

УДК 615.281.8:615.322

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університету імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000 (gorchakovan@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-7240-5862

Юлія ГУСЕВА

аспірант кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська область, Україна, 16600 (yulia.guseva19@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2726-7093

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В. Г. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

Станіслав ВЕСЕЛЬСЬКИЙ

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка, просп. Академіка Глушкова, 4, м. Київ, Україна, 03022 (Sprvesel@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1926-8771

Анна ДОРОШЕНКО

кандидат медичних наук, асистент кафедри фармакології, Національний медичного університету імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000 (annadoroshenko2015@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6158-0964

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В. Г. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

DOI: 10.33617/2522-9680-2022-1-4

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Гусева Ю., Гарник Т., Весельський С., Дорошенко А., Горова Е. (2022). Противірусна дія лікарських рослин (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 1, 4–14, doi: 10.33617/2522-9680-2022-1-4

ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мета. Лікування вірусних захворювань, викликаних резистентними штамами потребує розробки нових лікарських препаратів. Тому на сьогоднішній день лікарі та науковці все частіше звертають увагу на застосування препаратів рослинного походження.

Методологія. Дана стаття є літературним оглядом.

Наукова новизна. Дані лікарські засоби мають широкий спектр антивірусної активності, різноманітні механізми дії по відношенню до вірусів, що викликають гострі респіраторні інфекції, грип, COVID-19, герпес, гепатит та інші, відрізняються від синтетичних засобів м'якою терапевтичною дією, впливом на різні ланки патологічного процесу, низькою токсичністю, що дозволяє застосовувати їх тривалий час. Рослини містять метаболіти, які завдяки різним механізмам дії можуть інгібувати прикріплення вірусу до клітини та його подальше розмноження. Мало дослідженими залишаються механізми дії вторинних метаболітів такі як: флавоноїди, терпеноїди, лігніни, дубильні речовини, алкалоїди, поліфеноли, сапоніни, що здатні інгібувати вірус на кожному етапі його відтворення або виявляти імунomodulatory ефект. В практичній медицині частіше призначають комплексні, а не монопрепарати. Подібним комплексним фітопрепаратом з противірусною активністю є протефлазид. Препарат містить екстракти трави шучки дернистої (*Deschampsia cespitosa*), кунічика наземного (*Salatagrostis epigaejos L.*). Тому діючими речовинами вважаються флавоноїдні глікозиди. Препарат стимулює продукцію ендогенних альфа і гаммаінтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність та нормалізує імунний статус організму. Як і інші біофлавоноїди проліфераз володіє антиоксидантним впливом на вірус. Також було встановлено, що препарат

стимулює продукцію ендогенних альфа і гаммаінтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність та нормалізує імунний статус організму. Як і інші біофлавоноїди проліфераз володіє антиоксидантним впливом на вірус. Флавоноїди можуть інгібувати, крім полімераз, також інші ферменти, такі як оксидоредуктази, ДНК-синтази, фосфатази, протеїнофосфокінази. Вони можуть мати модулюючу дію на різні компоненти каскадів передачі сигналів, включаючи тирозинкіази, MAP-кінази, протеїнкінази С.

Висновки. Вітчизняний комбінований препарат протепфлазид має широкий спектр протівірусної дії, може бути призначений в комплексному лікуванні респіраторних вірусних інфекцій, грипу, герпесу, гепатиту, COVID-19.

Ключові слова: вірусні хвороби, лікарські рослини, фітопрепарати, протівірусна дія.

Nadiia GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at Pharmacology Department, Bogomolets National Medical University, Victory Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 02000 (gorchakovan@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-7240-5862

Yulia GUSEVA

Postgraduate Student at Biology Department, Nizhyn Mykola Gogol State University, Grafaska str., 2, Nizhyn, Chernihiv region, Ukraine, 16600 (yulia.guseva19@gmail.com)

ORCID:

Tetiana HARNYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at Physical Education, Sports and Human Health Department, V.I. Vernadsky Taurida National University, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

Stanislav VESELSKY

Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute of High Technologies of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Akademika Glushkova Avenue, 4, Kyiv, Ukraine, 03022 (Spvesel@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1926-8771

Anna DOROSHENKO

Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at Pharmacology Department, Bogomolets National Medical University, Peremohy Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 02000, (annadoroshenko2015@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6158-0964,

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at Physical Education, Sports and Human Health Department, V.I. Vernadsky Taurida National University, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

To cite this article: Gorchakova N., Guseva Yu., Harnyk T., Veselsky S., Doroshenko A., Gorova E. (2022). Protivirusna diia likarskykh roslyn (ohliad literatury) [Anti-virus action of medicinal plants (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 4–14, doi: 10.33617/2522-9680-2022-1-4

ANTI-VIRUS ACTION OF MEDICINAL PLANTS (LITERATURE REVIEW)

Aim. Treatment of viral diseases caused by resistant strains requires the development of new drugs. Therefore, today doctors and scholars are increasingly drawing attention to the use of plant drugs.

Methodology. This article is a literary review.

Scientific novelty. These drugs have a wide range of antiviral activity, various mechanisms of action in relation to viruses that cause acute respiratory infections, flu, COVID-19, herpes, hepatitis and others, differ from synthetic drugs with a mild therapeutic effect, influencing various pathological links process, low toxicity, which allows them to apply for a long time. Plants contain metabolites, which, due to different action mechanisms, can inhibit the attachment of the virus to the cell and its subsequent reproduction. Mechanisms of action of secondary metabolites remain such as: flavonoids, terpenoids, lignins, tannins, alkaloids, polyphenols, saponins that are capable of inhibiting the virus at each stage of its reproduction or detect an immunomodulatory effect. In practical medicine more often

appoint complex, not monophlores. Similar complex phytopreparation with antiviral activity is proteblazide. The drug contains extracts of grasses *Deschampsia Cespitosa* and *Calamagrostis Epigéjos L.* Therefore, the active substances are flavonoid glycosides. The drug stimulates the production of endogenous alpha and gamma interferons, which increases nonspecific resistance and normalizes the immune status of the organism. Like other bioflavonoids, proliferase has antioxidant influence on the virus. It has also been that the drug stimulates the production of endogenous alpha and gamma interferons, which increases nonspecific resistance and normalizes the immune status of the organism. Like other bioflavonoids, proliferase has antioxidant influence on the virus. Flavonoids can inhibit, in addition to polymerase, also other enzymes such as oxiductase, DNA synthase, phosphatase, proteinfosphokinase. They can have a modulating effect on various components of signal transmission cascades, including tyrosinequiasis, Mar-kinase, protinkinase C.

Conclusions. Domestic combined proteflazidum preparation has a wide range of antiviral actions, may be intended in the complex treatment of respiratory viral infections, flu, herpes, hepatitis, COVID-19. Native combine plant drug proteflazidum has the wide spector of antiviral action may be prescribed in the complex treatment of the respiratory virus diseases, herpes, hepatitis, COVID-19.

Key words: viral diseases, phytoplants, phytopreparations, antiviral action.

Вступ

Вірусні хвороби становлять загрозу для здоров'я людини через постійну мутацію геномів вірусів. А лікування захворювань, викликаних резистентними штамми потребує розробки нових лікарських препаратів (Dikid, 2013, Yasuhara-Bell J, 2010).

На сьогоднішній день лікарі віддають перевагу рослинним препаратам для лікування вірусних захворювань, оскільки такі лікарські засоби менш токсичні та до них рідше розвивається стійкість. Фітопрепарати відрізняються від синтетичних засобів м'якою терапевтичною дією, впливом на різні ланки патологічного процесу, низькою токсичністю, що дозволяє застосовувати їх тривалий час (Gljadelova, 2020).

Рослини містять різноманітні метаболіти, які завдяки різним механізмам дії можуть інгібувати поширення вірусу (Dikid, 2013, Ghosh, 2009, Khan, 2005).

Антивірусні властивості фітопрепаратів були відмічені ще з давніх-давен. У деяких країнах Азії рослини залишаються основним джерелом антивірусних препаратів. На фармацевтичному ринку захід-

них країн від 25% до 50% фармакологічних препаратів мають рослинне походження. Також за даними ВООЗ, близько 80% населення планети залежать від вакцин та ліків рослинного походження (Ekor, 2014, Ghildiyal, 2020, Mukhtar, 2008).

Повідомляється, що лікувальний ефект щодо величезної кількості захворювань проявляють майже 2500 рослин (Sala, 2011, Slikkerveer, 2006). Також рослини продукують близько ста тисяч вторинних метаболітів. Їх класифікують на основі шляхів їхнього синтезу та за будовою (Wahyuni, 2014, с. 276-283). Попри те, що серед вторинних метаболітів рослин багато антивірусних речовин, лише малий відсоток таких речовин досліджувався систематично у терапевтичних цілях (De Clercq, 2005, Dikid, 2013, Hostettmann, 2002). Вперше компанія Booster провела дослідження 288 рослин щодо активності проти вірусу грипу (Chantrill, 1952, pp. 74-84).

Також залишаються мало дослідженими механізми дії вторинних метаболітів. Вторинні метаболіти здатні інгібувати вірус на кожному етапі його відтворення або виявляти імуномодулюючий ефект.

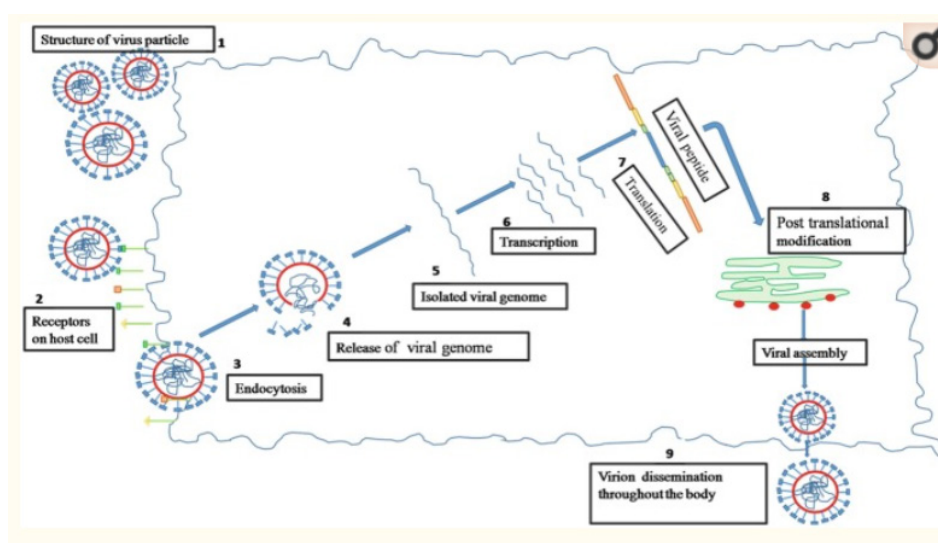


Рис. 1. Стадії вірусної інфекції

На рисунку 1 показано стадії вірусної інфекції: коли вірус знаходиться поза клітиною – 1, поверхневі білки прикріплюються до клітинних рецепторів – 2, захоплення вірусу шляхом ендоцитозу, – 3, звільнення вірусної РНК/ДНК в середині клітини – 4, готовність РНК/ДНК до реплікації – 5, транскрипція вірусного генома – 6, синтез вірусних білків – 7, посттрансляційна модифікація білків – 8, збирання вірусних частинок в нову вірусну частку – 9 (Ghildiyal, 2020, pp. 279-295).

Способи екстракції діючих речовин рослин, очищення, розділення також повністю недосконалі. Їхня якість залежить від розчинників, придатних для екстракції та тканини/частини рослини, в якій міститься найбільше. Тож важливим є впровадження різних методів виділення, очищення біоактивних молекул з екстрактів рослин та оцінка їхньої антивірусної активності (Esposito, 2016; Кароор, 2017).

Найбільше вплив рослинних похідних вивчений щодо вірусу простого герпесу, вірусу грипу, вірусів гепатитів (А, В, С), вірусу імунодефіциту. Менше досліджено вплив рослинних похідних на розвиток вірусу Денге, вірусу чикунгуня, інших альфавірусів (Ghildiyal, 2020, pp. 279-295).

Тож актуальним залишається упорядкувати інформацію, які саме рослинні похідні проявляють антивірусні властивості, як їх класифікують, які механізми розвитку і відтворення інгібують і з яких рослин їх виділяють.

Гепатит. Бетулінова кислота, виділена з сон-трави (*Pulsatilla chinensis*) проявляє інгібувальний ефект на реплікацію вірусу гепатиту В (Yao, 2009, pp. 2599-2614).

Показано, що екстракт куркуми (*Curcuma longa*) інгібує транскрипцію гену HBV X (HBx) через P-53 опосередкований шлях і не має цитотоксичного ефекту на клітини печінки (Kim, 2009, pp. 189–196).

Компонент LPRP-Et виділений з кореня мишачого гіацинту *Liriope platyphylla* має інгібувальний ефект на вірус гепатиту В через сигнальний шлях за участі NF-κB універсального фактора транскрипції (Huang, 2014, pp. 16–24).

Також було показано, що флавоноїд геністин є ефективним проти вірусу гепатиту В. Флавоноїд присутній у представників родини *Fabaceae*. Також ефективність геністину зростає, якщо лікування поєднувати з антивірусними препаратами синтетичного походження – ацикловіром та ганцикловіром (LeCher, 2019, pp. 499).

Насіння винограду містить фенольні компоненти, які можуть інгібувати розвиток вірусу гепатиту С (Chen, 2016, pp. 490).

Екстракт з насіння бузини чорної проявляє антивірусні властивості щодо вірусу гепатиту С за рахунок інгібування NS3 протеази (Ghannad, 2014; Javed, 2011; Schmid, 2018; Ye, 2017; Yin, 2018).

Солодка, яка багата біологічно активними речовинами, має противірусні властивості, в тому числі ефективна при лікуванні гепатиту С. Ця активність проявляється завдяки вмісту гліциризину-1 та 3-гліцеризової кислоти, глюкокумарину та іншим біологічно активним речовинам солодки (Fukuchi, 2016, pp. 771-785).

Антоціан дельфіндин перешкоджає прикріпленню вірусу до клітини-господаря. Антоціани з насіння винограду *Vitis vinifera* – дельфіндин, ціанідин, мальвідин, петунін, пеонідин проявляють антивірусну активність щодо вірусу гепатиту А (Joshi, 2015, pp. 1-10).

Екстракт з листя зеленого чаю завдяки вмісту епігалатехіну-3 галату інгібує вірус гепатиту А (Randazzo, 2017, pp. 150-156).

Також витяжка з насіння винограду справжнього *Vitis vinifera* проявляє інгубуючі властивості щодо вірусу гепатиту А (Su, 2011, pp. 3982–3987).

Гінзенозид, виділений із женьшеню також використовується у лікуванні гепатиту А (Kulka, 2009, pp. 169–184).

Герпес. Вірусом герпесу інфіковано від 45 до 98% людей у світі (Fatahzadeh, 2007, pp. 1383-1391).

Куркумін та похідні галіум куркумін та купрум куркумін здатні зменшувати експресію генів первинної відповіді та, відповідно, інфекційність (Kutluay, 2008, pp. 239–247).

Екстракт з листя білої шовковиці *Morus alba* та алоє вера *Aloe vera* має антивірусний ефект щодо вірусу простого герпесу 1 типу (El-Toumy, 2018, p. 58).

Було показано, що флавоноїд кверцетин блокує зв'язування вірусів простого герпесу 1 і 2 типу з мембраною та перешкоджає проникненню в клітину. Також кверцетин блокує активацію ядерного фактора каппа NF-κB.

Спірокотехол, виділений з екстракту кореня *Tanacetum vulgare* пижма звичайного, блокує проникнення вірусу та перешкоджає синтезу HSV-1 gC і HSV-2 gG глікопротеїнів. Алкалоїд спірокоталенол, який виділяють з екстракту кореня пижма звичайного, блокує приєднання вірусу до клітини та інгібує синтез глікопротеїнів gC у вірусу простого герпесу 1 типу та gG у вірусу простого герпесу 2 типу.

Модифікації бетулінової кислоти C3 та C28 проявили антивірусну активність щодо вірусу простого герпесу 1 типу та вірусу імунодефіциту 1 типу (Kazakova, 2018, pp.740–744).

У 2012 році було зареєстровано патент WO20091589A1 у Польщі про використання плодів або частин калини звичайної *Viburnum opulus* у профілактиці та лікуванні вірусу простого герпесу (Lipkowski, 2011).

Сірковмісні сполуки присутні у всіх плодах родини *Brassicaceae*. І сполуки на основі структур брасиніну та сульфурафану перевіряли щодо активності проти вірусу простого герпесу.

До збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій належать риновіруси, аденовіруси, віруси грипу і парагрипу (Kriuchko, 2018, pp. 28-34). Грип та інші вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів завжди займають провідне місце в інфекційній патології людини, особливо дітей. Протигрипозні засоби не завжди є надійним захистом від інфекції, що пов'язано з високим ступенем мутації, виникненням стійких штамів (Principi, 2018, pp. 750-757). Здавна встановлена протівірусна активність екстракту квіток липи при гострих респіраторних захворюваннях у дорослих і дітей. Серед біологічно активних речовин липи протівірусна активність властива флавоноїдам, гірким та дубильним речовинам, вітаміну С, ефірним оліям, фітонцидам та ін. (Gljadelova, 2020, pp. 82-92).

Протівірусна активність у рослин-терпеноїдів (монотерпени, сесквитерпени, тритерпени) була встановлена на моделі вірусу грипу з активною формулою H7N1 та N2. Вивчали активність амізону, сесквитерпену цетауролектину, що була в 1,5 раза вище активності озельтамівіру на моделі штаму епідемічного вірусу грипа H7N1. Також перевіряли активність озельтамівіру сескветорами – алколіж, алантолану цестиролексин на моделі вірусу грипа H7N1 (Fraga, 2012; Grienke, 2014; Laconi, 2014; Moses, 2014; Pu, 2013). Екстракти листя солодки впливають як на вірус хвороби (Omer, 2014; Shebl, 2012; Wang, 2013), мають антигерпесну дію (Ghannad, 2014).

Віруси грипу поділяють на три типи – А, В, С. Тип А підрозділяють ще на деякі субтипи залежно від поверхневих глікопротеїнів, гемаглютиніну та нейромінідази. Залежно від генетичних особливостей та мутацій віруси грипу виділяють у дві різні категорії: сезонна та пандемічна вірусна інфекція з високим рівнем захворюваності та смертності (Medina, 2011, pp. 590–603).

Епітеліальні клітини дихальних шляхів є первинною мішенню вірусної інфекції. Розпізнавання вірусу грипу через антиген-репрезентуючі клітини та патерн-розпізнавальні рецептори (PRRs) підвищує синтез інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлин. Це спричиняє появу опосередкованих симптомів (Bahadoran, 2016, p. 1841).

С4 модифікація дигідрохінопімарової кислоти посилює антивірусну активність щодо штаму H7N1 вірусу грипу (Kazakova, 2018, pp. 740-744).

Антоціани, ціанідин, 3-о-арабінозид, дельфінін, мальвідин, пеларгонін, пеонідин, петунідин, джерелом яких є ягоди чорної смородини, проявляють антивірусну активність щодо вірусу грипу А та В (Slimestad, 2002, pp. 3228–3231).

Антоціани, виділені з представників роду *Solanum* виявили ефективність проти вірусу грипу А та В (Hayashi, 2003, pp. 242-244).

Екстракт з соку та насіння шовковиці білої *Morus alba* містить ксианідин-3-рутинозу та завдяки їй проявляє слабкі інгібувальні властивості щодо вірусу грипу В (Kamei, 2015, pp. 1150–1158).

Очищений антоціан ціанідин-3-самбубіозид з плодів бузини чорної також проявляє антивірусні властивості при грипі (Swaminathan, 2013, pp. 6563–6572).

Для лікування гострих респіраторних вірусних захворювань також у комплексну специфічну фармакотерапію додають БАДи, які, окрім рослин, містять метаболітні речовини. Так, призначення у складі фармакотерапії БАД, який містить L-лізин, грипистан, екстракт ехінацеї, флавоноїди, цинк, екстракт кори верби, рутин і кверцетин, кислоту аскорбінову, вітамін Е, тіамін, ціалокобаламін, прискорює процес одужання хворих з респіраторними вірусними інфекціями, підвищує активність імунної відповіді Т-ланки імунної системи (Vekovcev, 2019, pp. 41-45).

Лікарі, які застосовують у комплексній фармакотерапії гострих респіраторних вірусних інфекцій фітопрепарати, звертають увагу на те, що вони на тривалий час підвищують активність імунної системи завдяки імуномодуючим властивостям (Abdelkebir, 2019, pp. 189-196).

Застосування лікарських рослин у складі комплексної фармакотерапії розширює терапевтичні можливості та сприяє досягненню кращих результатів лікування.

Первоцвіт весняний (*Primula teris L*) має протівірусну активність стосовно вірусу грипу А. Входить до складу таблеток Бронхіпрет з екстрактом чебрецю та плюща, також має протизапальний вплив, завдяки дії на ліпооксидантний шлях метаболітів арахідонової кислоти, вивільнення інтерлейкіну 8 (Wagner, 2015, pp. 359-368).

ВІІ. Із зеленої водорості *Nostoc ellipsosporum* виділяють лектин асциановірин-N (ascyanovirin-N), який перешкоджає зв'язуванню вірусного білка gp120 з клітинними рецепторами (Gandhi, 2000, pp. 141-148).

Чуванон, виділений з плодів чорної шовковиці *Morus nigra* здатний інгібувати активність зворотної транскриптази та інтегрази (Esposito, 2016, pp. 1383-1391).

Важливою рослиною, яку використовують при лікуванні ВІЛ є *Aloe vera*. Листки алоє складаються з желеподібної маси, яка використовується при лікуванні захворювань шкіри, які асоційовані з ВІЛ. Також ацеманан, екстрагований з алоє, застосовують в антиретровірусній терапії.

Часник *Allium sativum* та імбир (*Zingiber officinale*) застосовують для лікування супутніх бактеріальних і грибних інфекцій та зменшенні нудоти при ВІЛ.

Попри токсичність насіння гінкго білоба (*Ginkgo biloba*), ізольовані компоненти з нього можуть запобігти втраті пам'яті, яка може виникати при імунodefіциті.

Екстракти з меліси лікарської *Melissa officinalis* в умовах *in vitro* проявляють антивірусні властивості щодо ВІЛ та вірусу простого герпесу (Mukhtar, 2008, pp. 111-120).

Крім ВІЛ, рослинні препарати також призначають при інших станах, які супроводжуються імунodefіцитом, таких як пташиний грип та COVID-19. Пташиний грип супроводжується лихоманкою, болями в суглобах. Пташиний грип лікують препаратами селену, але існує багато протівірусних стратегій, які включають протидію надходження вірусу в клітину, блокаду трансляції вірусних білків, вплив на комплексоутворення РНК та інше. Медицина Аюрведи пропонує включати до складу протівірусних засобів при пташиному грипі препарати рослин (Randazzo, 2017, pp. 150-156). Запропоновані екстракти рослин *Ocinum terriflorum*, *Terminalia chebula* та інші рослини, які попереджають надходження, реплікацію вірусу. Ці рослини також попереджають тромбоутворення. Додавання до протівірусних засобів типу біоверину, імуноглобуліну, інтерлейкіну, рибаверину фітопрепаратів китайської медицини, у хворих на COVID-19 зменшували прояви кашлю, втомлюваність, апное та інші, головний

біль, міалгію, поліпшував показники аналізу крові (Gandhi, 2000, pp. 141-148).

Коронавірусне захворювання (COVID-19). Препарати рослинного походження включають у фармакотерапію коронавірусного захворювання, припускаючи, що їх включення знижує смертність. Для дослідження були вибрані рослини, діючі речовини яких можуть блокувати протеїни сигнальних шляхів коронавірусу.

Серед діючих речовин рослин згадують гліцериди солодки, кверцетин китайського лимонника та інше. Зазначено, що з 43 досліджуваних рослин 29 містять діючі речовини, які можна застосовувати проти COVID-19 (Cardillo, 2008; Gandhi, 2000; Zhang, 2020).

В наш час багато зусиль спрямовано на отримання антивірусних речовин шляхом генетичної інженерії. Гени, які кодують білки, залучені до синтезу вторинних метаболітів трансформують в геном кишкової палички *E. coli*. Але недолік такого способу отримання антивірусних речовин полягає у нефункціональності багатьох рослинних ензимів (Kragur, 2015, p. 8143).

Генетична інженерія метаболічних шляхів, в результаті яких продукуються антивірусні речовини, має високий потенціал. Наприклад, у рослинах алкалоїду скополаміну набагато менше, ніж гіосциаміну. Але скополамін має вищу біологічну активність та проявляє менше побічних ефектів (Cardillo, 2008, pp. 1-7).

Попри те, що у кореневих волосках *Hyoscyamus muticus* високий рівень скополаміну, вміст гіосциаміну теж високий. Тож, щоб досягнути високого вмісту лише скополаміну, трансформували ген, який кодує гіосциамін 6 бета гідроксилазу з блекоти чорної *Hyoscyamus niger* та клітини беладонни звичайної *Atropa belladonna*. У результаті в цих клітинах зростала продукція скополаміну (Paterson, 2005; Wolfgang, 2004).

Справа в тому, що гіосциамін 6 бета гідроксилаза каталізує окиснення гіосциаміну в скополамін (рис. 2).

Сучасна фармакологія все частіше розвивається в напрямку розробки багатокомпонентних сумішей,

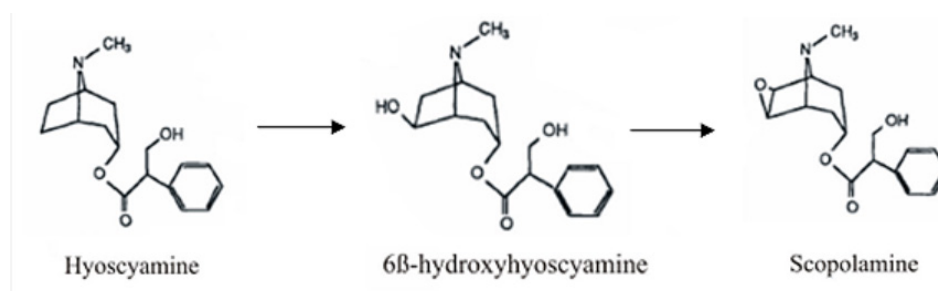


Рис. 2. Окиснення гіосциаміну в скополамін

які містять різні компоненти з 10-20 рослин (Leonard, 2008; Zak, 1999).

Також біологічно активні речовини, наприклад, кверцетин має низьку розчинну біодоступність, а також проходить швидкий шлях перетворення в організмі. З огляду на це зменшується його ефективність при лікуванні захворювань. Тож важливим етапом є розробка біосумісних та біодеградабельних речовин, в які можна інкапсулювати кверцетин та завдяки цьому підтримувати потрібний рівень кверцетину в крові (Hopkins, 2007; Hopkins, 2008).

Рослини містять різні вторинні метаболіти такі як: флавоноїди, терпеноїди, лігніни, дубильні речовини, алкалоїди, поліфеноли, сапоніни, таніни, полісахариди, стероїди, тіосульфати, кумарини та інші, які мають антивірусну дію. Антивірусні властивості проявляють феноли, каротиноїди, терпеноїди, алкалоїди. Встановлено, що рослинні похідні мають різний механізм дії проти вірусів (Ghildiyal, 2020, pp. 279-295).

У практичній медицині частіше призначають комплексні, а не монопрепарати. Подібним комплексним лікарським засобом рослинного походження з протівірусною активністю є препарат протекфлазид. Препарат містить екстракти трав *Deschampsia cespitosa* та *Calamagrostis epigijos L.* Діючі речовини – флавоноїди. Встановлено, що препарат пригнічує вірусоспецифічні РНК- та ДНК-полімерази, у тому числі вірусів герпесу 1 та 2 типу, гепатитів В та С, збудників респіраторних вірусних захворювань, грипу, COVID-19, що обумовлює блокаду реплікації нуклеїнових кислот вірусів та запобігає розповсюдженню вірусів.

Протекфлазид стимулює продукцію ендогенних альфа- і гама-інтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність та нормалізує імунний статус організму, при цьому не здійснює імунотоксичної дії. Протекфлазиду притаманна антиоксидантна дія.

Надалі встановили, що біофлавоноїди протекфлазиду інгібують активність зворотньої транскриптази, ДНК- та РНК- полімераз, тимідинкінази вірусів та , при цьому, посилюють дію апоптоз-індукуючих речовин.

Надалі визначили, що протекфлазид в концентрації 0,48 мг/мл повністю інгібує нейрамідиназну активність вірусу грипу А та стандартного препарату нейрамідинази. При вивченні впливу протекфлазиду на реплікацію вірусу грипу показано також здатність препарату пригнічувати РНК- полімеразу.

Ефективність протекфлазиду щодо гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу, підтвердили експериментально та результатом клінічних досліджень (Vysochyна, 2020; Wang, 2020).

Матеріали дослідницької експериментальної роботи спеціалістів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» показали, що протекфлазид виявляє високу протівірусну активність *in vitro* на моделі з використанням коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней, інгібуючи розмноження РНК-вмісного коронавірусу (ефективність підтверджена на двох культурах клітин; пригнічення на 6 логарифмів), який подібний за структурою до коронавірусу людини (Rybalko, 2020, pp. 1-42).

Дослідженнями американських учених Національної лабораторії у Галвестоні, яка спеціалізується на дослідженнях вірусів SARS/MERS/COVID-19, Департаменту мікробіології та імунології Центру біозахисту та нових хвороб (Національна лабораторія Галвестона, Медичний факультет Техаського університету, Галвестон, США) в умовах *in vitro* на клітинних культурах нирок африканської зеленої мавпи (Vero E6) та клітинах легеневої аденокарциноми людини з рецептором ACE2 (A549/ACE2) продемонстрована здатність препарату протекфлазид попереджувати вірус-індукований цитопатичний ефект, викликаний SARS-CoV-2 (USA-WA-1/2020 isolate), та надавати 100% протівірусний захист від ураження клітин вірусом SARS-CoV-2 (Tseng, 2021).

Нааявні наукові дослідження, виконані в зарубіжних лабораторіях, підтверджують, що флавоноїди (апигенін, лютеолін, кверцетин) активують транскрипційний фактор Nrf2, завдяки чому знижують експресію рецепторів ACE2 у респіраторних епітеліальних клітинах, чим перешкоджають проникненню вірусу в клітини епітелію та блокують розмноження вірусу SARS-CoV-2. Активація транскрипційного фактора Nrf2 дає можливість попереджувати або знижувати тяжкість перенесення організмом навантаження вірусом SARS-CoV-2, захищаючи клітини організму від оксидативного стресу та запалення, сприяючи зниженню вірогідності виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому (Lee, 2018; McCord, 2020; Mendonca, 2020; Silva-Palacios, 2018; Theoharides, 2020; Wang, 2018).

При гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей протекфлазид призначають у складі сиропу флавовір.

Протекфлазид (у формі крапель та сиропу) призначають при герпесі 1 та 2 типів (в тому числі генітальному у вигляді супозиторіїв), цитомегаловірусу, папіломатозі (вважають основою дисплазії та раку шийки матки). Протівірусна дія протекфлазиду дає можливість його призначенням в стоматології (Ananieva, 2017, pp. 809-812).

Важливе значення став мати Протефлазид® після отримання результатів експериментальних і клінічних досліджень щодо підтвердження його ефективності при гепатитах В та С (Реченка, 2015, pp. 78-97).

Особливу увагу останніх років у дослідників була прикута до можливості природних поліфенолів перешкоджати взаємодії коронавірусу з клітиною. Флавоноїди можуть інгібувати, крім полімераз, також інші ферменти, такі як оксиредуктази, ДНК-синтази, фосфатази, протеїнфосфокінази. Вони можуть мати модулюючу дію на різні компоненти каскадів передачі сигналів, включаючи тирозинкіназу, MAP-кіназу, протеїнкіназу С та інші (Sosa, 2017, pp. 1-9).

Флавоноїди блокують як протеази коронавірусу, так і нуклеокапсидний білок, РНК-залежну полімеразу, праймазу, геліказу, езонуклеазу. Флавоноїди та глікозиди блокують іонні канали, що приймають участь у вивільненні віріонів (Jo, 2019, pp. 2023-2030).

Доклінічні дослідження показали, що *in vitro* протефлазид інгібує 3CL-протеазу та РНК-полімеразу, чим пригнічує реплікацію коронавірусу SARS-CoV-2. При призначенні протефлазиду хворим на COVID-19 по 20-30 крапель 3 рази на добу, показали лікувальну ефективність препарату. Препарат сприяє елімінації вірусу протягом 7-10 днів, не має негативного впливу на організм, госпіталізації вимагав лише один хворий зі зниженим показником сатурації нижче 90% (Vorshchov, 2020, pp. 126-127).

Висновок

Таким чином, незважаючи на існуючий арсенал протівірусних засобів, встановлена необхідність додавати в комплексну терапію фітопрепарати, які можуть досягати підвищення ефективності і безпечності лікування. Разом з тим, слід прийняти до уваги, що включення цих засобів в комплексну фармакотерапію вірусних хвороб може бути здійснено після отримання результатів експериментальних і клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

- Abdelkebir R., Alcántara C., Falcó I., Sánchez G., Garcia-Perez J. V., Neffati M., Collado M. C. Effect of ultrasound technology combined with binary mixtures of ethanol and water on antibacterial and antiviral activities of *Erodium glaucophyllum* extracts. *Innovative food science & emerging technologies*. 2019; 52: 189-96. doi:10.1016/j.ifset.2018.12.009
- Ananieva M.M., Faustova M.O., Basarab Y.O., Loban G.A. Antimicrobial effect of proteflazid extract on microflora of peri-implant areas in infectious and inflammatory complications after dental implantation. *Запорожський медичний журнал*. 2017; 19(6): 809-12. doi:10.14739/2310-1210.2017.6.115264
- Báez-Santos Y.M., John S.E.S., Mesecar A.D. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral research*. 2015;115:21-38. doi:10.1016/j.antiviral.2014.12.015
- Bahadoran A., Lee S.H., Wang S.M., Manikam R., Rajarajeswaran J., Raju C.S., Sekaran S.D. Immune Responses to Influenza Virus and Its Correlation to Age and Inherited Factors. *Front. Microbiol.* 2016;7:1841. doi:10.3389/fmicb.2016.01841
- Borshchov S.P., Panasiuk O.L., Matiash V.I., Hovorova D.V., Trembachova N.S. Dosvid zastosuvannya Proteflazidu pry profilaktitsi ta likuvanni COVID-19. Aktualnaia ynfektolohyia. 2020; 8(5):126-7. (Ukr) [Борщов С.П., Панасюк О.Л., Матяш В.І., Говорова Д.В., Трємбачова Н.С. Досвід застосування Протефлазиду при профілактиці та лікуванні COVID-19. Актуальна інфектологія. 2020; 8(5):126-7]
- Cardillo A.B., Talou J.R., Giulietti, A.M. Expression of *Brugmansia candida* Hyoscyamine 6beta-Hydroxylase gene in *Saccharomyces cerevisiae* and its potential use as biocatalyst. *Microb Cell Fact.*2008;7.1:1-7. doi:10.1186/1475-2859-7-17
- Chantrill, B.H., Coulthard, C.E., Dickinson, L., Inkley, G.W., Morris, W., Pyle, A.H. The action of plant extracts on a bacteriophage of *Pseudomonas pyocyanea* and on influenza A virus. *J Gen Microbiol.* 1952; 6(1-2):74-84. doi:10.1099/00221287-6-1-2-74
- Chen W.C., Tseng C.K., Chen B.H., Lin C.K., Lee J.C. Grape Seed Extract Attenuates Hepatitis C Virus Replication and Virus-Induced Inflammation. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 490. doi:10.3389/fphar.2016.00490
- De Clercq E. Recent highlights in the development of new antiviral drugs. *Curr Opin Microbiol.* 2005; 8: 552-60 doi:10.1016/j.mib.2005.08.010
- Dikar J., Focks D., Gubler D., Barrera R., Guzman M.G. Towards a global dengue research agenda. *Trop Med Int Health.* 2007; 12: 695-9. doi:10.1111/j.1365-3156.2007.01838.x
- Dikid T., Jain S.K., Sharma A., Kumar A., Narain J.P. Emerging and reemerging infections in India. *Indian J Med Res.* 2013; 138: 19-31.
- Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 2014; doi:10.3389/fphar.2013.00177
- El-Toumy S.A., Salib J.Y., El-Kashak W.A., Marty C., Bedoux G., Bourgougnon N. Antiviral effect of polyphenol rich plant extracts on herpes simplex virus type 1. *Food Sci. Hum. Wellness.* 2018;7:91-101. doi:10.1016/j.fshw.2018.01.001
- Esposito F, Carli I, Vecchio CD, Xu L, Corona A, et al. (2016) Sennoside A, derived from the traditional Chinese medicine plant *Rheum L.*, is a new dual HIV-1 inhibitor effective on HIV-1 replication. *Phytomed* 23: 1383-1391. doi:10.1016/j.phymed.2016.08.001
- Fatahzadeh M., Schwartz R.A. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;57:737-763. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.027.
- Fraga B. M. Natural sesquiterpenoids. *Natural product reports.* 2012; 29(11):1334-66. doi:10.1039/B706427F
- Fukuchi A.R., Atachi K., Odai-ide R., Watanabe S., Ono H., Terakubo S. Antiviral and antitumor activity Licorice Root Extracts. *In vivo researches.* 2016; 11-12: 771-85. doi:10.1016/j.jtcme.2020.05.003
- Fuzimoto A.D., Isidoro C. The antiviral and coronavirus-host protein pathways inhibiting properties of herbs and natural compounds-Additional weapons in the fight against the COVID-19 pandemic?. *Journal of traditional and complementary medicine.* 2020;10(4):405-19. doi:10.1016/j.jtcme.2020.05.003

- Gandhi M.J., Boyd M.R., Yi L., Yang G.G., Vyas G.N. Properties of Cyanovirin-N (CV-N): Inactivation of HIV-1 by Sessile Cyanovirin-N (SCV-N) *Dev. Biol.* 2000;102:141–8.
- Ghannad M.S., Mohammadi A., Safiallah S., Faradmal J., Azizi M., Ahmadvand, Z. The effect of aqueous extract of *Glycyrrhiza glabra* on herpes simplex virus 1. *Jundishapur journal of microbiology.* 2014; 8(7): e11616. doi:10.5812/jjm.11616
- Ghildiyal R., Prakash V., Chaudhary V.K., Gupta V., Gabrani R. Phytochemicals as Antiviral Agents: Recent Updates. *Plant-derived Bioactives.* 2020; 5: 279-95. doi:10.1007/978-981-15-1761-7_12
- Ghosh T, Chattopadhyay K, Marschall M, Karmakar P, Mandal P. Focus on antivirally active sulfated polysaccharides: From structure-activity analysis to clinical evaluation. *Glycobiol.* 2009; 19: 2-15. doi:10.1093/glycob/cwn092
- Gljadelova N. P., Kozachuk V. G. Fitoterapevticheskie preparaty v terapii ostryh respiratornyh infekcij u detej. *Suchasna pediatrija. Ukraïna.* 2020; 1(105):82-92. doi:1013574 (Ru) [Гляделова Н.П., Козачук В.Г. Фитотерапевтические препараты в терапии острых респираторных инфекций у детей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2020; 1(105):82-22]
- Grienke U., Braun H., Seidel N., Kirchmair J., Richter M., Krumbholz A., Rollinger J.M. Computer-guided approach to access the anti-influenza activity of licorice constituents. *Journal of natural products.* 2014; 77(3): 563-570. doi:10.1021/np400817j
- Hayashi K., Mori M., Knox Y. M., Suzutan T., Ogasawara M., Yoshida I. Anti influenza virus activity of a red-fleshed potato anthocyanin. *Food Sci. Technol. Res.* 2003; 9 (3): 242–4. doi:10.3136/fstr.9.242
- Hopkins A.L. Network pharmacology. *Nat Biotechnol.* 2007; 25: 1110-1. doi:10.1038/nbt1007-1110
- Hopkins A.L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol.* 2008; 4: 682-90. doi:10.1038/nchembio.118
- Hostettmann, K, Marston A (2002) Twenty years of research into medicinal plants: Results and perspectives. *Phytochem Rev* 1. 2002; 275-85. doi:10.1023/A:1026046026057
- Huang T.-J., Tsai Y.-C., Chiang S.-Y., Wang G.-J., Kuo Y.-C., Chang Y.-C., Wu Y.-Y., Wu Y.-C. Anti-viral effect of a compound isolated from *Liriope platyphylla* against hepatitis B virus in vitro. *Virus Res.* 2014;192:16–24. doi:10.1016/j.virusres.2014.07.015
- Javed, T., Ashfaq U.A., Riaz S., Rehman S., Riazuddin S. In-vitro antiviral activity of *Solanum nigrum* against Hepatitis C Virus. *J.* 2011; 8 (1): 2. doi:10.1186/1743-422X-8-26
- Jo, S., Kim, H., Kim, S., Shin, D. H., Kim, M. S. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Chemical biology & drug design*, 2019, 94.6: 2023-2030. doi:10.1111/cbdd.13604
- Joshi S.S., Su X., D'Souza, D.H. Antiviral effects of grape seed extract against feline calicivirus, murine norovirus, and hepatitis A virus in model food systems and under gastric conditions. *Food Microbiol.* 2015; 52: 1–10. doi:10.1016/j.fm.2015.05.011
- Kamei M., Nishimura H., Takahashi T., Takahashi N., Inokuchi K., Mato T. Anti-influenza virus effects of cocoa. *Sci. Food Agric.* 2015; 96 (4), 1150–8. doi:10.1002/jsfa.7197
- Kapoor R., Sharma B., Kanwar S.S. Antiviral Phytochemicals: An Overview. *Biochem Physiol.* 2017; 6.2:7. doi:10.4172/2168-9652.1000220
- Kazakova O.B., Smirnova I.E., Baltina L.A., Boreko E.I., Savinova O.V., Pokrovskii A.G. Antiviral activity of acyl derivatives of betulin and betulinic and dihydroquinopimaric acids. *Russ J Bioorgan Chem.* 2018;44(6):740–4. doi:10.1134/S1068162018050059
- Khan MTH, Ather A, Thompson KD, Gambari R. Extracts and molecules from medicinal plants against Herpes simplex viruses. *Antiviral Res.* 2005; 67: 107-11. doi:10.1016/j.antiviral.2005.05.002
- Kim H.J., Yoo H.S., Kim J.C., Park C.S., Choi M.S., Kim M., Choi H., Min J.S., Kim Y.S., Yoon S.W. Antiviral effect of *Curcuma longa* Linn extract against hepatitis B virus replication. *J. Ethnopharmacol.* 2009;124:189–96. doi:10.1016/j.jep.2009.04.046
- Krarp A., Truan D., Furmanova-Hollenstein P., Bogaert L., Bouchier P. A highly stable prefusion RSV F vaccine derived from structural analysis of the fusion mechanism. *Nat Commun.* 2015; 6: 8143. doi:10.1038/ncomms9143
- Kriuchko T.A., Abaturon O.V., Tkachenko O.Ia., Tokareva N.M. Pryorytetnist Zastosuvannya fitopreparativ u likuvanni virusnykh infektsii u ditei. ZDOROVE REBENKA.2018.1391):28-34. (Ukr) [Крючко Т.А., Абагуров О.В., Ткаченко О.Я., Токарева Н.М. Приоритетність Застосування фітопрепаратів у лікуванні вірусних інфекцій у дітей. *Здоров'я ребенка.*2018.1391):28-34]
- Kulka M., Calvo M.S., Ngo D.T., Wales S.Q., Goswami B.B. Activation of the 2-5OAS/RNase L pathway in CVB1 or HAV/18f infected FRhK-4 cells does not require induction of OAS1 or OAS2 expression. *Virology.* 2009;388:169–84. doi:10.1016/j.virol.2009.03.014
- Kutluay S.B., Doroghazi J., Roemer M.E., Triezenberg S.J. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology.* 2008;373:239–47. doi:10.1016/j.virol.2007.11.028
- Laconi S., Madeddu M. A., Pompei R. Autophagy activation and antiviral activity by a licorice triterpene. *Phytotherapy Research.* 2014; 28(12): 1890-2. doi:10.1002/ptr.5189
- LeCher J.C., Diep N., Krug P.W., Hilliard J.K. Genistein has antiviral activity against herpes B virus and acts synergistically with antiviral treatments to reduce effective dose. *Viruses.* 2019;11(6):499. doi:10.3390/v11060499
- Lee C. (2018) Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway. *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 6208067.
- Leonard E., Yan Y., Fowler Z.L., Li Z., Lim C.G. Strain improvement of recombinant *Escherichia coli* for efficient production of plant flavonoids. *Mol Pharm.* 2008; 5: 257-65. doi:10.1021/mp7001472
- Lipkowski A., Litwińska B. The use of *viburnum opulus* or its tissues or products thereof for the prevention or treatment of herpes virus infections. Patent.2011.WO2012091589A1.
- McCord J.M., Hybertson B.M., Cota-Gomez A., Gao B. (2020) Nrf2 Activator PB125® as a Potential Therapeutic Agent Against COVID-19. *bioRxiv* 2020.
- Medina R.A., García-Sastre A. Influenza A viruses: New research developments. *Nat. Rev. Genet.* 2011;9:590–603. doi: 10.1038/nrmicro2613.

Mendonca P., Soliman K.F.A. (2020) Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SARS-CoV-2 Infection Severity. *Antioxidants (Basel)*, 9: 659. doi:10.3390/antiox9080659.

Moses T., Papadopoulou K. K., Osbourn A. Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2014; 49(6): 439-62. doi:10.3109/10409238.2014.953628

Mukhtar M., Arshad M., Ahmad M., Pomerantz RJ, Wigdahl B, Parveen Z. Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Res*. 2008;131(2):111-20. doi:10.1016/j.virusres.2007.09.008

Omer M.O., AlMalki W.H., Shahid I., Khuram S., Altaf I., Imran, S. Comparative study to evaluate the anti-viral efficacy of Glycyrrhiza glabra extract and ribavirin against the Newcastle disease virus. *Pharmacognosy research*. 2014; 6(1):6-11. doi:10.4103/0974-8490.122911

Paterson I, Anderson E.A. The renaissance of natural products as drug candidates. *Science*. 2005; 310: 451-3. doi:10.1126/science.1116364

Pechenka, A.M., Grinevich, A.I., Kryuchko, T.A., Shaginyan, V.R., Solomaha, L.N., Kryuchko, T.O. Протефлазид: специфическая активность в отношении вируса гепатита S в доклинических исследованиях; эффективность и безопасность при лечении гепатитов V и S в клинической практике (систематический обзор). *Клиническая инфектология и паразитология*, 2015; 2: 78-97. (Ru) [Печенка, А.М., Гриневич, А.И., Крючко, Т.А., Шагинян, В.Р., Соломаха, Л.Н., Крючко, Т.О. Протефлазид: специфическая активность в отношении вируса гепатита С в доклинических исследованиях; эффективность и безопасность при лечении гепатитов В и С в клинической практике (систематический обзор). *Клиническая инфектология и паразитология*, 2015; 2: 78-97]

Principi N., Esposito S. Protection of children against influenza: emerging problems. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2018;14(3):750-757. doi:10.1080/21645515.2017.1279772

Pu J.Y., He L., Wu S.Y., Zhang P., Huang X. Anti-virus research of triterpenoids in licorice. *Bing du xue bao= Chinese journal of virology*. 2013; 29(6): 673-9.

Raghavendhar S., Tripathi P.K., Ray P., Patel A.K. Evaluation of medicinal herbs for Anti-CHIKV activity. *Virology*. 2019;533:45-9. doi:10.1016/j.virol.2019.04.007

Randazzo W., Falcó I., Aznar R., Sánchez G. Effect of green tea extract on enteric viruses and its application as natural sanitizer. *Food Microbiol*. 2017;66:150-6. doi:10.1016/j.fm.2017.04.018

Rezazadeh F., Moshaverinia M., Motamedifar M., Alyaseri M. Assessment of Anti HSV-1 Activity of Aloe Vera Gel Extract: An In Vitro Study. *J. Dent*. 2016;17:49-54.

Rybalko S.L. (2020) Vyvchennia antyvirusnoi aktyvnosti preparatu Proteflazid®, yoho aktyvnykh struktur na modeli koronavirusu transmisyvnoho gastroenterytu svynei. DU «Instytut epidemiologii ta infektsiinykh khvorob im. L.V. Hromashevskoho NAMN Ukrainy», 42 s [Рибалко С.Л. (2020) Вивчення антивірусної активності препарату Протефлазид®, його активних структур на моделі коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», 42 с]

Sala E., Guasch L., Iwazskiewicz J., Mulero M., Salvado M.J. Identification of human IKK-2 inhibitors of natural origin (Part II): In silico prediction of IKK-2 inhibitors in natural extracts with known anti-inflammatory activity. *Eur J Med Chem*. 2011;46:6098-103. doi:10.1016/j.ejmech.2011.09.022

Schmid C., Dawid C., Peters V., Hofmann, T. Saponins from European licorice roots (*Glycyrrhiza glabra*). *Journal of natural products*. 2018; 81(8): 1734-44. doi:10.1021/acs.jnatprod.8b00022

Shebl R.I., Amin M.A., Emad-Eldin A., Bin Dajem S.M., Mostafa A.S., Ibrahim E.H., Mohamed A. Antiviral activity of liquorice powder extract against varicella zoster virus isolated from Egyptian patients. *Chang Gung Med J*. 2012; 35(3): 231-9.

Silva-Palacios A., Ostolga-Chavarria M., Zazueta C., Konigsberg M. (2018) Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Res. Rev.*, 47: 31-40.

Slikkerveer L. The challenge of non-experimental validation of mac plants, towards a multivariate model of transcultural utilization of medicinal, aromatic and cosmetic plants. In: medicinal and aromatic plants: agricultural, commercial, ecological, legal, pharmacological and social aspects RJ Bogers, LE Craker, D Lange (Eds) Springer. 2006; 17: 1-28.

Slimestad, R., and Solheim, H. Anthocyanins from black currants (*Ribes nigrum* L.). *Agric. Food Chem*. 2002; 50 (11): 3228-31.

Sosa H. M., Sosa Y. J., Phansalkar S., Stieglitz K. A. Structural analysis of flavonoid/drug target complexes: natural products as lead compounds for drug development. *Nat Prod Chem Res*, 2017, 5(2): 1-9. doi:10.4172/2329-6836.1000254

Su X., D'Souza D.H. Grape Seed Extract for Control of Human Enteric Viruses. *Appl. Environ. Microbiol*. 2011;77:3982-7. doi:10.1128/aem.00193-11

Swaminathan, K., Dyason, J. C., Maggioni, A., Von Itzstein, M., and Downard, K. M. (2013). Binding of a natural anthocyanin inhibitor to influenza neuraminidase by mass spectrometry. *Bioanal. Chem*. 405 (20), 6563-72. doi:10.1007/s00216-013-7068-x

Theoharides T.C. (2020) COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms and beneficial actions of luteolin. *BioFactors*: 1-3.

Tseng Ch.-T.K., Drelich A.K. (2021) Report «The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in in vitro models. Galveston National Laboratory, Galveston, USA, 4 p.

Vekovcev A. A., Pozdnjakova O. G., Belavina G. A., Poznjakovskij V. M. Klinicheskie ispytaniya fitopreparata v kompleksnoj terapii ostryh respiratornyh zabojevanij. *Medicina v Kuzbasse*. 2019; 18(1):41-45. (Ru) [Вековцев А.А., Позднякова О.Г., Белавина Г.А., Позняковский В.М. Клинические испытания фитопрепарата в комплексной терапии острых респираторных заболеваний. *Медицина в Кузбассе*. 2019; 18(1):41-5]

Vysochyna I.L., Kramarchuk V.V. Dokazova baza efektyvnosti ta bezpeky flavonoidiv i dumka likariv ambulatornoi praktyky u fokusi vyboru pidkhodiv likuvannia HRVI. *Suchasna pediatriia. Ukraina*. 2020; 6 (110): 62-8. doi:10.15574/SP.2020.110.62 (Ukr) [Височина І.Л., Крамарчук В.В. Доказова база ефективності та безпеки флавоноїдів і думка лікарів амбулаторної практики у фокусі вибору підходів лікування ГРВІ. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2020; 6 (110): 62-8. doi:10.15574/SP.2020.110.62]

- Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal medicine for cough: a systematic review and meta-analysis. *Complementary Medicine Research*. 2015; 22(6): 359-68. doi:10.1159/000442111
- Wahyuni T. S., Widyawaruyanti A., Lusida M. I., Fuad A., Fuchino H., Kawahara N., Hotta H. Inhibition of hepatitis C virus replication by chalepin and pseudane IX isolated from *Ruta angustifolia* leaves. *Fitoterapia*. 2014; 99: 276-83. doi:10.1016/j.fitote.2014.10.011
- Wang J., Chen X., Wang W., Zhang Y., Yang Z., Jin Y., Yang G. Glycyrrhizic acid as the antiviral component of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. against coxsackievirus A16 and enterovirus 71 of hand foot and mouth disease. *Journal of ethnopharmacology*. 2013;147(1): 114-21. doi:10.1016/j.jep.2013.02.017
- Wang M.M., Lu M., Zhang C.L. et al. (2018) Oxidative stress modulates the expression of toll-like receptor 3 during respiratory syncytial virus infection in human lung epithelial A549 cells. *Mol. Med. Rep.*, 18: 1867–1877.
- Wang, L., Song, J., Liu, A., Xiao, B., Li, S., Wen, Z., Du, G. Research progress of the antiviral bioactivities of natural flavonoids. *Natural products and bioprospecting*. 2020; 10:1-13. doi: 10.1007/s13659-020-00257-x
- Wolfgang A., Farrell P.J. Reactivation of Epstein-Barr virus from latency. *Rev Med Virol*. 2004;15:149-56. doi: 10.1002/rmv.456
- Yao D., Li H., Gou Y., Zhang H., Vlessidis A.G., Zhou H., Evmiridis N.P., Liu Z. Betulinic acid-mediated inhibitory effect on hepatitis B virus by suppression of manganese superoxide dismutase expression. *FEBS J*. 2009;276:2599–614. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.06988.x
- Yasuhara-Bell J, Yang Y, Barlow R, Trapido RH, Lu Y. In vitro evaluation of marine-microorganism extracts for antiviral activity. *Virology*. 2010; 7: 182. doi:10.1186/1743-422X-7-182
- Ye R., Fan Y. H., Ma C. M. Identification and enrichment of α -glucosidase-inhibiting dihydrostilbene and flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* leaves. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2017; 65(2): 510-515. doi:10.1021/acs.jafc.6b04155
- Yin L., Guan E., Zhang Y., Shu Z., Wang B., Wu X., Liu M. Chemical profile and anti-inflammatory activity of total flavonoids from *glycyrrhiza uralensis* fisch. *Iran J Pharm Res: IJPR*. 2018; 17(2): 726-34.
- Zak O, Sande MA *Handbook of animal models of infection*. Academic Press, London. 1999. 1136p.
- Zhang H. T., Huang M. X., Liu X., Zheng X. C., Li X. H., Chen G. Q., Hong Z. S. Evaluation of the adjuvant efficacy of natural herbal medicine on COVID-19: a retrospective matched case-control study. *The American Journal of Chinese Medicine*.2020;48:779-792. doi:10.1142/S0192415X20500391

Надійшла до редакції 08.11.2021.

Прийнято до друку 29.12.2021.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів:

Участь кожного автора у написанні статті:

Горчакова Н.О. – актуальність теми, ідея написання статті, дизайн наукового дослідження, аналіз наукових джерел, написання статті;

Гусєва Ю. – збір і огляд літератури, участь у написанні статті;

Гарник Т.П. – актуальність теми, збір і огляд літератури, коректура тексту;

Весельський С.П. – корекція теми написання статті, огляд літератури доклінічних і клінічних досліджень;

Дорошенко А.І. – збір матеріалу, участь у написанні і корекції статті;

Горова Е.В. – актуальність теми, висновки, анотації, літературне редагування.

Електронна адреса для листування:

gorchakovan@ukr.net (Горчакова Н.О.)