

Оригинальная статья / Original article  
УДК 578.7  
DOI: 10.18470/1992-1098-2022-2-76-90

## Ингибирующая активность чайных композиций и их составляющих ингредиентов на репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*

Елена И. Казачинская<sup>1</sup>, Александр А. Чепурнов<sup>1</sup>, Юлия В. Кононова<sup>1</sup>, Арсения А. Шелемба<sup>1</sup>, Владимир В. Романюк<sup>2</sup>, Магомед Г. Магомедов<sup>3</sup>, Александр М. Шестопалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт вирусологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ СО РАН) Сибирского отделения Российской Академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ООО Научно-производственная фирма (НПФ) «Золотая долина», Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

### Контактное лицо

Елена И. Казачинская, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФИЦ ФТМ СО РАН, Новосибирск; 630559 Россия, Новосибирская область, р/п Кольцово, 32-1. Тел. +79095307441

Email [lena.kazachinskaia@mail.ru](mailto:lena.kazachinskaia@mail.ru)

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1856-6147>

### Формат цитирования

Казачинская Е.И., Чепурнов А.А., Кононова Ю.В., Шелемба А.А., Романюк В.В., Магомедов М.Г., Шестопалов А.М. Ингибирующая активность чайных композиций и их составляющих ингредиентов на репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* // Юг России: экология, развитие. 2022. Т.17, N 2. С. 76-90. DOI: 10.18470/1992-1098-2022-2-76-90

Получена 21 марта 2022 г.

Прошла рецензирование 8 апреля 2022 г.

Принята 16 апреля 2022 г.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома;  
COVID-19 – коронавирусная болезнь, 2019 г.;  
ЦПД – цитопатическое действие;  
ТЦПД<sub>50</sub>/мл – 50%-ная тканевая цитопатическая доза в мл;  
CC<sub>50</sub> – 50%-ная цитотоксическая концентрация;  
EC<sub>50</sub> – 50%-ная эффективная концентрация.

### Резюме

**Цель.** Исследование ингибирующей активности водных экстрактов чайных композиций и входящего в них растительного сырья на репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*.

**Материал и методы.** Лабораторный штамм SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 был пассирован на культуре клеток *Vero*. Для приготовления водных экстрактов использовали шесть видов экспериментальных чайных композиций (не содержащих ароматизаторов) на основе черного и зеленого чая или цветов *гибискуса*, а также индивидуальные составляющие ингредиенты. Противовирусную (ингибирующую) активность растительных экстрактов исследовали *in vitro* по классической схеме нейтрализации (инактивации) вируса.

**Результаты.** При сравнении с основным контрольным образцом водного экстракта *чаги* с 50%-ной эффективной концентрацией, равной 13,72±2,99 мкг/мл против 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2, превосходящая активность обнаружена для экстрактов специи гвоздики и черного чая из Непала. Приблизительно равная ингибирующая активность выявлена для экстрактов чайных композиций на основе черного чая с добавлением травы *тимьяна алтайского* и специи *гвоздики* или с добавлением семян *тмина* и корня *дягиля*; экстрактов готовых чайных композиций на основе зеленого чая из Китая с добавлением листьев *мяты перечной* и цветов *лаванды* или с добавлением порошка кожуры апельсина и семян аниса, а также для экстрактов индивидуального растительного сырья, используемого для составления чайных композиций – это черные чаи из Индии, Аргентины, Вьетнама и Шри-Ланка, листья *мяты перечной* и цветы *лаванды*, лишайник *цетрария*, зеленый чай и ягоды клюквы.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить, что чайные композиции на основе черного и зеленого чая, с добавлением различного растительного сырья в виде обычного напитка могут быть полезны людям при инфекции COVID-19.

### Ключевые слова

Чайные композиции, растительное сырье, противовирусная активность, SARS-CoV-2.

# Inhibitory activity of tea compositions and their constituent ingredients on SARS-CoV-2 replication *in vitro*

Elena I. Kazachinskaia<sup>1</sup>, Alexander A. Chepurnov<sup>1</sup>, Yulia V. Kononova<sup>1</sup>, Arseniya A. Shelemba<sup>1</sup>, Vladimir V. Romanyuk<sup>2</sup>, Magomed G. Magomedov<sup>3</sup> and Alexander M. Shestopalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Virology, Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine (FRCFTM),

Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Zolotaya Dolina Research and Production Company, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

## Principal contact

Elena I. Kazachinskaia, Doctor of Biology, Leading Researcher of the Research Institute of Virology of Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Prospekt Koltsovo 32-1, Novosibirsk, Novosibirskiy region, Russia 630559. Tel. +79095307441

Email [lena.kazachinskia@mail.ru](mailto:lena.kazachinskia@mail.ru)

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1856-6147>

## How to cite this article

Kazachinskaia E.I., Chepurnov A.A., Kononova Yu.V., Shelemba A.A., Romanyuk V.V., Magomedov M.G., Shestopalov A.M. Inhibitory activity of tea compositions and their constituent ingredients on SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *South of Russia: ecology, development*. 2022, vol. 17, no. 2, pp. 76-90. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2022-2-76-90

Received 21 March 2022

Revised 8 April 2022

Accepted 16 April 2022

## ABBREVIATIONS LIST

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus;

COVID-19 – coronavirus disease, 2019;

TCPD<sub>50</sub>/ml – tissue cytopathic dose of the virus causing a 50% cytopathic effect on the infected cells/in ml;

CC<sub>50</sub> – cytotoxic concentration;

EC<sub>50</sub> – effective concentration.

## Abstract

**Aim.** *In vitro* analysis of the inhibitory activity of aqueous extracts of ready-made tea compositions and their constituent ingredients on SARS-CoV-2 replication.

**Material and Methods.** The laboratory strain SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 was passivated on *Vero* cell culture. For the preparation of water extracts six types of experimental tea compositions (not containing flavorings) based on black and green tea or flowers of *hibiscus* as well as individual ingredients were used. Antiviral (inhibitory) activity of plant raw materials was studied *in vitro* according to the classical scheme of neutralization (inactivation) of the virus.

**Results.** When compared with the main control sample of an aqueous extract of *chaga* (*Inonotus obliquus*) with a 50% effective concentration equal to 13.72±2.99 µg/ml against 10<sup>3</sup> TCPD<sub>50</sub>/ml of SARS-CoV-2, superior activity was found for extracts of the spice *Syzygium aromaticum* L. and black tea from Nepal. Approximately equal inhibitory activity was detected for extracts of tea compositions based on black tea with the addition of the grass *Thymus altaicus* and the spice *S. aromaticum* L. or with the addition of seeds of *Carum carvi* L. and the root of *Angelica archangelica* L. In addition, such activity was detected for extracts of tea compositions based on green tea from China with the addition of leaves of *Mentha piperita* L. and flowers of *Lavandula angustifolia* MILL. or with the addition of the peel of *Citrus sinensis* L. and seeds of *Pimpinella anisum* L. Extracts from individual plant raw materials used to make tea compositions were black teas from India, Argentina, Vietnam and Sri Lanka, leaves of *M. piperita* L. and flowers of *L. angustifolia* MILL. *Cetraria islandica* lichen, green tea and berries of *Oxycoccus* also showed antiviral activity.

**Conclusion.** The results obtained suggest that tea compositions based on black and green tea with the addition of various plant raw materials in the form of a regular drink can be useful to people with COVID-19 infection.

## Key Words

Tea compositions, raw materials of herbs, antiviral activity, SARS-CoV-2.

## ВВЕДЕНИЕ

### *Чай и биологически активные вещества*

Выращивание чайного куста или камелии китайской (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, *Theaceae*). восходит к глубокой древности. Китай, вероятно, является центром происхождения этого растения и мировым лидером по выращиванию и производству чая как готового сырья [1]. Внешний вид сырья чая зависит от процедуры производства, т.е. степени ферментации для увеличения срока хранения [2]. Для получения зеленого чая свежесобранные листья сразу же пропаривают, чтобы предотвратить брожение, получая сухой, стабильный продукт. Этот процесс разрушает ферменты, ответственные за расщепление цветных пигментов в листьях и позволяет чаю сохранять свой зеленый цвет и природные флавоноиды – полифенолы. Поскольку зеленый чай ферментируется до улуна, а затем до черного чая, полифенольные соединения (катехины) в зеленом чае димеризуются и это приводит к различной биологической активности растительного сырья [3]. Кроме того, чайные растения синтезируют мириады ароматических соединений (например, производные летучих жирных кислот, терпенов и фенилпропаноидов/бензоидов) в ответ на природные биотические и абиотические стрессы [4]. Качество чая, в основном, определяется химическими компонентами чайных листьев. Профили метаболитов и их количества в разных сортах чая различаются. Чен с соавт. в 14-ти сортах чая Wuyi Rock, выращенных в одном регионе, определили 49 основных метаболитов, включая flavan, proanthocyanidins, flavonol glycosides, flavone glycosides, flavonone glycosides, гидролизуемые дубильные вещества, производные фенольной кислоты, алкалоиды, аминокислоты и др. В частности, катехины, производные кемпферола и кверцетина были ключевыми метаболитами, ответственными за различие сортов [5].

Есть сообщения об ингибировании растительными полифенольными соединениями репликации вирусов, относящихся к разным семействам – это Herpes Simplex Virus (HSV-1 и HSV-2), Human gammaherpesvirus 4 типа (Epstein-Barr virus), птичий грипп H5N1, гепатиты В и С, Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1, ВИЧ), денге серотипа 2 (DENV-2), Sendai virus, Coxsackie B virus type 1, Chikungunya virus и Japanese encephalitis virus [6], а также SARS-CoV [7] и SARS-CoV-2 [2; 8]. Катехины, синтезируемые в листьях *C. sinensis* представляют собой смесь различных изомеров и их конъюгатов с галловой кислотой. Наиболее преобладающий количественно и биоактивный из катехинов сырья этого растения – это эпигаллокатехин-3-галлата (epigallocatechin-3-gallate, EGCG), особенно в зеленых сортах чая. По данным многочисленных исследований, EGCG признан многофункциональной биологически активной молекулой, обладающей противоопухолевыми, противовоспалительными, антибактериальными, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами в дополнение к его активности против некоторых вирусов [2; 8]. Теафлавины (Theaflavins, TFs) – еще один класс полифенолов, которые в изобилии содержатся в черных видах чая – это теафлавин (theaflavin, TF1), теафлавин-3-галлат (TF2A), теафлавин-3'-галлат (TF2B) и теафлавин-3,3'-дигаллат (TF3). Все эти TFs изучаются на предмет их

биологических свойств, в том числе и против SARS-CoV-2 [2; 8].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 вызывает COVID-19 – заболевание, связанное с поражением эпителиальных клеток дыхательной системы и воспалением слизистой оболочки, что приводит к повреждению альвеол и в конечном итоге к пневмонии [9]. Напряженность индивидуального и коллективного иммунитета в результате перенесенного заболевания или после вакцинации еще находятся в процессе исследования [10]. В настоящее время не существует доказанных эффективных этиотропных методов лечения COVID-19 с использованием препаратов с прямым противовирусным действием. Лечение донорской плазмой реконвалесцентов может быть эффективной при наличии в ней достаточного уровня нейтрализующих антител, но при этом существует вероятность риска заражения другими, передаваемыми через кровь патогенами, включая ВИЧ, вирусы гепатита В и С [11]. В начале пандемии национальной комиссией здравоохранения КНР были рекомендованы препараты хлорохин и гидроксихлорохин (синтетические аналоги хинина) для лечения при COVID-19, но оказалось, что при их применении часто возникают побочные эффекты, такие как ухудшение зрения, тошнота, расстройство пищеварения и более тяжелые осложнения, которые могут привести к сердечной недостаточности [11]. Для лечения пациентов с COVID-19 оказались неэффективны ингибиторы ВИЧ-протеазы в сочетании Lopinavirum/Ritonavirum [12; 13]. Favipiravir – химически синтезированный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы гриппа [14], с февраля 2020 г. в КНР был одобрен для лечения при COVID-19, т.к. показал высокую активность против SARS-CoV-2 *in vitro* [15]. В РФ Favipiravir с мая 2020 г. одобрен для лечения COVID-19 [16], но в зарубежной литературе описываются наиболее часто наблюдаемые осложнения, связанные с его применением – это гиперурикемия (от 15,5 до 84,1% от числа пациентов) и нарушение функции печени (7,4%) [17; 18]. Remdesivir – противовирусный препарат широкого спектра действия в классе нуклеотидных аналогов [19] и несколько других доступных противовирусных препаратов и новых химических молекул также тестировались для лечения новой коронавирусной болезни [11]. Есть мнение, что исследование вирус-ингибирующих (противовирусных) свойств природных веществ, получаемых, например, при употреблении чайных композиций, может стать прогрессом в поиске эффективных средств альтернативного или дополнительного лечения при COVID-19 [2; 8], вызываемой новым коронавирусом – патогеном с еще не оцененным влиянием, например, на репродуктивное здоровье человека [20].

В представленной работе приведены результаты анализа ингибирующей активности экстрактов готовых чайных композиций и растительного сырья (индивидуальных ингредиентов для их составления) на репликацию SARS-CoV-2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *Чайные композиции*

Использовали шесть готовых чайных композиций, не содержащих ароматизаторов, из них два вида на основе зеленого – состав №1: зеленый чай+листья мяты перечной+цветы лаванды и состав №2: зеленый

чай+кожура апельсина+семена аниса; три вида на основе черного чая – состав №3: черный чай+трава тимьяна алтайского+специя гвоздика; состав №4: черный чай+семена тмина+корень дягиля и состав №5: черный чай+ягоды клюквы+цетрария. Состав №6: цветы гибискуса+кожура апельсина+специя корица. Разработка и производство чайных композиций ООО НПФ «Золотая долина», г. Новосибирск. Под определением «трава» подразумевается наземная часть растения, состоящая из стебля, листьев и соцветий.

#### Растительное сырье (ингредиенты для чайных композиций)

Зеленый чай из Китая и несколько видов черного чая, импортированных из Аргентины, Вьетнама, Индии, Шри-Ланка и Непала. Все растительное сырье и специи (2020 г. заготовки и закупки) предоставлены ООО НПФ «Золотая долина» (г. Новосибирск). Места сбора или страна-поставщик растительного сырья: горный Алтай, РФ – лишайник цетрария (*Cetraria islandica* L., *Parmeliaceae*); Алтайский край, РФ – корень дягиля (*Angelica archangelica* L., *Apiaceae*) и трава тимьяна алтайского (*Thymus altaicus*, *Lamiaceae*); Крым – цветы лаванды (*Lavandula angustifolia* Mill., *Lamiaceae*); Египет – листья мяты перечной (*Mentha piperita* L., *Lamiaceae*); Вьетнам – специя гвоздика (*Syzygium aromaticum* L., *Myrtaceae*); Морокко – кожура апельсина (*Citrus sinensis* L., *Rutaceae*); Польша – семена аниса (*Pimpinella anisum* L., *Apiaceae*) и семена тмина (*Carum carvi* L., *Apiaceae*); Индия – специя корица (*Cinnamomum* L., *Lauraceae*); Финляндия – ягоды клюквы (*Oxycoccus*, *Ericaceae*); Нигерия – цветы гибискуса (*Hibiscus sabdariffa* L., *Malvaceae*).

Контрольные образцы – корень солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L., *Fabaceae*), выращенный в Южном Урале; плодовое тело базидиального гриба чага (*Inonotus obliquus*, *Basidiomycota*) и листья кипрея узколистного (*Epilobium angustifolium* L., *Onagraceae*) собраны авторами на Салаирском краже Маслянинского района Новосибирской области. Ферментация листьев *E. angustifolium* L., проведена на производственных площадях ООО НПФ «Золотая долина» (г. Новосибирск).

#### Приготовление растительных экстрактов

Для определения 50%-ных эффективных концентраций (effective concentration, EC), ингибирующих вирусную репликацию, готовые чайные композиции (2 г/пакетик) и растительное сырье по 2 г заливали 20 мл (т.е. для получения исходной концентрации экстрактов 100 мг/мл) горячей свежескипяченной дистиллированной водой в стеклянных емкостях, выдерживали 15 мин на механической качалке при комнатной температуре и 15 об./мин, а затем 2 часа при 37°C в покое. Настои фильтровали через капроновую ткань и использовали для исследования в свежем виде. Для выявления общей ингибирующей активности на вирус готовых чайных композиций пакетики чая (2 г) заливали свежескипяченной дистиллированной водой в объеме стандартной чайной чашки – 150 мл в стеклянных емкостях и при остывании до комнатной температуры сразу же использовали для работы в объеме 1 мл (т.е. с концентрацией по сухому веществу – 13,33 мг/мл).

#### Культура клеток

Перевиваемую культуру клеток Vero (клетки почки африканской зеленой мартышки) культивировали на питательной среде Игла MEM с L-глутамином (Биолот, Россия) с добавлением 1% Antibiotic Antimycotic Solution (SIGMA Life Science, Израиль) и 10% эмбриональной сыворотки крови крупного рогатого скота (КРС) (Capricorn Scientific, ФРГ).

#### Вирус

Вирусный изолят был выделен в 2020 г. на культуре клеток Vero из образца мазка носоглотки больного человека, позитивного на наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 при анализе в лаборатории по диагностике COVID-19 при ФИЦ ФТМ СО РАН. Лабораторный вирусный штамм был пассирован и депонирован в коллекции вирусов 48 ЦНИИ МО РФ под наименованием SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 [21]. Титр инфекционного SARS-CoV-2 в супернатанте питательной среды (с 2% прогретой сыворотки крови КРС от «слепого пассажа» на инфицированных клетках Vero, выращенных в культуральных флаконах объемом 175 см<sup>2</sup> (Corning, США), выражали в ТЦПД<sub>50</sub>/мл (тканевых цитопатических дозах вируса, вызывающего цитопатическое действие на инфицированные клетки в 50% лунок). Для этого проводили фиксацию инфицированных клеток, заранее выращенных в 96-луночных стерильных культуральных планшетах (Corning, США), в течение 30 мин раствором формальдегидом и 0,05%-ным раствором кристаллического фиалетового с 20% спирта, как описано [22].

Цитотоксичность растительных экстрактов определяли по 50%-ной токсичной концентрации (CC<sub>50</sub>/мл – 50% cytotoxic concentration) при нанесении препаратов на клеточную культуру Vero с разведения 1/2 в объеме 200 мкл/лунка двойным шагом (т.е. с 100 мг/мл) в лунки 96-луночного планшета или в объеме 1 мл (при концентрации 13,33 мг/мл) готовых чайных композиций в 24-х луночных планшетах (в четырех повторях в двух независимых экспериментах) и выдерживали в течение 1 часа при 37°C. Затем монослой клеток отмывали и оставляли в поддерживающей питательной среде, содержащей 2% прогретой сыворотки крови КРС. Цитотоксическое действие растительных препаратов оценивали каждые сутки (срок наблюдения 5 суток).

Противовирусную (ингибирующую) активность растительного сырья исследовали *in vitro* (в четырех повторях в двух независимых экспериментах) по классической схеме нейтрализации (инактивации) вируса, как нами описано недавно для исследования антител пациентов, переболевших COVID-19 [23]. Перед нанесением на монослой клеток Vero, выращенных в 96-луночных планшетах, растительные экстракты с исходной концентрацией по сухому веществу в объеме 100 мкл/лунка с разведения от 1/2 двойным шагом (т.е. с 50 мг/мл) предварительно инкубировали с инфекционным SARS-CoV-2 в течение 1 часа при 37°C. Для выявления общей ингибирующей активности готовых чайных композиций (при концентрации по сухому веществу 13,33 мг/мл) эксперименты проводили на монослое клеток, выращенных в лунках 24-х луночных планшетах. После инкубации смеси растительных экстрактов с вирусным препаратом на клетках течение 1 часа при 37°C, монослой клеток



отмывали и оставляли в поддерживающей питательной среде, содержащей 2% прогретой сыворотки крови КРС, до проявления ЦПД вируса в контрольных лунках, содержащих инфицированные клетки. Учет результатов по ингибированию вирусной репликации проводили визуально при наблюдении в инвертированный микроскоп (Микромед, Россия) при 10-кратном увеличении, а затем после фиксации клеток в течение 30 мин раствором формальдегидом и 0,05%-ным раствором кристаллического фиалетового с 20% спирта, как описано [22]. Результат оценивали в соответствии с «Руководством.....» [24].

Статистическую обработку результатов по определению инфекционного титра вируса, а также по  $CC_{50}$  и  $EC_{50}$  проводили с применением метода Спирмена-Кербера в программе Excel при 95%-ном уровне надежности ( $p \leq 0,05$ ).

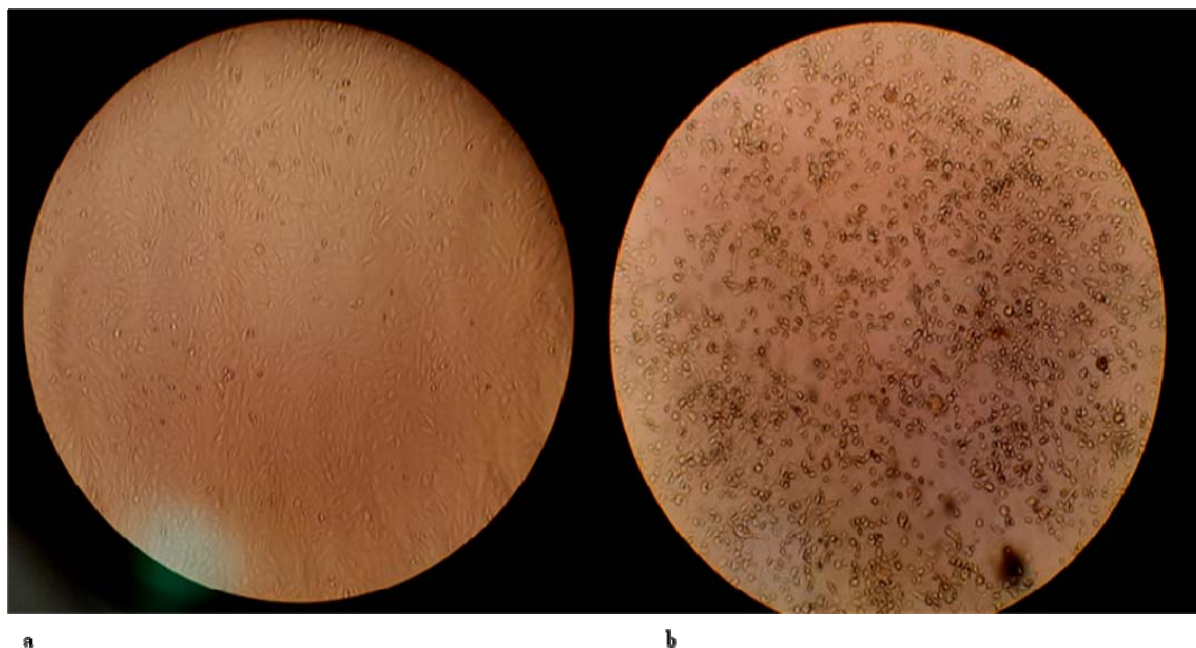
## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Оценка токсического действия растительных экстрактов на культуру клеток Vero

Как обычно, на первом этапе исследования антивирусной активности любых препаратов проводится оценка их токсического действия на культуру клеток, чувствительных к вирусу, выбранному для анализа [25]. В данном случае мы использовали культуру клеток Vero (рис. 1 а), подходящую для эффективной репликации SARS-CoV-2 (рис. 1 б). При наблюдении в течение пяти суток было заметно повышение цитотоксичности у некоторых экстрактов. Определение 50%-ных цитотоксических концентраций ( $CC_{50}$ /мл) на 5-е сутки наблюдения (это время совпадает с проявлением ЦПД вируса с выбранными для работы инфекционными дозами в 50% лунок) показало, что, в основном, экстракты оказались токсичны для клеток при невысоких концентрациях – в диапазоне

медианных значений 100-12,5 мг/мл по сухому веществу. На рис. 2 и в таблице представлены результаты показателей  $CC_{50}$ /мл по средним значениям с доверительными интервалами при 95%-ном уровне надежности ( $p \leq 0,05$ ) исследуемых экстрактов чайных композиций и составляющих их ингредиентов на клеточную культуру Vero. Как видно, самая низкая цитотоксичность (от 87500,0±16038,37 до 46875,0±6118,76 мкг/мл) наблюдалась для экстрактов цветов *гибискуса*, семян *аниса*, готовых чайных композиций на основе зеленого чая – №1 (зеленый чай+листья *мяты перечной*+цветы *лаванды*) и №2 (состав: зеленый чай+кожура апельсина+семена *аниса*), экстрактов листьев *мяты перечной*, лишайника *цетрарии*, семян *тмина*; чайной композиции №6 (цветы *гибискуса*+кожура апельсина+специя корица), чайной композиции №5 (черный чай+ягоды *клюквы*+*цетрария*), экстрактов травы *тимьяна алтайского*, цветов *лаванды*, корня *солодки*, *чаги*, ферментированных листьев *кипрея*, чайной композиции №4 (черный чай+семена *тмина*+корень *дягиля*), экстракта корня *дягиля*, чайной композиции №3 (черный чай+трава *тимьяна алтайского*+специя гвоздика), экстрактов зеленого чая из Китая, кожуры апельсина, ягод *клюквы*. У остальных экстрактов проявилась цитотоксичность при более низких концентрациях (от 37500,0±9250,0 до 10100,0±2293,67 мкг/мл) – это экстракты черного чая из Индии, Вьетнама и Шри-Ланка, специи корицы, черного чая из Непала и специи гвоздики. Все чайные композиции, приготовленные как обычный чай (пакетик 2 г на 150 мл воды), при нанесении на монослой клеток в объеме 1 мл (т.е. 13,33 мг/мл) не проявляли токсичности для клеток Vero.

По данным литературы, водные растительные экстракты, в основном, менее токсичны для клеток, чем этанольные [26; 27].

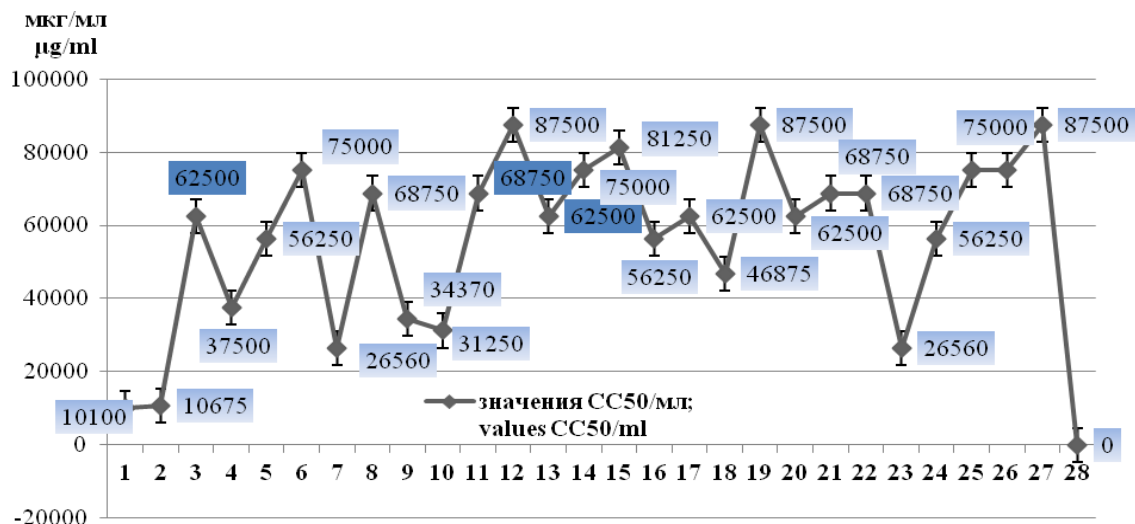


**Рисунок 1.** Культура клеток Vero (фото авторов)

**Figure 1.** Vero cell culture (authors' photo)

Примечание: **а** – монослой чистой культуры клеток; **б** – ЦПД SARS-CoV-2 на инфицированные клетки

Note: **a** – monolayer of pure cell culture; **b** – cytopathic effect of SARS-CoV-2 on infected cells



**Рисунок 2.** Показатели цитотоксичности чайных композиций и входящих в их состав ингредиентов на культуру клеток Vero в течение пяти дней наблюдения

**Figure 2.** Cytotoxicity indicators of tea compositions and their constituent ingredients on Vero cell culture during five days of observation

Примечание: значения  $CC_{50}$  представлены в мкг/мл средних значений с доверительными интервалами при уровне надежности 95% ( $p \leq 0,05$ ). Цифры на горизонтальной линии соответствуют следующим образцам (номерам) водных экстрактов: 1 – специя гвоздика; 2 – черный чай из Непала; 3 – измельченное плодовое тело чаги; 4 – черный чай из Индии; 5 – чайная композиция №3 (черный чай+трава тимьяна алтайского+специя гвоздика); 6 – листья мяты перечной; 7 – черный чай из Аргентины; 8 – цветы лаванды; 9 – черный чай из Вьетнама; 10 – черный чай из Шри-Ланка; 11 – корень солодки; 12 – чайная композиция №1 (зеленый чай+листья мяты перечной+цветы лаванды); 13 – ферментированные листья кипрея узколистного; 14 – лишайник цетрария; 15 – чайная композиция №2 (зеленый чай+кожура апельсина+семена аниса); 16 – зеленый чай из Китая; 17 – чайная композиция №4 (черный чай+семена тмина+корень дягиля); 18 – ягоды клюквы; 19 – семена аниса; 20 – корень дягиля; 21 – чайная композиция №5 (черный чай+ягоды клюквы+цетрария); 22 – трава тимьяна алтайского; 23 – специя корица; 24 – кожура апельсина; 25 – семена тмина; 26 – чайная композиция №6 (цветы гибискуса+кожура апельсина+специя корица); 27 – цветы гибискуса; 28 – отрицательный контроль: кипяченая дистиллированная вода и ростовая среда для клеток Vero (1/1 по объему). Под определением «трава» подразумевается наземная часть растения, состоящая из стебля, листьев и соцветий. На темном фоне представлены показатели  $CC_{50}$  в мкг/мл контрольных образцов: №3 – чага, №11 – корень солодки и №13 – ферментированные листья кипрея узколистного, соответственно.

Note:  $CC_{50}/ml$  values are presented in  $\mu g/ml$  of average values with confidence intervals at 95% reliability level ( $p \leq 0.05$ ). The numbers on the horizontal line correspond to the following samples: 1 – spice *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae); 2 – black tea from Nepal; 3 – crushed fruit body of chaga (*Inonotus obliquus*, Basidiomycota); 4 – black tea from India; 5 – tea composition №3 (black tea+grass of *Thymus altaicus*+spice *Syzygium aromaticum* L.); 6 – leaves of *Mentha piperita* L. (Lamiaceae); 7 – black tea from Argentina; 8 – flowers of *Lavandula angustifolia* MILL. (Lamiaceae); 9 – black tea from Vietnam; 10 – black tea from Sri Lanka; 11 – root of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae); 12 – tea composition №1 (green tea+leaves of *Mentha piperita* L.+flowers of *Lavandula angustifolia* MILL.); 13 – fermented leaves of *Epilobium angustifolium* L. (Onagraceae); 14 – lichen *Cetraria islandica* L. (Parmeliaceae); 15 – tea composition №2 (green tea+peel of *Citrus sinensis* L.+seeds of *Pimpinella anisum* L.); 16 – green tea from China; 17 – tea composition №4 (black tea+seeds of *Carum carvi* L.+root of *Angelica archangelica* L.); 18 – berries of *Oxycoccus* (Ericaceae); 19 – seeds of *Pimpinella anisum* L. (Apiaceae); 20 – root of *Angelica archangelica* L. (Apiaceae); 21 – tea composition №5 (black tea+berries of *Oxycoccus*+lichen *Cetraria islandica* L.); 22 – grass of *Thymus altaicus* (Lamiaceae); 23 – cora of *Cinnamomum cassia* L. (Lauraceae); 24 – peel of *Citrus sinensis* L. (Rutaceae); 25 – seeds of *Carum carvi* L. (Apiaceae); 26 – tea composition №6 (flowers of *Hibiscus sabdariffa* L.+peel of *Citrus sinensis* L.+cora of *Cinnamomum cassia* L.); 27 – flowers of *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae); 28 – negative control: boiled distilled water and growth medium for Vero cells (1/1 by volume). The definition of «grass» refers to the ground part of the plant, consisting of a stem, leaves and inflorescences. The  $CC_{50}/ml$  values in  $\mu g/ml$  of control samples are presented on a dark background: No. 3 – *Inonotus obliquus*, No. 11 – root of *Glycyrrhiza glabra* L. and No. 13 – fermented leaves of *Epilobium angustifolium* L. respectively.

## 2. Исследование ингибирующей активности растительных водных экстрактов на репликацию SARS-CoV-2

Препарат штамма SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 с исходным титром  $6,15 \pm 0,07 \lg$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл в супернатанте инфицированных клеток от «слепого» пассажа использовали в разведениях  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  и  $10^{-5}$  для полноты картины возможной антивирусной активности водных растительных экстрактов. Конечное разведение  $10^{-5}$  в данном исследовании соответствовало  $10^3$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл или  $10^2$  ТЦПД<sub>50</sub> в объеме 100 мкл лунки 96-луночного планшета, как принято в соответствии с «Руководством...» [24] по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ или с множественностью инфицирования 0,1 MOI

(multiplicity of infection)/клетка, как описано [28]. В качестве основного контрольного образца был использован водный экстракт чаги (*I. obliquus*) т.к. этот базидиальный гриб в 2020 г. рассматривался Shahzad с соавт. в ряду растительных препаратов патенциально активных против SARS-CoV-2 [29], а в январе 2021 г. Тепляковой с соавт. была показана *in vitro* ингибирующая активность *I. obliquus* в виде лиофильно высушенных и концентрированных водных экстрактов в диапазоне  $EC_{50}=0,75-11,6$  мкг/мл против штамма nCoV/Victoria/1/2020 SARS-CoV-2, выделенного в Австралии (с исходным инфекционным титром  $5,0 \pm 0,29 \lg$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл) по профилактической схеме эксперимента (т.е. с предварительной обработкой растительными препаратами клеток линии Vero, а затем их заражением с

МОИ 0,1 ТЦПД<sub>50</sub>/клетку) [30]. В качестве дополнительного контрольного образца нами был использован экстракт корня *солодки* (*Glycyrrhiza glabra* L., *Fabaceae*) в связи с его применением в составе рецептов китайской медицины для лечения людей с COVID-19 [31] и т.к. по данными экспериментального исследования Tolah с соавт. показана *in vitro* мощная ингибирующая активность свежеприготовленного экстракта корня *G. glabra* L. против SARS-CoV-2 в диапазоне концентраций от 100 до 312,5 нг/мл [32]. Кроме того, в качестве дополнительного контрольного образца нами был рассмотрен экстракт ферментированных листьев *кипрея узколистного* (*Epilobium angustifolium* L., *Onagraceae*) с известным противовоспалительным, антиоксидантным, противоопухолевым, противомикробным и обезболивающим действием, что связывают с тем, что полифенолы являются основными соединениями листьев этого растения [33], как и в листьях чая (*C. sinensis*) [3].

В результате нашего анализа было выявлено, что биологически активные вещества, содержащиеся в контрольном образце неконцентрированного водного экстракта *чаги*, ингибировали репликацию штамма SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020, выделенного в г. Новосибирске, при разведениях вирусного препарата, содержащего 10<sup>3</sup>, 10<sup>4</sup> и 10<sup>5</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл с ЕС<sub>50</sub>=13,67±2,88; 54,125±12,00 и 366,20±47,84 мкг/мл соответственно (см. табл.). При сравнении с данными приведенными в работе [30], можно отметить, что 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2 в наших экспериментах подавляется в сопоставимых эффективных концентрациях (по 50%-ной ингибирующей активности) с учетом разных схем инактивации вируса. По литературным данным широкая биологическая активность *чаги* связана с ее полисахаридами, но механизмы действия пока в стадии изучения. При этом отмечается низкая цитотоксичность препаратов этого базидиального гриба и факт, что из-за различий в среде обитания и методах экстракции состав и содержание полученных полисахаридов не одинаковы [29; 34].

При сравнении с активностью приготовленного нами водного экстракта *чаги* с ЕС<sub>50</sub>=13,67±2,88 мкг/мл против 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2 (см. рис. 3а, б и табл.), приблизительно равная ингибирующая активность (от 15,25±3,91 до 39,66±8,75 мкг/мл) выявлена для экстрактов готовых чайных композиций №3 и №4 на основе черного чая с добавлением травы *тимьяна алтайского* и специи гвоздики или с добавлением семян *тмина* и корня *дягиля*; экстрактов готовых чайных композиций на основе зеленого чая – №1 с добавлением листьев *мяты перечной* и цветов *лаванды* или №2 с добавлением порошка кожуры апельсина и семян *аниса*; а также для экстрактов индивидуального растительного сырья, используемого для составления чайных композиций – это черный чай из Индии, Аргентины, Вьетнама и Шри-Ланка, листья *мяты перечной* и цветы *лаванды*, лишайник *цетрария*, зеленый чай из Китая и ягоды *клюквы*.

Превосходящая активность *чаги* обнаружена для экстрактов специи гвоздики (с ЕС<sub>50</sub>=10,67±1,95 мкг/мл) и черного чая из Непала (с ЕС<sub>50</sub>=11,43±1,48 мкг/мл) (см. рис. 3а, б и табл.).

Менее эффективно, по сравнению с контрольными образцами вирусную репликацию в дозе 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл подавляли экстракты следующего растительного сырья (по убывающей активности от 61,02±15,66 до 366,20±47,84 мкг/мл): семена *аниса*, корень *дягиля* и трава *тимьяна алтайского*, чайная композиция №5 на основе

черного чая с добавлением ягод *клюквы* и лишайника *цетрарии*, специи корицы; кожуры апельсина и семян *тмина*. Экстракт цветов *гибискуса* и чайная композиция №6 на их основе с добавлением кожуры апельсина и специи корицы не проявили антивирусной активности.

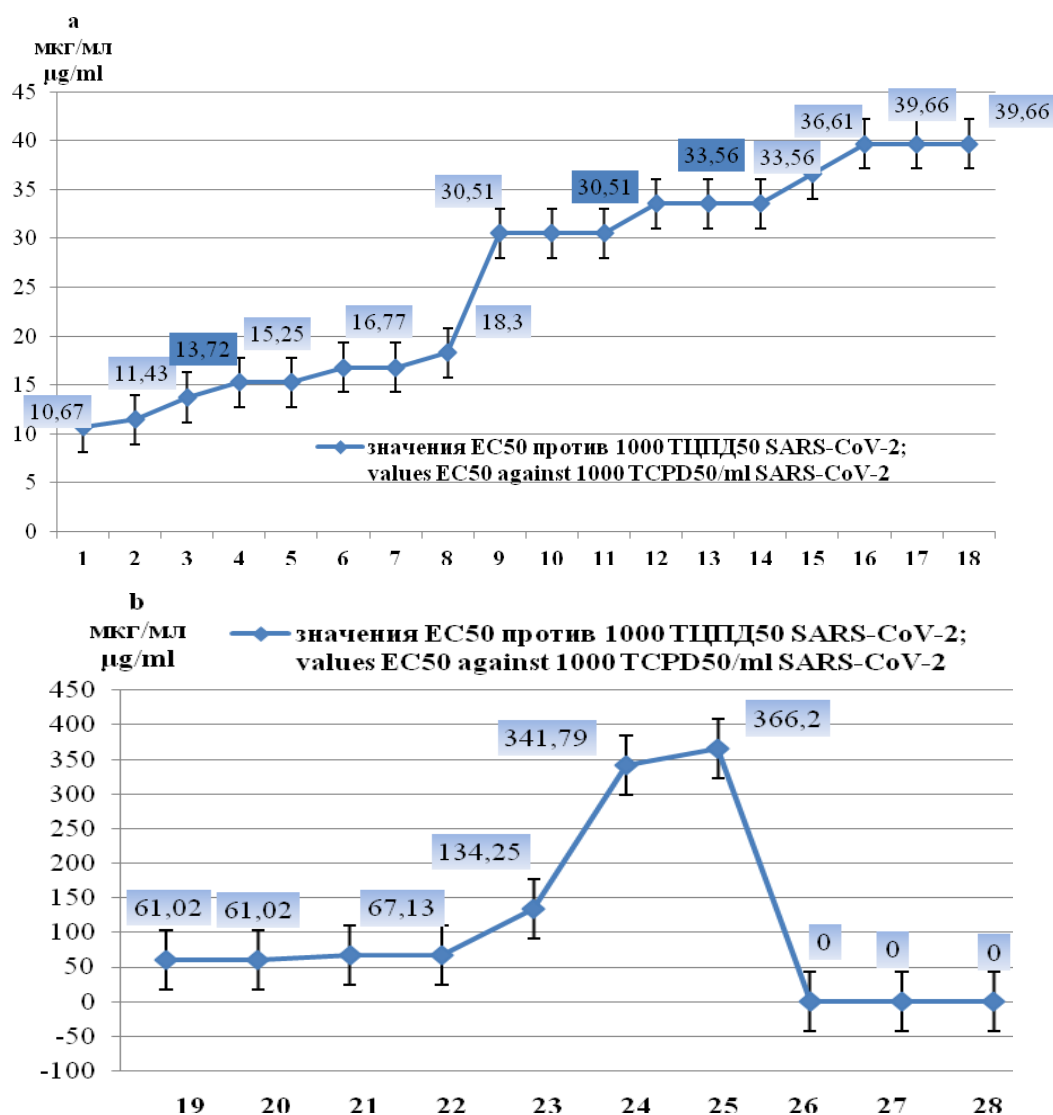
По чайным композициям, свежеприготовленным в объеме 150 мл и используемых для работы в объеме 1 мл (т.е. 13,3 мг/мл) в лунках 24-луночных планшетов с добавлением 1 мл питательной среды для монослоя клеток, наблюдалась следующая картина: все чайные композиции (№1-5), содержащие черный и зеленый чай, были эффективны против 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2, что соотносится с данными по ЕС<sub>50</sub>/мл в разведениях этих чайных композиций, приготовленных в меньшем объеме с исходной концентрацией 100 мг/мл.

Результаты по ингибирующей активности исследованных нами экстрактов против более высоких инфекционных доз SARS-CoV-2 – это 10<sup>4</sup> и 10<sup>5</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл, не во всех случаях коррелировали с результатами их активности против 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл, тем не менее, из экстрактов отдельных растений и чайных композиций можно выделить следующие (по убывающей активности): специя гвоздика, черный чай из Непала; чайная композиция №3 (черный чай+трава *тимьяна алтайского*+специя гвоздика), чайная композиция №4 (черный чай+семена *тмина*+корень *дягиля*), плод *чаги* и черный чай из Индии, чайная композиция №1 (зеленый чай+листья *мяты перечной*+цветы *лаванды*) и чайная композиция №2 (зеленый чай+кожура апельсина+семена *аниса*) (см. рис. 3а, б и табл.).

С возникновения эпидемии COVID-19 в КНР в конце 2019 г., китайские ученые первыми начали интенсивный поиск препаратов против SARS-CoV-2. С использованием метода молекулярного докинга уже в начале 2020 г. они провели виртуальный скрининг вирусных мишеней (структуры белков) и их взаимодействия с молекулами известных противовирусных препаратов из доступных баз данных. Также рассматривались растения, применяемые в народной и официальной китайской медицине. В результате было обнаружено, что некоторые природные вещества, например, гликозид байкалин (Baicalin) из корня *шлемника байкальского* (*Scutellaria baicalensis*, *Lamiaceae*), а также соединения катехина *камелии китайской* (*Camellia sinensis* L., *Theaceae*) и др. проявляют высокое сродство к связыванию с рекомбинантной вирусной протеазой PLpro SARS-CoV-2, что предполагает потенциальную полезность этих соединений в лечении COVID-19 [35]. Данные по эффективности этанольного экстракта корня *шлемника байкальского* и его основного ингредиента байкалина недавно в 2021 г. подтвердились и в исследовании *in vitro* – как в реакции по ингибированию рекомбинантной вирусной протеазы PLpro (с ЕС<sub>50</sub>=8,52 мкг/мл и 0,39 мкг/мл соответственно), так и в реакции по нейтрализации (при заражении клеток после их предварительной обработки разведениями экстракта) против 200 БОЕ/лунка инфекционного SARS-CoV-2 (с ЕС<sub>50</sub>=0,74 мкг/мл и 2,9 мкг/мл соответственно) при невысоком значении СС<sub>50</sub>=500 мкг/мл [36]. В доклиническом исследовании *in vivo* на трансгенных мышах, имеющих клеточные рецепторы hACE2 для проникновения SARS-CoV-2, было показано, что байкалин при пероральном введении в дозе 4 мг/сутки значительно ингибировал репликацию вируса, спасал от потери массы тела и снижал поражение легочной ткани у этих животных. При остром повреждении легких у мышей препарат улучшал дыхательную функцию, ингибировал

инфильтрацию воспалительных клеток в легких и снижал уровни IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови [37]. В обзоре, препринт которого был опубликован в PubMed в июле 2020 г. Mhatre с соавт., сотрудники Института химической технологии г. Мумбаи (Индия), рассматривали употребление чая прогрессом в поиске эффективных средств альтернативного лечения при COVID-19 [2]. Эти же авторы использовали молекулярный анализ взаимодействия молекул полифенолов *C. sinensis* L. с некоторыми из возможных сайтов связывания SARS-CoV-2 и в работе, опубликованной в феврале 2021 г., предсказали, что эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) может обладать значительной ингибирующей активностью против вирусной протеазы PLpro SARS-CoV-2 [8]. В марте 2021 г. группа китайских исследователей представила результат

по изучению материальной основы и механизму действия при COVID-19 экстракта ферментированных листьев *C. sinensis* L. в виде улуна под названием «Liupao tea» с целью разработки новой программы профилактики и лечения новой болезни. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии был определен состав этанольного экстракта этого вида чая. «Liupao tea» содержал галловую кислоту, EGCG, галлат эпикатехина, кофеин, рутин и эллаговую кислоту. Результаты по активности *in vitro* показали, что концентрация выделенного EGCG, ингибирующая рекомбинантную вирусную протеазу PLpro SARS-CoV-2 составляет 8,84 мкмоль/л, что может в определенной степени ингибировать инфекционный SARS-CoV-2 при обычном употреблении этого чайного напитка для профилактики COVID-19 [38].



**Рисунок 3.** Результаты по определению 50%-ной ингибирующей (эффективной) концентрации (EC<sub>50</sub> в мкг/мл) против 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2

**Figure 3.** Results of determination of 50% inhibitory (effective) concentration (EC<sub>50</sub> in μg/ml) versus 10<sup>3</sup> TCPD<sub>50</sub>/ml of SARS-CoV-2

Примечание: **а** – экстракты № 1 – 18; на темном фоне представлены показатели EC<sub>50</sub> в мкг/мл контрольных образцов (№3 – чага, №11 – корень солодки, №13 – ферментированные листья кипрея); **б** – экстракты № 19–27 и №20 – отрицательный контроль (кипяченая дистиллированная вода с питательной средой для клеток).

Номера образцов соответствуют их нумерации в рис. 2.

Note: **a** – extracts No. 1 – 18; EC<sub>50</sub> values in μg/ml of control samples are presented on a dark background (No. 3 – crushed fruit body of chaga (*Inonotus obliquus*, No. 11 – root of *Glycyrrhiza glabra* L. and No. 13 – fermented leaves of *Epilobium angustifolium* L.);

**b** – extracts No. 19–27 and No. 20 – negative control (boiled distilled water with nutrient medium for cells). The sample numbers correspond to their numbering in Fig. 2.



**Таблица.** Результаты по ингибирующей активности чайных композиций и входящих в их состав ингредиентов на SARS-CoV-2 *in vitro* против трех титров инфекционного вируса

**Table.** Results on the inhibitory activity of tea compositions and their constituent ingredients on SARS-CoV-2 *in vitro* against three titers of infectious virus

| Номер образца<br>Number in order | Название<br>растительного сырья<br>Name of raw materials<br>of herbs                                                                                                                                             | EC <sub>50</sub> в мкг/мл для трех инфекционных титров вируса<br>EC <sub>50</sub> in µg/ml for three infectious virus titers |                                                                                  |                                                                                  | CC <sub>50</sub> в мкг/мл<br>CC <sub>50</sub> in µg/ml |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                                                                                                                                                  | 10 <sup>5</sup> ТЦПД <sub>50</sub> /мл<br>10 <sup>5</sup> TCPD <sub>50</sub> /ml                                             | 10 <sup>4</sup> ТЦПД <sub>50</sub> /мл<br>10 <sup>4</sup> TCPD <sub>50</sub> /ml | 10 <sup>3</sup> ТЦПД <sub>50</sub> /мл<br>10 <sup>3</sup> TCPD <sub>50</sub> /ml |                                                        |
| 1                                | Гвоздика (специя)<br><i>Syzygium aromaticum</i> L. (spice)                                                                                                                                                       | 317,37±70,04                                                                                                                 | 33,56±8,75                                                                       | 10,67±1,95                                                                       | 10100,0±2293,67                                        |
| 2                                | Черный чай из Непала<br>Black tea from Nepal                                                                                                                                                                     | 317,37±70,04                                                                                                                 | 67,13±17,51                                                                      | 11,43±1,48                                                                       | 10675,0±1950,0                                         |
| 3                                | <b>Чага</b><br><b><i>Chaga (Inonotus obliquus)</i></b>                                                                                                                                                           | 366,20±47,84                                                                                                                 | 54,92±11,96                                                                      | <b>13,72±2,99</b>                                                                | 62500,0±16038,71                                       |
| 4                                | Черный чай из Индии<br>Black tea from India                                                                                                                                                                      | 634,76±140,09                                                                                                                | 109,85±23,92                                                                     | 15,25±3,91                                                                       | 37500,0±9250,0                                         |
| 5                                | Чайная композиция №3<br>(черный чай+трава тимьяна<br>алтайского+специя гвоздика)<br>Tea composition №3<br>(black tea+grass of <i>Thymus</i><br><i>altaicus</i> +spice <i>Syzygium</i><br><i>aromaticum</i> L.)   | 341,79±62,64                                                                                                                 | 30,51±7,82                                                                       | 15,25±3,91                                                                       | 56250,0±17931,51                                       |
| 6                                | Листья мяты перечной<br>Leaves of <i>Mentha piperita</i> L.                                                                                                                                                      | 1953,12±501,2                                                                                                                | 158,68±35,02                                                                     | 16,77±4,37                                                                       | 75000,0±18510,0                                        |
| 7                                | Черный чай из Аргентины<br>Black tea from Argentina                                                                                                                                                              | 1171,87±289,36                                                                                                               | 73,23±18,08                                                                      | 16,77±4,37                                                                       | 26560,0±7220,0                                         |
| 8                                | Цветы лаванды<br>Flowers of <i>Lavandula</i><br><i>angustifolia</i> MILL.                                                                                                                                        | 2148,43±560,36                                                                                                               | 170,89±31,32                                                                     | 18,30±4,51                                                                       | 68750,0±17926,66                                       |
| 9                                | Черный чай из Вьетнама<br>Black tea from Vietnam                                                                                                                                                                 | 1074,21±280,18                                                                                                               | 317,37±70,04                                                                     | 30,51±6,56                                                                       | 34370,0±8950,0                                         |
| 10                               | Черный чай из Шри-Ланки<br>Black tea from Sri Lanka                                                                                                                                                              | 634,76±140,09                                                                                                                | 122,06±31,32                                                                     | 30,51±6,56                                                                       | 31250,0±8010,0                                         |
| 11                               | <b>Корень солодки</b><br><b>Root of <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.</b>                                                                                                                                             | 3515,62±765,60                                                                                                               | 134,25±35,02                                                                     | <b>30,51±7,82</b>                                                                | 68750,0±17931,82                                       |
| 12                               | Чайная композиция №1<br>(зеленый чай+листья мяты<br>перечной+цветы лаванды)<br>Tea composition №1 (green<br>tea+leaves of <i>Mentha piperita</i><br>L.+flowers of <i>Lavandula</i><br><i>angustifolia</i> MILL.) | 683,59±125,29                                                                                                                | 134,25±35,02                                                                     | 33,56±8,75                                                                       | 87500,0±16038,37                                       |
| 13                               | <b>Ферментированные</b><br><b>листья кипрея</b><br><b>Fermented leaves of</b><br><b><i>Epilobium angustifolium</i> L.</b>                                                                                        | 2148,43±560,36                                                                                                               | 732,42±95,69                                                                     | <b>33,56±8,75</b>                                                                | 62500,0±16038,37                                       |
| 14                               | Лишайник цетрария<br>Lichen <i>Cetraria islandica</i> L.                                                                                                                                                         | 5468,75±1002,41                                                                                                              | 366,20±47,84                                                                     | 33,56±8,75                                                                       | 75000,0±18510,0                                        |
| 15                               | Чайная композиция №2<br>(зеленый чай+кожура<br>апельсина+семена аниса)<br>Tea composition №2 (green<br>tea+peel of <i>Citrus sinensis</i> L.<br>+seeds of <i>Pimpinella anisum</i> L.)                           | 732,42±95,69                                                                                                                 | 122,06±31,32                                                                     | 36,61±9,03                                                                       | 81250,0±17931,51                                       |
| 16                               | Зеленый чай из Китая<br>Green tea from China                                                                                                                                                                     | 1074,21±280,18                                                                                                               | 158,68±35,02                                                                     | 39,66±8,75                                                                       | 56250,0±17931,51                                       |
| 17                               | Чайная композиция №4<br>(черный чай+семена<br>тмина+корень дягиля)<br>Tea composition №4 (black<br>tea+seeds of <i>Carum carvi</i> L.<br>+root of <i>Angelica archangelica</i> L.)                               | 439,44±95,69                                                                                                                 | 73,23±18,08                                                                      | 39,66±8,75                                                                       | 62500,0±16038,37                                       |

|    |                                                                                                                                                                                                                              |                 |                  |              |                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|--------------|------------------|
| 18 | Ягоды <i>клюквы</i><br>Berries of <i>Oxycoccus</i>                                                                                                                                                                           | 23437,5±3062,43 | 5859,37±765,60   | 39,66±8,75   | 46875,0±6118,76  |
| 19 | Семена <i>аниса</i><br>Seeds of <i>Pimpinella anisum</i> L.                                                                                                                                                                  | 5078,12±1115,65 | 366,20±47,84     | 61,02±15,66  | 87500,0±16034,9  |
| 20 | Корень <i>дягиля</i><br>Root of <i>Angelica archangelica</i> L.                                                                                                                                                              | 9375,0±2314,45  | 341,79±62,64     | 61,02±15,66  | 62500,0±16038,37 |
| 21 | Чайная композиция №5<br>(черный чай+ягоды<br><i>клюквы+цетрария</i> )<br>Tea composition №5 (black<br>tea+berries of <i>Oxycoccus</i> +lichen<br><i>Cetraria islandica</i> L.)                                               | 1269,53±280,18  | 366,20±47,84     | 67,13±17,51  | 68750,0±17920,0  |
| 22 | Трава <i>тимьяна Алтайского</i><br>Grass of <i>Thymus altaicus</i>                                                                                                                                                           | 4687,5±1157,22  | 683,59±125,29    | 67,13±17,51  | 68750,0±17926,66 |
| 23 | <i>Корица</i> (специя)<br>Cora of <i>Cinnamomum</i><br><i>cassia</i> L. (spice)                                                                                                                                              | 3515,62±765,60  | 1660,15±451,78   | 134,25±35,02 | 26560,0±7220,0   |
| 24 | Кожура <i>апельсина</i><br>Peel of <i>Citrus sinensis</i> L.                                                                                                                                                                 | 23430,0±3055,91 | 10937,5±2002,63  | 341,79±62,64 | 56250,0±4210,0   |
| 25 | Семена <i>тмина</i><br>Seeds of <i>Carum carvi</i> L.                                                                                                                                                                        | 21875,0±4005,26 | 10156,25±2238,23 | 366,20±47,84 | 75000,0±18510,0  |
| 26 | Чайная композиция №6<br>(цветы <i>гибискуса</i> +кожура<br>апельсина+корица)<br>Tea composition №6<br>(flowers of <i>Hibiscus sabdariffa</i><br>L.+peel of <i>Citrus sinensis</i> L.+cora<br>of <i>Cinnamomum cassia</i> L.) | 0               | 0                | 0            | 75000,0±18510,0  |
| 27 | Цветы <i>гибискуса</i><br>Flowers of <i>Hibiscus sabdariffa</i> L.                                                                                                                                                           | 0               | 0                | 0            | 87500,0±16034,9  |
| 28 | Отрицательный контроль<br>Negative control: boiled distilled<br>water and growth medium<br>for <i>Vero</i> cells                                                                                                             | 0               | 0                | 0            | 0                |

Примечание: ТЦПД<sub>50</sub>/мл – 50%-ная тканевая цитопатическая доза в мл; ЕС<sub>50</sub> – 50%-ная эффективная (вируснейтрализующая)

концентрация; 0 – нет эффекта; СС<sub>50</sub> – 50%-ная цитотоксическая концентрация на 5-е сутки наблюдения

Note: TCPD<sub>50</sub>/ml – tissue cytopathic dose of the virus causing a 50% cytopathic effect on the infected cells/in ml;

EC<sub>50</sub> effective concentration; CC<sub>50</sub> – cytotoxic concentration on 5th day of observation

Проведенный нами анализ и результаты ингибирующей активности сырья черного и зеленого чая, а также готовых чайных композиций на их основе против SARS-CoV-2 подтверждают литературные данные о широкой антивирусной активности биологически активных веществ, содержащихся в листьях *C. sinensis* L. [2; 6-8]. В качестве контрольных образцов нами были использованы водные экстракты плодового тела *чаги* и корня *солодки* т.к. описана их ингибирующая активность против SARS-CoV-2 [30; 32], а также экстракт ферментированных листьев *кипрея узколистного* (*Epilobium angustifolium* L., *Onagraceae*), широкую биологическую активность которого связывают с тем, что полифенолы являются основными соединениями листьев этого растения [33], как и в листьях *C. sinensis*. При сравнении с этими контрольными образцами (с 50%-ной эффективной концентрацией (ЕС<sub>50</sub>) равной 13,72±2,99, 30,51±7,82 и 33,56±8,75 мкг/мл против 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2 соответственно) приблизительно равная антивирусная активность (от 15,25±3,91 до 39,66±8,75 мкг/мл) нами выявлена для экстрактов готовых чайных композиций на основе черного чая с добавлением травы *тимьяна алтайского* и специи *гвоздики* или с добавлением семян *тмина* и корня *дягиля*; экстрактов готовых чайных композиций на основе зеленого чая с добавлением листьев *мяты перечной* и цветов *лаванды* или с добавлением кожуры *апельсина* и семян *аниса*; а также для экстрактов

индивидуального растительного сырья, используемого для составления чайных композиций – это черный чай из Индии, Аргентины, Вьетнама и Шри-Ланка, листья *мяты перечной* и цветы *лаванды*, лишайник *цетрария*, зеленый чай из Китая и ягоды *клюквы*. Удивительно, что индивидуальные экстракты листьев *мяты перечной* и цветов *лаванды* по ингибирующей активности (16,77±4,37 и 18,30±4,51 мкг/мл) практически не уступали экстрактам сырья черного чая из Индии, Аргентины, Вьетнама и Шри-Ланка. Результаты по активности экстракта листьев *мяты перечной* могут стать подтверждением предсказания Sargin в начале 2021 г. о необходимости исследования этого растения для лечения коронавирусной болезни в связи с его антигриппозной активностью [39]. К биологической активности эфирного масла цветов *лаванды* (например, противогрибковой [40]) недавно появилось сообщение об его антивирусной активности в смеси с эфирными маслами *эвкалипта шаровидного* (*Eucalyptus globulus*, *Myrtaceae*) и *сосны обыкновенной* (*Pinus sylvestris*, *Pinaceae*) против вируса африканской чумы свиней (African swine fever virus) [41].

В экспериментах *in vitro* мы обнаружили не значительно превосходящую активность *чаги* (13,72±2,99 мкг/мл) для индивидуальных экстрактов черного чая из Непала (11,43±1,48 мкг/мл) и специи *гвоздики* (10,67±1,95 мкг/мл) против 10<sup>3</sup> ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2. Хорошо известная кулинарная пряность

*Syzygium aromaticum* L. (высушенный бутон цветка этого растения обозначается английским названием «clove», происходящим от латинского слова “clavus” (гвоздь), с древних времен использовалась в народной медицине при многих респираторных заболеваниях, таких как кашель, простуда, астма, бронхит или синусит, в виде ароматерапии. Специя гвоздика является одним из ингредиентов чаев, используемых в тропической Азии для облегчения кашля [42]. Интересными свойствами специи гвоздики и ее компонентов являются описанные в литературе обезболивающие свойства (благодаря наличию вещества класса фенолов – еugenol (4-allyl-2-methoxyphenol), а также антитромботического, иммуностимулирующего и антибактериального эффектов [42]. В тоже время ингредиенты специи гвоздики обладают противовоспалительными и противовирусными свойствами. Описана ингибирующая активность этанольных и метанольных экстрактов специи гвоздики на вирус простого герпеса (herpes simplex virus, HSV) [43] и на рекомбинантную протеазу вируса гепатита С [44]. Показано, что еugenol в чистом виде способен *in vitro* ингибировать репликацию вирусов гриппа А [45] и Эбола [46].

В наших экспериментах менее эффективно, по сравнению с контрольными образцами (экстрактами чаги, корня солодки и ферментированных листьев кипрея), репликацию SARS-CoV-2 в дозе  $10^3$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл подавляли экстракты следующего растительного сырья (по убывающей активности от  $61,02 \pm 15,66$  до  $366,20 \pm 47,84$  мкг/мл): семян аниса, корня дягиля и травы тимьяна алтайского, чайной композиции на основе черного чая с добавлением ягод клюквы и лишайника цетрарии, пряности корицы; кожуры апельсина и семян тмина. Цветы гибискуса и чайная композиция на их основе не проявили ингибирующей активности на SARS-CoV-2, хотя в литературе есть сообщения об антивирусной активности этого растения. Например, водного экстракта цветов *H. sabdariffa* L., концентрированного выпариванием, против HSV-2 за счет его биоактивного соединения – протокатехиновой кислоты [47] или водного экстракта против вируса гриппа А [48].

В настоящее время поиск новых молекул природного происхождения с антивирусной активностью против COVID-19 основан на этноботанических исследованиях, которые позволяют проводить инвентаризацию растений в определенной географической зоне или стране, затем проводить фитохимические и фармакологические исследования. Например, основываясь на молекулярном докинге веществ, выделенных из экстрактов 67-ми растений, ученые из Морокко нашли три молекулы, которые очень интересны как с химической, так и с биологической стороны в качестве ингибиторов протеазы SARS-CoV-2 – это каротиноид кроцин (Crocetin) из рылец шафрана посевного (*Crocus Sativus* L., *Iridaceae*), сердечный гликозид дигитоксигенин (Digitoxigenin) из семян олеандра (*Nerium Oleander*, *Apocynaceae*) и сесквитерпеновый спирт β-эудесмол (β-Eudesmol) из эфирного масла лавра благородного (*Laurus Nobilis* L., *Lauraceae*). Авторы считают, что синтез этих молекул и оценка их активности *in vitro* и *in vivo* против SARS-CoV-2 могут быть интересны в клиническом плане [49]. Экстракты или чистые соединения, выделенные из лекарственных растений, таких как полынь однолетняя (*Artemisia annua*, *Asteraceae*),

корейская мята (*Agastache rugosa*, *Lamiaceae*), астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*, *Fabaceae*), солодка уральская (*Glycyrrhizae uralensis*, *Fabaceae*) и др., могут обладать многообещающим ингибирующим действием против SARS-CoV-2, как считают авторы в обзоре [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования актуальны в настоящее время. Анализ ингибирующей активности чайных композиций и составляющих их ингредиентов против SARS-CoV-2, можно оценить как положительный результат и определить цели для дальнейших исследований по поиску растительных препаратов и индивидуальных химических соединений, содержащихся в них. В этом плане интересны растения, произрастающие на территории нашей страны, возможно, с уже исследованной биологической активностью. Например, это произрастающий повсеместно кипрей узколистный (*Epilobium angustifolium* L., *Onagraceae*) [33] или лишайник вида цетрария (*Cetraria islandica* L., *Parmeliaceae*) с высокими запасами природного сырья в горном Алтае и описанной активностью *in vitro* против вирусов гриппа субтипов А/Н3N2 и А/Н5N1 [51]. Перспективными для дальнейших исследований могут быть растения, водные экстракты которых проявили ингибирующую активность и против более высоких инфекционных доз SARS-CoV-2 –  $10^4$  и  $10^5$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл, это в первую очередь – специя гвоздика, черный чай из Непала, плодородное тело чаги и черный чай из Индии. На основании результатов по ингибирующей активности  $10^4$  и  $10^5$  ТЦПД<sub>50</sub>/мл SARS-CoV-2 можно предположить, что чайные композиции на основе черного и зеленого чая или с добавлением растительного сырья в виде обычного напитка могут быть полезны при инфекции COVID-19.

На стадии оформления наших результатов для публикации, в PubMed появилась статья японских исследователей по анализу активности экстрактов зеленого и черного чая против SARS-CoV-2 *in vitro*. Ishimoto с соавт. использовали коммерческое сырье зеленого и черного чая (пакетики по 2,2 г) производства Mitsui Norin Co., Ltd (Токио, Япония), экстрагировали в 140 мл горячей очищенной воды в течение 15 мин и фильтровали через нитроцеллюлозные фильтры (Merck Millipore) с диаметром пор 0,2 мкм. Для оценки противовирусной активности экстракты смешивали с препаратом инфекционного SARS-CoV-2 (штамм JPN/TY/WK-521) и, перед нанесением на культуру клеток линии VeroE6, смеси выдерживали при комнатной температуре (25°C) в течение разного времени – 10 и 30 сек, а также 1; 5; 10 или 30 мин. Показано, что по истечению 2-х суток адсорбции суспензии обработанных вирионов на клетки, водные экстракты зеленого и черного чая снижали вирусный титр на 5 lg (при сравнении с контролем инфицированных клеток), начиная с первой точки предварительной (перед инфицированием) выдержки смеси в течение 10 сек. Таким образом, авторы предполагают, что наличие полифенолов в ферментированных листьях *C. sinensis* L., т.е. в чайном сырье и, соответственно, в чайных напитках, может быть дешевым и приемлемым средством для снижения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 во рту и верхних отделах желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей [52].

**БЛАГОДАРНОСТЬ**

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №20-04-60010 «Изучение разнообразия, циркуляции и патогенного потенциала коронавирусов в природных резервуарах на территории Западной и Восточной Сибири» и №20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

**ACKNOWLEDGMENT**

The work was supported by grants from the Russian Foundation for Basic Research No. 20-04-60010 "Studying the diversity, circulation and pathogenic potential of coronaviruses in natural reservoirs in Western and Eastern Siberia" and No. 20-04-60212 "Integrated ecological and virological monitoring of coronaviruses in the ecosystems of the Far East".

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Yu X., Xiao J., Chen S., Yu Y., Ma J., Lin Y., Li R., Lin J., Fu Z., Zhou Q., Chao Q., Chen L., Yang Z., Liu R. Metabolite signatures of diverse *Camellia sinensis* tea populations // Nat Commun. 2020. V. 11. N 1. Article number: 5586. DOI: 10.1038/s41467-020-19441-1
2. Mhatre S., Srivastava T., Naik S., Patravale V. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: A review // Phytomedicine. 2021. V. 85. Article number: 153286. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153286
3. Wang L., Song J., Liu A., Xiao B., Li S., Wen Z., Lu Y., Du G. Research Progress of the Antiviral Bioactivities of Natural Flavonoids // Nat Prod Bioprospect. 2020. V. 10. N 5. P. 271-283. DOI: 10.1007/s13659-020-00257-x
4. Zeng L., Watanabe N., Yang Z. Understanding the biosyntheses and stress response mechanisms of aroma compounds in tea (*Camellia sinensis*) to safely and effectively improve tea aroma // Crit. Rev. Food Sci. 2019. N 59. P. 2321-2334. DOI: 10.1080/10408398.2018.1506907
5. Chen S., Li M., Zheng G., Wang T., Lin J., Wang S., Wang X., Chao Q., Cao S., Yang Z., Yu X. Metabolite Profiling of 14 Wuyi Rock Tea Cultivars Using UPLC-QTOF MS and UPLC-QqQ MS Combined with Chemometrics // Molecules. 2018. V. 23. N 2. P. 104. DOI: 10.3390/molecules23020104
6. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections // Arch Virol. 2017. V. 162. N 9. P. 2539-2551. DOI: 10.1007/s00705-017-3417-y
7. Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids // J Enzyme Inhib Med Chem. 2020. V. 35. N 1. P. 145-151. DOI: 10.1080/14756366.2019.1690480
8. Mhatre S., Naik S., Patravale V. A molecular docking study of EGCG and theaflavin digallate with the druggable targets of SARS-CoV-2 // Comput Biol Med. 2021. N 129. Article number: 104137. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.104137
9. Ahn D.-G., Shin H.-J., Kim M.-H., Lee S., Kim H.-S., Myoung J., Kim B.-T., Kim S.-J. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // J Microbiol Biotechnol. 2020. V. 30. N 3. P. 313-324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011
10. Hodgson S.H., Mansatta K., Mallett G., Harris V., Emary K.R.W., Pollard A.J. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2 // Lancet Infect Dis. 2021. V. 21. N 2. Article number: e26-e35. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8
11. Abd El-Aziz T.M., Stockand J.D. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status // Infect Genet Evol. 2020. N 83. Article number: 104327. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104327
12. Report FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> (дата обращения: 25.03.2021)
13. Report World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> (дата обращения: 25.03.2021)
14. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017. V. 93. N 7. P. 449-463. DOI: 10.2183/pjab.93.027
15. Li G., Clercq E.D. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) // Nat Rev Drug Discov. 2020. V. 19. N 3. P. 149-150. DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0
16. Report. The drug was approved for the treatment of COVID-19 in the hospital settings in Russia on May 29, 2020, after an ongoing open-label randomized clinical trial had recruited 60 subjects on favipiravir. URL: <https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/russian-drug-to-treat-covid-to-be-delivered-to-hospitals-in-june/articleshow/76131135.cms/2020> (дата обращения: 22.08.2020)
17. Doi Y., Hibino M., Ryota H., Michiko Y., Kasamatsu Y., Hirose M., Mutoh Y., Homma Y., Terada M., Ogawa T. et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19 // Antimicrob Agents Chemother. 2020. V. 64. N 12. Article number: e01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
18. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // Int J Infect Dis. 2021. N 102. P. 501-508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069
19. Pardo J., Shukla A.M., Chamathi G., Gupta A. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19 // Drugs Context. 2020. N 9. Article number: 2020-4-14. DOI: 10.7573/dic.2020-4-14
20. Batiha O., Al-Deeb T., Al-Zoubi E., Alsharu E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health // Andrologia. 2020. V. 52. N 9. Article number: e13791. DOI: 10.1111/and.13791
21. Чепурнов А.А., Шаршов К.А., Казачинская Е.И., Кононова Ю.В., Казачкова Е.А. и др. Антигенные свойства изолята коронавируса SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020, выделенного от пациента в Новосибирске // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12. N 3. С. 42-50. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-42-50
22. Case J.B., Bailey A.L., Kim A.S., Chen R.E., Diamond M.S. Growth, detection, quantification, and inactivation of SARS-CoV-2 // Virology. 2020. N 548. P. 39-48. DOI: 10.1016/j.virol.2020.05.015
23. Kazachinskaia E.I., Chepurinov A.A., Shcherbakov D.N., Kononova Yu.V., Shanshin D.V., Romanova V.D., Khripko O.P., Saroyan T.A., Gulyaeva M.A., Voevoda M.I., Shestopalov A.M. IgG Study of Blood Sera of Patients with COVID-19 // Patogens. 2021. V. 10. N 11. Article number: 1421. DOI: 10.3390/pathogens10111421
24. Фисенко В.П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Минздрав РФ, ЗАО «ИИА «Ремедиум, Москва. 2000. 398 с.
25. Hassan S.T.S., Berchova-Bimova K., Šudomova M., Malanik M., Smejkal K., Rengasamy K.R.R. In Vitro Study of Multi-Therapeutic Properties of *Thymus bovei* Benth. Essential Oil and Its Main Component for Promoting Their Use in Clinical Practice // J. Clin. Med. 2018. N 7. Article number: 283. DOI: 10.3390/jcm7090283
26. Cheng H.-Y., Lin L.-T., Huang H.-H., Yang C.-M., Lin C.-C. Yin Chen Hao Tang, a Chinese prescription, inhibits both herpes simplex virus type-1 and type-2 infections in vitro // Antiviral Res. 2008. V. 77. N 1. P. 14-9. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.08.012
27. Trujillo-Correa A.I., Quintero-Gil D.C., Diaz-Castillo F., Quiñones W., Robledo S.M., Martinez-Gutierrez M. In vitro and in silico anti-dengue activity of compounds obtained from *Psidium guajava* through bioprospecting // BMC Complement Altern Med. 2019. V. 19. N 1. Article number: 298. DOI: 10.1186/s12906-019-2695-1
28. Nyayanit D.A., Sarkale P., Baradkar S., Patil S., Yadav P.D., Shete-Aich A., Kalele K., Gawande P., Majumdar T., Jain R., Sapkal G. Transcriptome & viral growth analysis of SARS-CoV-2-infected Vero CCL-81 cells // Indian J Med Res. 2020. V. 152. N 1 & 2. P. 70-76. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_2257\_20
29. Shahzad F., Anderson D., Najafzadeh M. The Antiviral, Anti-Inflammatory Effects of Natural Medicinal Herbs and Mushrooms and SARS-CoV-2 Infection // Nutrients. 2020. V. 12. N 9. Article number: 2573. DOI: 10.3390/nu12092573



30. Теплякова Т.В., Пьянков О.В., Скарнович М.О., Бормотов Н.И., Потешкина А.Л., Овчинникова А.С., Косогова Т.А., Магеррамова А.В., Маркович Н.А., Филиппова Е.И. Ингибитор репликации коронавируса SARS-CoV-2 на основе водного экстракта гриба *Inonotus obliquus*. Пат. РФ N 2741714C1; опубл. 28.01.2021 в Бюл. N 4.
31. Wang C., Ming H., Jia W., Su W., Zhan L.-R., Luo D., Yang J.-Y. Analysis of medication regularity and pharmacodynamic characteristics of traditional Chinese medicine treatment in 444 severe cases of COVID-19 // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2020. V. 45. N 13. P. 3007-3012. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200427.501
32. Tolah A.M., Altayeb L.M., Alandijany T.A., Dwivedi V.D., El-Kafrawy S.A., Azhar E.I. Computational and In Vitro Experimental Investigations Reveal Anti-Viral Activity of Licorice and Glycyrrhizin against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. V. 14. N 12. Article number: 1216. DOI: 10.3390/ph14121216
33. Vitalone A., Allkanjari O. *Epilobium* spp: Pharmacology and Phytochemistry // *Phytother Res*. 2018. V. 32. N 7. P. 1229-1240. DOI: 10.1002/ptr.6072
34. Lu Y., Jia Y., Xue Z., Li N., Liu J., Chen H. Recent Developments in *Inonotus obliquus* (Chaga mushroom) Polysaccharides: Isolation, Structural Characteristics, Biological Activities and Application // *Polymers (Basel)*. 2021. V. 13. N 9. Article number: 1441. DOI: 10.3390/polym13091441
35. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods // *Acta Pharm Sin B*. 2020. V. 10. N 5. P. 766-788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
36. Liu H., Ye F., Sun Q., Liang H., Li C., Li S., Lu R., Huang B., Tan W., Lai L. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalin inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro CoV-2 // *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021. V. 36. N 1. P. 497-503. DOI: 10.1080/14756366.2021.1873977
37. Song J., Zhang L., Xu Y., Yang D., Zhang L., Yang S., Zhang W., Wang J., Tian S., Yang S., Yuan T., Liu A., Lv Q., Li F., Liu H., Hou B., Peng X., Lu Y., Du G. The comprehensive study on the therapeutic effects of baicalin for the treatment of COVID-19 in vivo and in vitro // *Biochem Pharmacol*. 2021. N 183. Article number: 114302. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114302
38. Ni W.-J., Chen X.-X., Wei S.-Y., Lan L.-L., Qiu R.-J., Ling Y.-P., Zhou D.-S., Wu Z.-M., Cao Z.-H., Yu C.-P., Zeng Y. Study on the mechanism of active components of Liupao tea on 3CL<sup>pro</sup> based on HPLC-DAD fingerprint and molecular docking technique // *J Food Biochem*. 2021. V. 45. N 5. Article number: e13707. DOI: 10.1111/jfbc.13707
39. Sargin S.A. Potential anti-influenza effective plants used in Turkish folk medicine: A review // *J Ethnopharmacol*. 2021. V. 265. Article number: 113319. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113319
40. Rashed A.A., Rathil D.-N.G., Nasir N.A.H.A., Rahman A.Z.A. Antifungal Properties of Essential Oils and Their Compounds for Application in Skin Fungal Infections: Conventional and Nonconventional Approaches // *Molecules*. 2021. V. 26. N 4. Article number: 1093. DOI: 10.3390/molecules26041093
41. Truong Q.L., Nguyen L.T., Babikian H.Y., Jha R.K., Nguyen H.T., To T.L. Natural oil blend formulation as an anti-African swine fever virus agent in *in vitro* primary porcine alveolar macrophage culture // *Vet World*. 2021. V. 14. N 3. P. 794-802. DOI: 10.14202/vetworld.2021.794-802
42. Vicidomini C., Roviello V., Roviello G. Molecular Basis of the Therapeutic Potential of Clove (*Syzygium aromaticum* L.) and Clues to Its Anti-COVID-19 Utility // *Molecules*. 2021. V. 26. N 7. Article number: 1880. DOI: 10.3390/molecules26071880
43. Tragoolpua Y., Jatisatienr A. Anti-herpes simplex virus activities of *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) // *Phytother Res*. 2007. V. 21. N 12. P. 1153-1158. DOI: 10.1002/ptr.2226
44. Hussein G., Miyashiro H., Nakamura N., Hattori M., Kakiuchi N., Shimotohno K. Inhibitory effects of Sudanese medicinal plant extracts on hepatitis C virus (HCV) protease // *Phytother. Res*. 2000. N 14. P. 510-516. DOI: 10.1002/1099-1573(200011)14:7<510::AID-PTR646>3.0.CO;2-B
45. Dai J.-P., Zhao X.-F., Zeng J., Wan Q.-Y., Yang J.-C., Li W.-Z., Chen X.-X., Wang G.-F., Li K.-S. Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity // *PLoS ONE*. 2013. N 8. Article number: e61026. DOI: 10.1371/journal.pone.0061026
46. Lane T., Anantpadma M., Freundlich J.S., Davey R.A., Madrid P.B., Ekins S. The natural product eugenol is an inhibitor of the ebola virus in vitro // *Pharm. Res*. 2019. N 36. P. 1-6. DOI: 10.1007/s11095-019-2629-0
47. Hassan S.T.S., Švajdlenka E., Berchová-Bímová K. Hibiscus sabdariffa L. and Its Bioactive Constituents Exhibit Antiviral Activity against HSV-2 and Anti-enzymatic Properties against Urease by an ESI-MS Based Assay // *Molecules*. 2017. V. 22. N 5. Article number: 722. DOI: 10.3390/molecules22050722
48. Takeda Y., Okuyama Y., Nakano H., Yaoita Y., Machida K., Ogawa H., Imai K. Antiviral Activities of *Hibiscus sabdariffa* L. Tea Extract Against Human Influenza A Virus Rely Largely on Acidic pH but Partially on a Low-pH-Independent Mechanism // *Food Environ Virol*. 2020. V. 12(1). P. 9-19. DOI: 10.1007/s12560-019-09408-x
49. Aanouz I., Belhassan A., El-Khatibi K., Lakhliifi T., El-Ldrissi M., Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations // *J Biomol Struct Dyn*. 2021. V. 39. N 8. P. 2971-2979. DOI: 10.1080/07391102.2020.1758790
50. Adhikari B., Marasini B.P., Rayamajhee B., Bhattarai B.R., Lamichhane G., Khadayat K., Adhikari A., Khanal S., Parajuli N. Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review // *Phytother Res*. 2021. V. 35. N 3. P. 1298-1312. DOI: 10.1002/ptr.6893
51. Мазуркова Н.А., Седельникова Н.В., Макаревич Е.В., Филиппова Е.И., Костина Н.Е., Кукушкина Т.А. Противовирусное средство на основе сухого экстракта лещины *Cetraria islandica*. Пат. РФ N 2580305; опубл. 10.04.2016 Бюл. N 10.
52. Ishimoto K., Hatanaka N., Otani S., Maeda S., Xu B., Yasugi M., Moore J.E., Suzuki M., Nakagawa S., Yamasaki S. Tea crude extracts effectively inactivate severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // *Lett Appl Microbiol*. 2022. V. 74. N 1. P. 2-7. DOI: 10.1111/lam.13591.

## REFERENCES

1. Yu X., Xiao J., Chen S., Yu Y., Ma J., Lin Y., Li R., Lin J., Fu Z., Zhou Q., Chao Q., Chen L., Yang Z., Liu R. Metabolite signatures of diverse *Camellia sinensis* tea populations. *Nat Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, article number: 5586. DOI: 10.1038/s41467-020-19441-1
2. Mhatre S., Srivastava T., Naik S., Patravale V. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: A review. *Phytomedicine*, 2021, vol. 85, article number: 153286. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153286
3. Wang L., Song J., Liu A., Xiao B., Li S., Wen Z., Lu Y., Du G. Research Progress of the Antiviral Bioactivities of Natural Flavonoids. *Nat Prod Bioprospect.*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 271-283. DOI: 10.1007/s13659-020-00257-x
4. Zeng L., Watanabe N., Yang Z. Understanding the biosyntheses and stress response mechanisms of aroma compounds in tea (*Camellia sinensis*) to safely and effectively improve tea aroma. *Crit. Rev. Food Sci.*, 2019, no. 59, pp. 2321-2334. DOI: 10.1080/10408398.2018.1506907
5. Chen S., Li M., Zheng G., Wang T., Lin J., Wang S., Wang X., Chao Q., Cao S., Yang Z., Yu X. Metabolite Profiling of 14 Wuyi Rock Tea Cultivars Using UPLC-QTOF MS and UPLC-QqQ MS Combined with Chemometrics. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 104. DOI: 10.3390/molecules23020104
6. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Arch Virol.*, 2017, vol. 162, no. 9, pp. 2539-2551. DOI: 10.1007/s00705-017-3417-y
7. Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 2020, vol. 35, no. 1, pp. 145-151. DOI: 10.1080/14756366.2019.1690480
8. Mhatre S., Naik S., Patravale V. A molecular docking study of EGCG and theaflavin digallate with the druggable targets of SARS-CoV-2. *Comput Biol Med.*, 2021, no. 129, article number: 104137. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.104137
9. Ahn D.-G., Shin H.-J., Kim M.-H., Lee S., Kim H.-S., Myoung J., Kim B.-T., Kim S.-J. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 313-324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011
10. Hodgson S.H., Mansatta K., Mallett G., Harris V., Emary K.R.W., Pollard A.J. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.*, 2021, vol. 21, no. 2, article number: e26-e35. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8
  11. Abd El-Aziz T.M., Stockand J.D. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol.*, 2020, no. 83, article number: 104327. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104327
  12. Report FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> (accessed 25.03.2021)
  13. Report World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> (accessed 25.03.2021)
  14. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.*, 2017, vol. 93, no. 7, pp. 449-463. DOI: 10.2183/pjab.93.027
  15. Li G., Clercq E.D. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov.*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 149-150. DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0
  16. Report. The drug was approved for the treatment of COVID-19 in the hospital settings in Russia on May 29, 2020, after an ongoing open-label randomized clinical trial had recruited 60 subjects on favipiravir. Available at: <https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/russian-drug-to-treat-covid-to-be-delivered-to-hospitals-in-june/articleshow/76131135.cms/2020> (accessed 22.08.2020)
  17. Doi Y., Hibino M., Ryota H., Michiko Y., Kasamatsu Y., Hirose M., Mutoh Y., Homma Y., Terada M., Ogawa T. et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 12, article number: e01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
  18. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.*, 2021, no. 102, pp. 501-508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069
  19. Pardo J., Shukla A.M., Chamarthi G., Gupte A. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs Context.*, 2020, no. 9, article number: 2020-4-14. DOI: 10.7573/dic.2020-4-14
  20. Batiha O., Al-Deeb T., Al-Zoubi E., Alsharu E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia*, 2020, vol. 52, no. 9, article number: e13791. DOI: 10.1111/and.13791
  21. Chepurinov A.A., Sharshov K.A., Kazachinskaya E.I., Kononova Yu.V., Kazachkova E.A., Khripko O.P., Yurchenko K.S., Alekseev A.Yu., Voevoda M.I., Shestopalov A.M. Antigenic properties of SARS-CoV-2/human/RUS/nsk-FRCfM-1/2020 coronavirus isolate from a patient in Novosibirsk. *Journal Infectology*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 42-50. (In Russian) DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-42-50
  22. Case J.B., Bailey A.L., Kim A.S., Chen R.E., Diamond M.S. Growth, detection, quantification, and inactivation of SARS-CoV-2. *Virology*, 2020, no. 548, pp. 39-48. DOI: 10.1016/j.virol.2020.05.015
  23. Kazachinskaia E.I., Chepurinov A.A., Shcherbakov D.N., Kononova Yu.V., Shanshin D.V., Romanova V.D., Khripko O.P., Saroyan T.A., Gulyaeva M.A., Voevoda M.I., Shestopalov A.M. IgG Study of Blood Sera of Patients with COVID-19. *Pathogens*, 2021, vol. 10, no. 11, article number: 1421. DOI: 10.3390/pathogens10111421
  24. Fisenko V.P. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, closed joint-stock company «IIA» Remedium, 2000, 398 p. (In Russian)
  25. Hassan S.T.S., Berchova-Bimova K., Šudomova M., Malanik M., Smejkal K., Rengasamy K.R.R. In Vitro Study of Multi-Therapeutic Properties of *Thymus bovei* Benth. Essential Oil and Its Main Component for Promoting Their Use in Clinical Practice. *J. Clin. Med.*, 2018, no. 7, article number: 283. DOI: 10.3390/jcm7090283
  26. Cheng H.-Y., Lin L.-T., Huang H.-H., Yang C.-M., Lin C.-C. Yin Chen Hao Tang, a Chinese prescription, inhibits both herpes simplex virus type-1 and type-2 infections in vitro. *Antiviral Res.*, 2008, vol. 77, no. 1, pp. 14-9. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.08.012
  27. Trujillo-Correa A.I., Quintero-Gil D.C., Diaz-Castillo F., Quiñones W., Robledo S.M., Martinez-Gutierrez M. In vitro and in silico anti-dengue activity of compounds obtained from *Psidium guajava* through bioprospecting. *BMC Complement Altern Med.*, 2019, vol. 19, no. 1, article number: 298. DOI: 10.1186/s12906-019-2695-1
  28. Nyayanit D.A., Sarkale P., Baradkar S., Patil S., Yadav P.D., Shete-Aich A., Kalele K., Gawande P., Majumdar T., Jain R., Sapkal G. Transcriptome & viral growth analysis of SARS-CoV-2-infected Vero CCL-81 cells. *Indian J Med Res.*, 2020, vol. 152, no. 1 & 2, pp. 70-76. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_2257\_20
  29. Shahzad F., Anderson D., Najafzadeh M. The Antiviral, Anti-Inflammatory Effects of Natural Medicinal Herbs and Mushrooms and SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 9, article number: 2573. DOI: 10.3390/nu12092573
  30. Teplyakova T.V., Pyankov O.V., Skarnovich M.O., Bormotov N.I., Poteskina A.L., Ovchinnikova A.S., Kosogova T.A., Mageramova A.V., Markovich N.A., Filippova E.I. *Ingibitor replikatsii koronavirusa SARS-CoV-2 na osnove vodnogo ekstrakta griba Inonotus obliquus* [An inhibitor of SARS-CoV-2 coronavirus replication based on an aqueous extract of the fungus *Inonotus obliquus*]. Patent of the Russian Federation no. 2741714C1 published in Bulletin of Inventions no. 4 28.01.2021. (In Russian)
  31. Wang C., Ming H., Jia W., Su W., Zhan L.-R., Luo D., Yang J.-Y. Analysis of medication regularity and pharmacodynamic characteristics of traditional Chinese medicine treatment in 444 severe cases of COVID-19. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.*, 2020, vol. 45, no. 13, pp. 3007-3012. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200427.501
  32. Tolah A.M., Altayeb L.M., Alandijany T.A., Dwivedi V.D., El-Kafrawy S.A., Azhar E.I. Computational and In Vitro Experimental Investigations Reveal Anti-Viral Activity of Licorice and Glycyrrhizin against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, vol. 14, no. 12, article number: 1216. DOI: 10.3390/ph14121216
  33. Vitalone A., Allkanjari O. *Epilobium* spp: Pharmacology and Phytochemistry. *Phytother Res.*, 2018, vol. 32, no. 7, pp. 1229-1240. DOI: 10.1002/ptr.6072
  34. Lu Y., Jia Y., Xue Z., Li N., Liu J., Chen H. Recent Developments in *Inonotus obliquus* (Chaga mushroom) Polysaccharides: Isolation, Structural Characteristics, Biological Activities and Application. *Polymers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 9, article number: 1441. DOI: 10.3390/polym13091441
  35. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 766-788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
  36. Liu H., Ye F., Sun Q., Liang H., Li C., Li S., Lu R., Huang B., Tan W., Lai L. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalin inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro CoV-2. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 497-503. DOI: 10.1080/14756366.2021.1873977
  37. Song J., Zhang L., Xu Y., Yang D., Zhang L., Yang S., Zhang W., Wang J., Tian S., Yang S., Yuan T., Liu A., Lv Q., Li F., Liu H., Hou B., Peng X., Lu Y., Du G. The comprehensive study on the therapeutic effects of baicalin for the treatment of COVID-19 in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol.*, 2021, no. 183, article number: 114302. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114302
  38. Ni W.-J., Chen X.-X., Wei S.-Y., Lan L.-L., Qiu R.-J., Ling Y.-P., Zhou D.-S., Wu Z.-M., Cao Z.-H., Yu C.-P., Zeng Y. Study on the mechanism of active components of Liupao tea on 3CL<sup>pro</sup> based on HPLC-DAD fingerprint and molecular docking technique. *J Food Biochem.*, 2021, V. 45. N 5. Article number: e13707. DOI: 10.1111/jfbc.13707
  39. Sargin S.A. Potential anti-influenza effective plants used in Turkish folk medicine: A review. *J Ethnopharmacol.*, 2021, vol. 265, article number: 113319. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113319
  40. Rashed A.A., Rathi D.-N.G., Nasir N.A.H.A., Rahman A.Z.A. Antifungal Properties of Essential Oils and Their Compounds for

- Application in Skin Fungal Infections: Conventional and Nonconventional Approaches. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 4, article number: 1093. DOI: 10.3390/molecules26041093
41. Truong Q.L., Nguyen L.T., Babikian H.Y., Jha R.K., Nguyen H.T., To T.L. Natural oil blend formulation as an anti-African swine fever virus agent in *in vitro* primary porcine alveolar macrophage culture. *Vet World.*, 2021, vol. 14, no. 3, pp. 794-802. DOI: 10.14202/vetworld.2021.794-802
42. Vicidomini C., Roviello V., Roviello G. Molecular Basis of the Therapeutic Potential of Clove (*Syzygium aromaticum* L.) and Clues to Its Anti-COVID-19 Utility. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 7, article number: 1880. DOI: 10.3390/molecules26071880
43. Tragoolpua Y., Jatisatienr A. Anti-herpes simplex virus activities of *Eugenia caryophyllus* (Spreng.). *Phytother. Res.*, 2007, vol. 21, no. 12, pp. 1153-1158. DOI: 10.1002/ptr.2226
44. Hussein G., Miyashiro H., Nakamura N., Hattori M., Kakiuchi N., Shimotohno K. Inhibitory effects of Sudanese medicinal plant extracts on hepatitis C virus (HCV) protease. *Phytother. Res.*, 2000, no. 14, pp. 510-516. DOI: 10.1002/1099-1573(200011)14:7<510::AID-PTR646>3.0.CO;2-B
45. Dai J.-P., Zhao X.-F., Zeng J., Wan Q.-Y., Yang J.-C., Li W.-Z., Chen X.-X., Wang G.-F., Li K.-S. Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity. *PLoS ONE*, 2013, no. 8, article number: e61026. DOI: 10.1371/journal.pone.0061026
46. Lane T., Anantpadma M., Freundlich J.S., Davey R.A., Madrid P.B., Ekins S. The natural product eugenol is an inhibitor of the ebola virus in vitro. *Pharm. Res.*, 2019, no. 36, pp. 1-6. DOI: 10.1007/s11095-019-2629-0
47. Hassan S.T.S., Švajdenka E., Berchová-Bímová K. Hibiscus sabdariffa L. and Its Bioactive Constituents Exhibit Antiviral Activity against HSV-2 and Anti-enzymatic Properties against Urease by an ESI-MS Based Assay. *Molecules*, 2017, vol. 22, no. 5, article number: 722. DOI: 10.3390/molecules22050722
48. Takeda Y., Okuyama Y., Nakano H., Yaoita Y., Machida K., Ogawa H., Imai K. Antiviral Activities of *Hibiscus sabdariffa* L. Tea Extract Against Human Influenza A Virus Rely Largely on Acidic pH but Partially on a Low-pH-Independent Mechanism. *Food Environ Virol.*, 2020, vol. 12(1), pp. 9-19. DOI: 10.1007/s12560-019-09408-x
49. Aanouz I., Belhassan A., El-Khatibi K., Lakhli T., El-Ldrissi M., Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. *J Biomol Struct Dyn.*, 2021, vol. 39, no. 8, pp. 2971-2979. DOI: 10.1080/07391102.2020.1758790
50. Adhikari B., Marasini B.P., Rayamajhee B., Bhattarai B.R., Lamichhane G., Khadayat K., Adhikari A., Khanal S., Parajuli N. Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review. *Phytother. Res.*, 2021, vol. 35, no. 3, pp. 1298-1312. DOI: 10.1002/ptr.6893
51. Mazurkova N.A., Sedelnikova N.V., Makarevich E.V., Filippova E.I., Kostina N.E., Kukushkina T.A. *Protivovirusnoe sredstvo na osnove sukhogo ekstrakta lishainika Cetraria islandica* [Antiviral agent based on dry extract of lichen *Cetraria islandica*]. Russian Patent no. 2580305 published in Bulletin of Inventions no. 10 of 10.04.2016. (In Russian)
52. Ishimoto K., Hatanaka N., Otani S., Maeda S., Xu B., Yasugi M., Moore J.E., Suzuki M., Nakagawa S., Yamasaki S. Tea crude extracts effectively inactivate severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Lett Appl Microbiol.*, 2022, vol. 74, no. 1, pp. 2-7. DOI: 10.1111/lam.13591

#### КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Елена И. Казачинская внесла идею исследования, оформила литературный обзор, приготовила водные экстракты растительного сырья, провела эксперименты по реакции нейтрализации вируса и обработку результатов. Александр А. Чепурнов и Арсения А. Шелемба культивировали инфекционный SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020. Юлия В. Кононова провела титрование вируса и подготовку аликвот с определенным инфекционным титром. Владимир В. Романюк разработал чайные композиции. Магомед Г. Магомедов корректировал рукопись до подачи в редакцию. Александр М. Шестопалов руководил организационной частью исследования. Все авторы в равной степени участвовали в написании рукописи, и несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena I. Kazachinskaya presented the idea of the study, designed a literary review, prepared aqueous extracts of plant raw materials, conducted experiments on the virus neutralization reaction and processing the results. Alexander A. Chepurinov and Arseniya A. Shelemba cultivated infectious CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020. Yulia V. Kononova carried out titration of the virus and preparation of aliquots with a specified infectious titer. Vladimir V. Romanyuk developed tea compositions. Magomed G. Magomedov corrected the manuscript prior to submission to the Editor. Alexander M. Shestopalov led the organizational part of the study. All authors participated in the discussion of the results obtained in the format of a scientific discussion. All authors are equally participated in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

#### NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

#### ORCID

Елена И. Казачинская / Elena I. Kazachinskaya <https://orcid.org/0000-0002-1856-6147>  
 Александр А. Чепурнов / Alexander A. Chepurinov <https://orcid.org/0000-0002-5966-8633>  
 Юлия В. Кононова / Yulia V. Kononova <https://orcid.org/0000-0002-3677-3668>  
 Арсения А. Шелемба / Arseniya A. Shelemba <https://orcid.org/0000-0001-7840-1478>  
 Владимир В. Романюк / Vladimir V. Romanyuk <https://orcid.org/0000-0002-6860-9168>  
 Магомед Г. Магомедов / Magomed G. Magomedov <https://orcid.org/0000-0003-1897-6784>  
 Александр М. Шестопалов / Alexander M. Shestopalov <https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>