 on the host gene transcription. CBD inhibits SARS-CoV-2 replication in part by up-regulating the inositol-requiring enzyme 1 alpha (IRE1α) endoplasmic reticulum (ER) stress response and interferon signaling pathways [36].

pseudochinensis) и теафлавин-3,3'-ди-О-галлат – из чая (*Camellia sinensis*) [22]. В другом исследовании молекулярной стыковки шесть кандидатов-ингибиторов ОП SARS-CoV-2 были выделены из аюрведических лекарственных растений ашвагандхи (*Withania somnifera*), тиноспоры сердцелистной (*Tinospora cordifolia*) и базилика священного (*Ocimum sanctum*) [32].

Растительные средства, блокирующие репликацию вируса

Нейраминидаза является важным ферментом, необходимым для распространения вируса по клеткам-хозяевам. Как ингибитор нейраминидазы, осельтамивира фосфат блокирует высвобождение вирусов из инфицированных клеток, тем самым сокращая продолжительность заболевания. Theisen LL, Muller CP (2012) обнаружили, что богатый проделфинидином экстракт из корней пеларгонии очитковой (*Pelargonium sidoides*) ингибирует активность нейраминидазы и предотвращает вызванную вирусом гемагглютинацию [33]. Они также продемонстрировали, что богатый танинами экстракт, полученный из коры гаммелиса виргиндского (*Hamamelis virginiana*), ингибирует активность нейраминидазы [34]. Кроме того, ингибирование вирусной нейраминидазы наблюдалось при применении обогащённой танином фракции стандартизированного гидроэтанольного экстракта корня и корневища родиолы розовой (SHR-5®) [35].

Nguyen LC et al (2022) определили, что каннабидиол (КБД) и его метаболит 7-ОН-КБД резко блокируют репликацию SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках лёгких. Однако КБД не блокирует проникновение вируса; вместо этого он ингибирует экспрессию вирусного гена и оказывает обратное влияние на транскрипцию гена-хозяина, производимое SARS-CoV-2. КБД ингибирует репликацию SARS-CoV-2 частично за счёт повышающей регуляции фермента, нуждающегося в инозитоле, 1альфа типа в реакции на стресс эндоплазматического ретикулума, а также сигнальных путей интерферона [36].

Растительные средства, модулирующие воспалительную реакцию

Инфекция SARS-CoV-2 запускает ответ хозяина через врождённые иммунные реакции, которые индуцируют противомикробную активность и воспаление [37]. Эта инфекция может вызывать чрезмерные воспалительные реакции, включая усиленную продукцию провоспалительных цитокинов и повреждение тканей. Как клинические исследования, так и исследования на животных показали, что «цитокиновый шторм» играет важную роль в патогенезе COVID-19, особенно у пациентов в критическом состоянии. Повышенные уровни интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 чаще всего отмечают в тяжёлых случаях, параллельно с повышением уровней фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-7, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), IP-10, а также моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (МХБ-1), С-реактивного белка (СРБ) и макрофагального белка воспаления 1альфа (МБВ-1α) [37]. Борьба с «цитокиновым штормом» стала одной из самых важных задач в борьбе с COVID-19. Противовоспалительные и иммуномодулирующие фитохимические вещества действуют путём ингибирования патологической воспалительной реакции [38]. Фитохимические вещества действуют на провоспалительные медиаторы, такие как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-12) и ФНОα [39]. Следовательно, блокирование сигнального пути интерлейкина может помочь контролировать высвобождение цитокинов, вызванное инфекцией SARS-CoV-2. Генистеин – изофлавоноид, вы-

Botanicals modulating the inflammatory response

The SARS-CoV-2 infection triggers the host response through innate immune pathways that induce antimicrobial activity and inflammation [37]. This infection may cause excessive inflammatory responses, including amplified pro-inflammatory cytokine production and tissue damage. Both clinical and animal studies have shown that the "cytokine storm" plays an essential role in COVID-19 pathogenesis, especially in critically ill patients. The elevated levels of IL-1β, IL-6 and IL-10, are most often noted in severe cases, with raised levels of TNF-α, IL-8, IL-2, IL-7, G-CSF, IP-10, MCP-1, CRP, and MIP-1α also detected [37]. Confronting the "cytokine storm" has become one of the most critical targets of COVID-19 management. Anti-inflammatory and immunomodulatory phytochemicals work by inhibiting the pathological inflammatory response [38]. Phytochemicals act on the pro-inflammatory mediators such as cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukins (IL-1, IL6, IL1β IL-8, IL-12), and tumor necrosis factor (TNFα) [39]. Therefore, blocking the interleukin signaling pathway might help control the release of cytokines caused by SARS-CoV-2 infection. Genistein, an isoflavone from *Glycine max* (soy), can inhibit the activity of NF-κB by blocking the NF-κB signal path. It was also shown to reduce the production of nitric oxide (NO) and to decrease the levels of interferon regulatory factor-1 (IRF-1), IL-6 mRNA, IL-1β, and TNF-α [40]. Liquiritin, a flavonoid extracted from the roots of *Glycyrrhiza uralensis*, acts similarly to interferons [41]. Many other flavonoids inhibit inflammatory cytokines, thus exerting immunomodulatory and anti-inflammatory effects [42].

Botanicals as immunomodulators and adaptogens

During epidemics, the consumption of immunostimulating nutraceuticals and dietary supplements is increased [43]. The public is aware of botanicals that elicit immune responses [44] and consume these agents regularly. Parbat et al. published an ethnopharmacological review of traditional medicinal plants focusing on their role as immunostimulators and adaptogens [45]. Several phytochemicals have been isolated with a potential immunomodulatory activity that can explain and justify their use in traditional medicine in the past and can form the basis for further research in the future. Many medicinal plants exert an immunomodulatory effect in experimental models at a specific dose through various pathways. Some medicinal plants may stimulate the immune system, such as *Echinacea purpurea*, *Ocimum sanctum* and *Tinospora cordifolia*, while *Alternanthera tenella* may suppress the immune response [46].

Plants with adaptogenic activities include *Rhaponticum carthamoides*, *Eleutherococcus senticosus*, *Lepidium meyenii* and *Panax ginseng*. The main phytochemicals isolated from these plants are phytosteroids, phytosterols, alkaloids and saponins [47]. These biologically active compounds exert their therapeutic effects as adaptogens and immunomodulators, antioxidants, hepatoprotectors, hormone regulators, etc. However, it is still unclear whether their adaptogenic properties are due to the specific compounds or the entire plant extracts.

Recently, botanicals' pharmacological base and relevant clinical applications have been extensively reviewed [48, 49]. However, many of their potential applications in the prevention, mitigation and treatment of viral diseases have yet to be fully re-

деленный из сои культурной (*Glycine max*), может ингибировать активность ядерного фактора-kB (NF-kB), блокируя сигнальный путь последнего. Было также показано, что он уменьшает выработку оксида азота (NO) и снижает уровни регуляторного фактора интерферона-1 (IRF-1), м-РНК, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α [40]. Ликвиритин – флавоноид, извлеченный из корней солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis*), действует подобно интерферонам [41]. Многие другие флавоноиды ингибируют воспалительные цитокины, оказывая, таким образом, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [42].

Растительные препараты как иммуномодуляторы и адаптогены

Во время эпидемий увеличивается потребление иммуностимулирующих нутрицевтиков и пищевых добавок [43]. Общественность информирована о растительных препаратах, вызывающих иммунный ответ [44], и регулярно их принимает. Parbat AY et al (2021) опубликовали этнофармакологический обзор традиционных лекарственных растений с акцентом на их роль в качестве иммуностимуляторов и адаптогенов [45]. Было выделено несколько фитохимических веществ с потенциальной иммуномодулирующей активностью, что может объяснить и оправдать их использование в традиционной медицине в прошлом и может стать основой для последующих исследований. Многие лекарственные растения оказывают иммуномодулирующее действие в экспериментальных моделях в определенной дозе, введенной различными путями. Некоторые лекарственные растения могут стимулировать иммунную систему, например, эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*), базилик священный (*Ocimum sanctum*) и тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia*), в то время, как альтернантера тенелла (*Alternanthera tenella*) может подавлять иммунный ответ [46].

К растениям с адаптогенной активностью относятся левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides*), элеутерококк колючий (*Eleutherococcus senticosus*), мака перуанская (*Lepidium meyenii*) и женьшень обыкновенный (*Panax ginseng*). Основными фитохимическими веществами, выделенными из этих растений, являются фитостероиды, фитостеролы, алкалоиды и сапонины [47]. Эти биологически активные соединения проявляют своё терапевтическое действие, как адаптогены и иммуномодуляторы, антиоксиданты, гепатопротекторы, регуляторы гормонов и др. Однако до сих пор неясно, обусловлены ли их адаптогенные свойства конкретными соединениями или экстрактами растений в целом.

В последнее время фармакологическая база растительных препаратов и соответствующие клинические применения были подробно изучены [48, 49]. Однако многие из их потенциальных применений для профилактики, смягчения последствий и лечения вирусных заболеваний ещё предстоит полностью реализовать. Например, способ действия растительных препаратов может быть основан на их прямом вмешательстве в способность вируса проникать в клетки человека, репликации вируса или активации ими иммуномодулирующих и противовоспалительных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные препараты обладают уникальным потенциалом в качестве перспективных средств для лечения вирусных заболеваний. Они использовались для этой цели в течение тысячелетий с непрекращающимся поиском новых применений. Аджьювантное лечение растительными препаратами может привести

alized. For example, botanicals' mode of action(s) may be based on their direct interference with the virus's ability to enter human cells, virus replication, or their activation of the immune-modulatory and anti-inflammatory responses.

CONCLUSION

Botanicals have unique potential as prospective agents in the management of viral diseases. They have been used for this purpose for thousands of years with a constant search for new applications. The adjuvant treatments with botanicals have the potential to result in symptom resolution, disease burden reduction and the shortening of the duration of viral diseases. Specifically, botanicals allow treatments against the SARS-CoV-2 virus to be based upon them. Thus botanicals could become instrumental in curbing the effects of the COVID-19 pandemic.

к устранению симптомов, снижению бремени болезни и сокращению продолжительности вирусных заболеваний. В частности, растительные препараты могут становиться основой для различных методов лечения вирусной SARS-CoV-2 инфекции. Таким образом, растения могут сыграть важную роль в сдерживании последствий пандемии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *NEJM*. 2020;(382):727-33. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Chan YA, Zhan SH. The emergence of the spike furin cleavage site in SARS-CoV-2. *Molecular Biology and Evolution*. 2022;39(1):msab327. Available from: <https://doi.org/10.1093/molbev/msab327>
- Ruiz-Medina BE, Varela-Ramirez A, Kirken RA, Robles-Escajeda E. The SARS-CoV-2 origin dilemma: Zoonotic transfer or laboratory leak? *BioEssays*. 2022;44(1):2100189. Available from: <https://doi.org/10.1002/bies.202100189>
- Liang G, Bushman FD. The human virome: Assembly, composition and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(8):514-27. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>
- Bai G-H, Lin S-C, Hsu Y-H, Chen S-Y. The human virome: Viral metagenomics, relations with human diseases, and therapeutic applications. *Viruses*. 2022;14(2):278. Available from: <https://doi.org/10.3390/v14020278>
- Souilmi Y, Lauterbur ME, Tobler R, Huber CD, Johar AS, Moradi SV, et al. An ancient viral epidemic involving host coronavirus interacting genes more than 20,000 years ago in East Asia. *Current Biology*. 2021;31(16):3504-14. e9; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.067>
- Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: A literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;114:252-60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
- Sprent J, King C. COVID-19 vaccine side effects: The positives about feeling bad. *Science Immunology*. 2021;6(6):eabj9256. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj9256>
- Jassim SA, Naji MA. Novel antiviral agents: A medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*. 2003;95(3):412-27. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02026.x>
- Musarra-Pizzo M, Pennisi R, Ben-Amor I, Mandalari G, Sciortino MT. Antiviral activity exerted by natural products against human viruses. *Viruses*. 2021;13(5):828. Available from: <https://doi.org/10.3390/v13050828>
- Garcia S. Pandemics and traditional plant-based remedies. A historical-botanical review in the era of COVID19. *Front Plant Sci*. 2020;11:571042. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.571042>
- Moore M, Langland J. Sarracenia purpurea: A botanical extract with anti-papilloma virus and oncolytic activity. *Integrative Medicine*. 2018;17(2):61-61.
- Abascal K, Yarnell E. Herbal treatments for pandemic influenza: Learning from the eclectics' experience. *Alternative & Complementary Therapies*. 2006;12(5):214-21. Available from: <https://doi.org/10.1089/act.2006.12.214>
- Tamiflu. Package insert.: Gilead Sciences, Inc; 2012.
- Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Bonilla H, Jagannathan P, Shafer RW. SARS-CoV-2 antiviral therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021;34(4):e00109-21. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00109-21>
- Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2022;23(1):3-20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
- Ali S, Alam M, Khatoun F, Fatima U, Elsbali AM, Adnan M, et al. Natural products can be used in therapeutic management of COVID-19: Probable mechanistic insights. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;147:112658. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112658>

REFERENCES

- Español E, Kim J, Lee K, Kim J-K. Phytochemicals for the treatment of COVID-19. *Journal of Microbiology*. 2021;59(11):959-77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12275-021-1467-z>
- Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and vitamin C: An experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1451. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>
- Goc A, Niedzwiecki A, Ivanov V, Ivanova S, Rath M. Inhibitory effects of specific combination of natural compounds against SARS-CoV-2 and its Alpha, Beta, Gamma, Delta, Kappa, and Mu variants. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2022;11(4):87-94. Available from: <https://doi.org/10.1556/1886.2021.00022>
- Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *Journal of Integrative Medicine*. 2020;18(2):152-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.02.005>
- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(5):766-88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
- Napolitano F, Xu X, Gao X. Impact of computational approaches in the fight against COVID-19: An AI guided review of 17 000 studies. *Briefings in Bioinformatics*. 2022;23(1):bbab456. Available from: <https://doi.org/10.1093/bib/bbab456>
- Rolta R, Salaria D, Sharma P, Sharma B, Kumar V, Rathi B, et al. Phytocompounds of *Rheum emodi*, *Thymus serpyllum*, and *Artemisia annua* inhibit spike protein of SARS-CoV-2 binding to ACE2 receptor: In silico approach. *Current Pharmacology Reports*. 2021;7(4):135-49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40495-021-00259-4>
- Goc A, Sumera W, Rath M, Niedzwiecki A. Phenolic compounds disrupt spike-mediated receptor-binding and entry of SARS-CoV-2 pseudo-virions. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253489. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253489>
- Xu H, Liu B, Xiao Z, Zhou M, Ge L, Jia F, et al. Computational and experimental studies reveal that thymoquinone blocks the entry of coronaviruses into in vitro cells. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021;10(1):483-94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00400-2>
- Kouligi S, Jani V, Uppuladinne VN M, Sonavane U, Joshi R. Natural plant products as potential inhibitors of RNA dependent RNA polymerase of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251801. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251801>
- Naidu SA, Mustafa G, Clemens RA, Naidu AS. Plant-derived natural non-nucleoside analog inhibitors (NNALs) against RNA-dependent RNA polymerase complex (nsp7/nsp8/nsp12) of SARS-CoV-2. *Journal of Dietary Supplements*. 2021;1-30. Available from: <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.2006387>
- Mishra P, Sohrab S, Mishra SK. A review on the phytochemical and pharmacological properties of *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00219-1>
- Halder P, Pal U, Paladhi P, Dutta S, Paul P, Pal S, et al. Evaluation of potency of the selected bioactive molecules from Indian medicinal plants with MPro of SARS-CoV-2 through in silico analysis. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2022;13(2):100449. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2021.05.003>

31. Bahun M, Jukić M, Oblak D, Kranjc L, Bajc G, Butala M, et al. Inhibition of the SARS-CoV-2 3CLpro main protease by plant polyphenols. *Food Chemistry*. 2022;373:131594. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131594>
32. Shree P, Mishra P, Selvaraj C, Singh SK, Chaube R, Garg N, et al. Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytochemicals of ayurvedic medicinal plants – Withania somnifera (Ashwagandha), Tinospora cordifolia (Giloy) and Ocimum sanctum (Tulsi) – a molecular docking study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2022;40(1):190-203. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1810778>
33. Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from Pelargonium sidoides roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Research*. 2012;94(2):147-56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.006>
34. Theisen LL, Erdelmeier CA, Spoden GA, Boukhallouk F, Sausy A, Florin L, et al. Tannins from Hamamelis virginiana bark extract: Characterization and improvement of the antiviral efficacy against influenza A virus and human papillomavirus. *PLoS One*. 2014;9(1):e88062. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088062>
35. Döring K, Langeder J, Duwe S, Tahir A, Grienke U, Rollinger JM, et al. Insights into the direct anti-influenza virus mode of action of Rhodiola rosea. *Phytomedicine*. 2022;96:153895. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153895>
36. Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best TJ, Gula H, Saxena D, et al. Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Science Advances*. 2022:eabi6110. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi6110>
37. Farahani M, Niknam Z, Amirabad LM, Amiri-Dashatan N, Koushki M, Nemati M, et al. Molecular pathways involved in COVID-19 and potential pathway-based therapeutic targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;145:112420. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112420>
38. Pan M-H, Lai C-S, Dushenkov S, Ho C-T. Modulation of inflammatory genes by natural dietary bioactive compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(11):4467-77. Available from: <https://doi.org/10.1021/jf900612n>
39. Agarwal H, Shanmugam VK. Mechanism-based approach of medicinal plants mediated treatment of inflammatory disorders: A review. *South African Journal of Botany*. 2022;147:380-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.01.018>
40. Duan X, Li Y, Xu F, Ding H. Study on the neuroprotective effects of Genistein on Alzheimer's disease. *Brain and Behavior*. 2021;11(5):e02100. Available from: <https://doi.org/10.1002/brb3.2100>
41. Zhu J, Deng Y-Q, Wang X, Li X-F, Zhang N-N, Liu Z, et al. An artificial intelligence system reveals liquiritin inhibits SARS-CoV-2 by mimicking type I interferon. *BioRxiv*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.074021>
42. Dey M, Ripoll C, Pouleva R, Dorn R, Aranovich I, Zurov D, et al. Plant extracts from Central Asia showing anti-inflammatory activities in gene expression assays. *Phytotherapy Research*. 2008;22(7):929-34. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.2427>
43. Brendler T, Al-Harrasi A, Bauer R, Gafner S, Hardy ML, Heinrich M, et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytotherapy Research*. 2021;35(6):3013-31. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.7008>
44. Singh T, Nigam A, Kapila R. Analyzing the use of medicinal herbs during the first wave and second wave of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*. 2022:1-4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40011-021-01303-5>
45. Parbat AY, Malode GP, Shaikh AR, Panchale WA, Manwar JV, Bakal RL. Ethnopharmacological review of traditional medicinal plants as immunomodulator. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2021;6(2):043-55. Available from: <https://doi.org/10.30574/wjpbphs.2021.6.2.0048>
46. Kumar D, Arya V, Kaur R, Bhat ZA, Gupta VK, Kumar V. A review of immunomodulators in the Indian traditional health care system. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2012;45(3):165-84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.09.030>
47. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Kuchta K, Mukherjee PK, et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Medicinal Research Reviews*. 2021;41(1):630-703. Available from: <https://doi.org/10.1002/med.21743>
48. Jalali A, Dabaghian F, Akbrialiabad H, Foroughinia F, Zarshenas MM. A pharmacology-based comprehensive review on medicinal plants and phytoactive constituents possibly effective in the management of COVID-19. *Phytotherapy Research*. 2021;35(4):1925-38. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.6936>
49. Lyu M, Fan G, Xiao G, Wang T, Xu D, Gao J, et al. Traditional Chinese medicine in COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(11):3337-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.008>

📄 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Душенков Вячеслав, доктор медицинских наук, профессор кафедры естественных наук Колледжа Хостос Комьюнити, Городской университет Нью-Йорка

Researcher ID: AAE-8520-2019

Scopus ID: 6507356097

ORCID ID: 0000-0001-5176-7461

E-mail: vdushenkov@hostos.cuny.edu

Душенкова Анна, BPharm., Pharm.D., BSPS, R.Ph., Институт фармации и наук о здоровье, Университет Ферли Дикинсона

ORCID ID: 0000-0001-6800-2190

Scopus ID: 57194109100

E-mail: annads@fdu.edu

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование, представленное в этой публикации, было поддержано Международным центром Фогарти (Национальные институты здравоохранения) под номером D43TW009672. Тем не менее, содержание статьи является исключительной ответственностью авторов и не обязательно отражает официальную точку зрения Национальных институтов здраво-

📄 AUTHOR INFORMATION

Vyacheslav Dushenkov, Ph.D., Professor, Natural Sciences Department, Hostos Community College, City University of New York

Researcher ID: AAE-8520-2019

Scopus ID: 6507356097

ORCID ID: 0000-0001-5176-7461

E-mail: vdushenkov@hostos.cuny.edu

Anna Dushenkov, BPharm., Pharm.D., BSPS, R.Ph., School of Pharmacy and Health Sciences, Fairleigh Dickinson University

ORCID ID: 0000-0001-6800-2190

Scopus ID: 57194109100

E-mail: annads@fdu.edu

Information about support in the form of grants, equipment, medications

Research reported in this publication was supported by the Fogarty International Center of the National Institutes of Health under Award Number D43TW009672. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

охранения. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Душенков Вячеслав

доктор медицинских наук, профессор кафедры естественных наук Колледжа Хостос Коммьюнити, Городской университет Нью-Йорка

500 Гранд Конкурс, Бронкс, Нью-Йорк, США, 10451

Тел.: +1 (718) 5184444

E-mail: vdushenkov@hostos.cuny.edu

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Vyacheslav Dushenkov, Ph.D.

Professor, Natural Sciences Department, Hostos Community College, City University of New York

500 Grand Concourse, Bronx, New York, USA, 10451

Tel.: +1 (718) 5184444

E-mail: vdushenkov@hostos.cuny.edu

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ДВ

Сбор материала: ДВ, ДА

Анализ полученных данных: ДВ, ДА

Подготовка текста: ДВ, ДА

Редактирование: ДВ, ДА

Общая ответственность: ДВ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: DV

Data collection: DV, DA

Analysis and interpretation: DV, DA

Writing the article: DV, DA

Critical revision of the article: DV, DA

Overall responsibility: DV

Благодарность

Авторы выражают благодарность Леонарду Глозману за техническую помощь в написании и корректуру рукописи

Поступила 02.02.22

Принята в печать 31.03.22

Aknowlegement

Authors wish to thank Leonard Glozman for technical writing assistance and proofreading the manuscript

Submitted 02.02.22

Accepted 31.03.22