

Оригинальная статья / Original article
УДК 578.7
DOI: 10.18470/1992-1098-2023-1-62-81

Статья публикуется в авторской редакции

Исследование ингибирующей активности экстрактов, фракций и вторичных метаболитов *Silene* spp. (*Caryophyllaceae*) и *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) на репликацию коронавируса SARS-CoV-2

Елена И. Казачинская^{1,2}, Лариса Н. Зибарева³, Елена С. Филоненко³, Алла В. Иванова²,
Маликат М. Гаджиева⁴, Казбек К. Бекшоков⁵, Юлия В. Кононова¹,
Александр А. Чепурнов¹, Александр М. Шестопалов^{1,6}

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Новосибирск, Россия

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск, Россия

³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁵Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁶Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия

Контактное лицо

Елена И. Казачинская, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФИЦ ФТМ СО РАН, ведущий научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»; 630559 Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, р/п Кольцово 32-1
Тел. +79095307441
Email lana.kazachinskaja@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1856-6147>

Формат цитирования

Казачинская Е.И., Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С., Иванова А.В., Гаджиева М.М., Бекшоков К.К., Кононова Ю.В., Чепурнов А.А., Шестопалов А.М. Исследование ингибирующей активности экстрактов, фракций и вторичных метаболитов *Silene* spp. (*Caryophyllaceae*) и *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) на репликацию коронавируса SARS-CoV-2 // Юг России: экология, развитие. 2023. Т.18, N 1. С. 62-81. DOI: 10.18470/1992-1098-2023-1-62-81

Получена 9 января 2023 г.

Прошла рецензирование 26 января 2023 г.

Принята 27 января 2023 г.

Список сокращений

COVID-19 – coronavirus disease, 2019; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ЦПД – цитопатическое действие; ТЦПД₅₀/мл – тканевая цитопатическая доза; МОИ – множественность инфекции (multiplicities of infection), CC₅₀ – 50%-ная цитотоксическая концентрация (50% cytotoxic concentration); EC₅₀ – 50%-ная эффективная концентрация (50% effective concentration), БАВ – биологически активные вещества, ДМСО – диметилсульфоксид

Резюме

Цель. Анализ *in vitro* ингибирующей активности экстрактов, фракций и вторичных метаболитов растений рода *Silene* семейства Гвоздичные (*Caryophyllaceae*) и *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) на репликацию SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Приготовлены этанольные экстракты и бутанольные фракции *Silene* spp. и *Serratula cupuliformis*, интродуцированных в Сибирском ботаническом саду ТГУ. Выделены флавоноид шафтозид и экдистероид 20-гидроксиэкдизон (20-E) из *Lychnis chalconica*. Анализ БАВ выполнен методом ВЭЖХ. Анализ *in vitro* ингибирующей активности растительных препаратов на репликацию SARS-CoV-2 проводили в культуре клеток Vero методом прямой инактивации (нейтрализации) вирионов. Образцы сравнения – сухие этанольные экстракты чаги, специи гвоздики и корня солодки голой.

Результаты. Выявлена ингибирующая активность этанольных экстрактов и бутанольных фракций *Silene* spp., а также индивидуальных соединений (шафтозида и 20-E) в диапазоне 50%-ных эффективных концентраций (EC₅₀) при растворении в воде от 339,85±83,92 мкг/мл до 1,59±0,39 мкг/мл и при растворении в ДМСО от 119,34±26,34 мкг/мл до 2,22±0,57 мкг/мл, соответственно. Бутанольная фракция *Serratula cupuliformis* была активна с EC₅₀=21,74±4,80 и 27,42±6,05 мкг/мл. Такой результат для некоторых образцов *Silene* spp. и *Serratula cupuliformis* сопоставим со значениями EC₅₀ препаратов сравнения.

Заключение. Полученные результаты предполагают наличие в исследуемых растительных препаратах *Silene* spp. и *Serratula cupuliformis* БАВ, действующих деструктивно на вирионы SARS-CoV-2 и влияющих на один из основных этапов его «жизненного» цикла – на прикрепление к рецепторам чувствительных клеток.

Ключевые слова

SARS-CoV-2, растительные препараты, ингибирующая активность.

Investigation of the inhibitory activity of extracts, fractions and secondary metabolites of *Silene* spp. (*Caryophyllaceae*) and *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) on the replication of SARS-CoV-2 coronavirus

Elena I. Kazachinskaia^{1,2}, Larisa N. Zibareva³, Elena S. Filonenko³, Alla V. Ivanova²,
Malikat M. Gadzhieva⁴, Kazbek K. Bekshokov⁵, Yulia V. Kononova¹,
Alexander A. Chepurnov¹ and Alexander M. Shestopalov^{1,6}

¹Research Institute of Virology, Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²“Vector” State Research Centre of Virology and Biotechnology, Novosibirsk, Russia

³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

⁴N.I. Prigorov Russian National Research Medicine University, Moscow, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁶Dagestan State University, Makhachkala, Russia

Principal contact

Elena I. Kazachinskaia, Doctor of Biology, Leading Researcher, Research Institute of Virology, Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences & Leading Researcher, “Vector” State Research Centre of Virology and Biotechnology; 32-1 r/p Koltsovo Novosibirsk region, Novosibirsk, Russia 630559.

Tel. +79095307441

Email lena.kazachinskia@mail.ru

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

How to cite this article

Kazachinskaia E.I., Zibareva L.N., Filonenko E.S., Ivanova A.V., Gadzhieva M.M., Bekshokov K.K., Kononova Yu.V., Chepurnov A.A., Shestopalov A.M. Investigation of the inhibitory activity of extracts, fractions and secondary metabolites of *Silene* spp. (*Caryophyllaceae*) and *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) on the replication of SARS-CoV-2 coronavirus. *South of Russia: ecology, development*. 2023, vol. 18, no. 1, pp. 62-81. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2023-1-62-81

Received 9 January 2023

Revised 26 January 2023

Accepted 27 January 2023

Abbreviations list

COVID-19 – coronavirus disease, 2019; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; CE – cytopathic effect; MOI – multiplicity of infection, TCID₅₀ – 50% tissue culture infectious doses; CC₅₀ – % cytotoxic concentration, EC₅₀ – 50% effective concentration; BAS – biologically active substances, DMSO – Dimethyl sulfoxide

Abstract

Aim. *In vitro* analysis of the inhibitory activity of extracts, fractions and secondary metabolites of plants of the genus *Silene* (*Caryophyllaceae*) and *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) on the replication of SARS-CoV-2.

Material and Methods. *Silene* spp. and *Serratula cupuliformis* of the Siberian Botanical Garden of National Research Tomsk State University were used. Ethanol extracts and butanol fractions of *Silene* spp. were prepared. The flavonoid shaftoside and the ecdysteroid 20-hydroxyecdysone from *Lychnis chalconica* were isolated. Analysis of BAS was carried out by the HPLC method. *In vitro* analysis of the inhibitory activity of extracts on SARS-CoV-2 replication was performed in Vero cell culture by direct inactivation (neutralization) of virions. Comparison samples were dry ethanol extracts of chaga (*Inonotus obliquus*, *Basidiomycota*), spices of cloves (*Syzygium aromaticum*, *Myrtaceae*) and root of licorice (*Glycyrrhiza glabra* L., *Fabaceae*).

Results. The inhibitory activity of ethanol extracts and butanol fractions of *Silene* spp., as well as individual compounds (shaftoside and 20-E) was revealed in the range of 50% effective concentrations (EC₅₀) when dissolved in water from 339.85±83.92 µg/ml to 1.59±0.39 µg/ml and when dissolved in DMSO from 119.34±26.34 µg/ml to 2.22±0.57 µg/ml, respectively. The butanol fraction of *Serratula cupuliformis* was active with EC₅₀=21.74±4.80 and 27.42±6.05 µg/mL. These results for some samples of *Silene* spp. and *Serratula cupuliformis* are comparable to the EC₅₀ values of the comparators.

Conclusion. The results obtained suggest the presence of biologically active substances in the herbal preparations studied that act destructively on virions of SARS-CoV-2 and affect one of the main stages of its “life” cycle – on the attachment to receptors of sensitive cells.

Key Words

SARS-CoV-2, herbal preparations, inhibitory activity.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире существует потребность в эффективных противовирусных препаратах, особенно в ответ на появление новых РНК-вирусов, таких как SARS-CoV-2, имеющих быстрые темпы эволюции и способность адаптации к новым хозяевам [1]. Противовирусные препараты разрабатываются обычно как средства, направленные на одну вирусную мишень конкретного вируса [2], а необходимы средства широкого спектра действия, влияющие на все важные стадии «жизненного» цикла разных патогенов – на проникновение в клетку, репликацию, транскрипцию, сборку и выход из инфицированной клетки [1]. Например, появились данные о том, что у заболевших COVID-19 при ко-инфекции с вирусом гриппа может повышаться вирусная нагрузка SARS-CoV-2 и, соответственно, тяжесть протекания болезни [3] или что иммуносупрессивная терапия с использованием кортикостероидов и блокаторов цитокинов для контроля синдрома «цитокинового шторма» в тяжелых случаях протекания новой коронавирусной болезни повышает риск проявления разного рода оппортунистических инфекций вирусной, паразитарной и бактериальной природы [4; 5]. Кроме того, бактериальные ко-инфекции считаются критическими факторами риска тяжести и смертности от COVID-19 [6]. Таким образом, для лечения пациентов с COVID-19 предпочтительнее использовать препараты комплексного воздействия – с противовоспалительными и антибактериальными свойствами, а также прямого антивирусного действия.

Источником таких средств могут быть растения, имеющие длительную историю использования человеком в качестве традиционных лекарств с широким спектром фармакологической активности [1] т.к. синтезируют множество структурно разнообразных, сложных первичных и вторичных метаболитов в ответ на абиотические и биотические стрессы [7]. Есть данные, что ингибирующей активностью против вирусов растений обладают такие их первичные метаболиты, влияющие на развитие и рост, как белки и полисахариды. Для вторичных метаболитов, которые играют важную роль в защите растений от микроорганизмов и травоядных животных, а также от абиотического стресса (например, УФ-излучения), описан более широкий спектр веществ, проявляющих антивирусную активность – это фенолы, терпены, азот/серосодержащие соединения (в том числе, алкалоиды) [8]. Эти же вещества могут быть активны и против вирусов человека и животных. В обзорах литературы перспективными растениями (в виде экстрактов или выделенных индивидуальных соединений) в плане ингибирующей активности против SARS-CoV-2 представлены – шафран посевной (*Crocus sativus* L., *Iridaceae*), олеандр (*Nerium oleander*, *Apocynaceae*), лавр благородный (*Laurus nobilis* L., *Lauraceae*) [9], полынь однолетняя (*Artemisia annua*, *Asteraceae*), корейская мята (*Agastache rugosa*, *Lamiaceae*), астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*, *Fabaceae*), солодка уральская (*Glycyrrhiza uralensis*, *Fabaceae*) [10], зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*, *Hypericaceae*) [11] и др.

Представители семейства **Гвоздичные** (*Caryophyllaceae*) также могут быть интересны для

изучения в данном направлении. Растения этого семейства распространены по всему миру, но в основном сосредоточены в районе Средиземноморья и демонстрируют там большое разнообразие местообитаний и форм произрастания. Семейство представлено 85 родами и 2630 видами. Широко известны декоративные виды: *Dianthus chinensis* (Pink), *Dianthus barbatus* (Sweet William), *Gypsophila* spp. (Baby's Breath), *Agrostemma* spp. (Corn Cockle), *Saponaria* spp. (Soapwort), *Lychnis* spp. (Fire Pink) и *Silene* spp. (Campions), которые составляют основную долю мировой торговли срезанными цветами. Некоторые виды, такие как *Stellaria media* (Chickweed), *Cerastium cerastoides* (Mouse-ear Chickweed), *Stellaria* spp., *Cerastium* spp., *Silene* spp. и др. являются вредными сорняками сельскохозяйственных угодий [12]. Род ***Silene* (смолевка)** насчитывает более 700 видов, которые широко распространены в умеренных зонах Северного полушария, но также произрастают в Африке и были интродуцированы на других континентах. *Silene* spp. производят большое разнообразие вторичных метаболитов, многие из которых проявляют интересную биологическую и фармакологическую активность. Было выделено более 450 веществ, и важные классы соединений включают фитоэкдистероиды (аналоги гормонов линьки насекомых), тритерпеновые сапонины (обладающие детергентными свойствами) и другие терпеноиды, а также летучие вещества и фенольные соединения (флавоноиды) [13]. Satish с соавт. в обзоре по анализу этномедицинского применения и биологическим свойствам растений семейства *Caryophyllaceae* сообщают, что они обладают противоопухолевым, антиоксидантным, противовоспалительным, противогрибковым, антибактериальным и противовирусным действием [12]. По противовирусной активности препаратов этих растений в научной литературе упоминается только одна работа 2009 г. Orhan с соавт. с исследованием *in vitro* липофильных экстрактов *Silene vulgaris* против парагриппа и вируса простого герпеса [14].

Нами ранее было показано, что комплекс флавоноидов этанольного экстракта *Lychnis chalcidonica* ингибирует развитие опухолевого процесса у мышей линии C57BL/6 с меланомой B-16. Обнаружено увеличение антибластной активности у животных с меланомой и раком легкого в результате сочетанного применения комплекса флавоноидов *Lychnis chalcidonica* с цитостатиком циклофосфаном [15; 16]. Кроме того, на половозрелых аутбредных мышках-самках линии CD 1 и аутбредных крысах-самках CD (1 категории) выявлены противоязвенная активность этанольных сухих экстрактов *Lychnis chalcidonica* L., *Silene viridiflora* L.Sp.Pl. и *Silene frivaldszkyana* [17]. Противовоспалительное и обезболивающее действие комплекса флавоноидов *Lychnis chalcidonica* изучалась на аутбредных мышках линии CD 1 (самцы, самки) и мышках-самках CBA (1 категории) при моделировании у них острого асептического воспаления, индуцированного каррагинаном, гистамином и серотонином, а также вызванной уксусной кислотой болезненной химической стимуляцией. Показано, что курсовое лечение флавоноидами способствовало стабильному фармакологическому эффекту, сравнимому с таковым при использовании эталонного противовоспалительного препарата диклофенака [18]. Изучение

антигипергликемической, гемореологической и антиоксидантной активности этанольного экстракта цветущего растения *L. chalconica* и его 20-гидроксизексидона на модели диабета у крыс Вистар, индуцированного стрептозотоцином, показало, что он оказывает нормализующее действие на микрореологические показатели, снижает вязкость крови, повышает транспорт кислорода к тканям, проявляет антиоксидантный эффект [19]. Исследование более широкой биологической активности растительных препаратов (экстрактов, фракций и индивидуально выделенных соединений, например, флавоноидов и фитоэкстероидов) *Silene* spp., представляется перспективным направлением.

Известно, что флавоноиды – группа природных полифенольных веществ, обладающих антиоксидантным действием, а также другими биологическими свойствами (например, антимикробными и противовоспалительными), снижают риск инфекционных заболеваний [20]. Есть данные об ингибирующем эффекте растительных полифенольных соединений на репликацию некоторых герпесвирусов, в том числе HSV-1 и HSV-2 (Herpes simplex virus type 1, type 2), Epstein-Barr virus (Human gammaherpesvirus 4), а также вирусов из других семейств – птичьего гриппа H5N1, гепатитов В и С, ВИЧ-1 (HIV-1), денге серотипа 2 (DENV-2), Сендай (Sendai virus), Коксаки (Coxsackie B virus type 1), Чикунгунья (Chikungunya virus), вируса Японского энцефалита (Japanese encephalitis virus) [21], а также SARS-CoV [22] и SARS-CoV-2 [23]. В основном, противовирусную активность связывают с такими полифенольными соединениями как кверцетин и кемпферол [24; 25], апигенин [26], теафлавины и танины (катехины) [23; 27]. Например, флавоноид байкалин, экстрагированный из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*, *Lamiaceae*) оказался эффективным против SARS-CoV-2 *in vitro* [28] и *in vivo* на трансгенных мышах, имеющих клеточные рецепторы hACE2 для проникновения этого патогена – при пероральном введении в дозе 4 мг/сутки значительно ингибировал репликацию вируса, спасал от потери массы тела и снижал поражение легочной ткани. При остром повреждении легких у мышей препарат улучшал дыхательную функцию, ингибировал инфильтрацию воспалительных клеток в легких и снижал уровни IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови [29]. По данным Yi с соавт. флавоноид шафтозид, выделенный из корня солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch, *Fabaceae*), *in vitro* ингибировал SARS-CoV-2 с 50%-ной эффективной концентрацией (EC₅₀), равной 11,83 \pm 3,23 мкмоль/л. Кроме того, эти авторы показали *in vivo* (на мышах с острым повреждением легких, вызванным липополисахаридом), что шафтозиды регулируют иммунный ответ и снижают воспаление [30].

Фитоэкстероиды (Phytoecdysteroids, PEs) представляют собой полигидроксированные соединения со структурой, сходной со структурой гормона линьки насекомых. Эти соединения способствуют смягчению биотических и абиотических стрессов растений и проявляют разностороннюю биологическую активность – повышение толерантности к насекомым и нематодам благодаря своей аллелохимической активности, стимулирование ферментативных и неферментативных систем антиоксидантной защиты, а также индуцирование биосинтеза

белка и модулирование синтеза углеводов и липидов. У людей PEs проявляют биологические, фармакологические и лекарственные свойства, такие как противодиабетическое, антиоксидантное, антимикробное, гепатопротекторное, гипогликемическое, противораковое, противовоспалительное, антидепрессивное действие и активность по дифференцировке тканей [31]. Фитоэкстероиды, содержащиеся в водорослях, грибах, папоротниках, голосеменных и покрытосеменных растениях в плане противовирусной активности практически не изучены.

На сегодняшний день единственным экидистероидом, который коммерчески доступен по разумной цене и в больших количествах (в кг), является 20-гидроксизексидон (20E). Это соединение с высокой степенью накопления может быть эффективно выделено из разных частей некоторых видов растений (произрастающих в разных частях мира) – это корни *Achyranthes bidentata*, *Amaranthaceae* (Индия, Китай, Тайвань); корни и листья *Achyranthes japonica*, *Amaranthaceae* (Корея, Япония, Китай); из всего растения видов *Ajuga bracteosa* и *A. decumbens*, *Lamiaceae* (Тайвань) или из наземной части *A. iva* (Африка), *A. turkestanica* (Узбекистан, Таджикистан); корни и наземная часть *Boerhaavia diffusa*, *Nyctaginaceae* (Бразилия, Индия, Иран, Ангола, Гана, Конго); корень и листья *Cyathula prostrata*, *Amaranthaceae* (тропическая Африка, Китай, Австралия); корни и наземная часть *Cyanotis arachnoidea* (Китай); стебли и листья *Diplocleis glaucescens*, *Menispermaceae* (Китай); корневища и листья *Helleborus niger*, *Ranunculaceae* (Румыния); ветви *Microsorium membranifolium*, *Polypodiaceae* (Французская Полинезия); наземная часть *Paris polyphylla*, *Melanthiaceae* (Юго-Западный Китай); корни *Pfaffia glomerata*, *Amaranthaceae* (Бразилия); кора стеблей, листья, корни и плоды *Podocarpus macrophyllus* var. *Nakaii*, *Podocarpaceae* (Южная Африка); корневища *Polypodium vulgare*, *Polypodiaceae* (Польша); корни и листья *Rhaponticum carthamoides*, *Asteraceae* (Восточная Европа); корни *Serratula chinensis*, *Asteraceae* (Южный Китай); корни и семена *Sida rhombifolia*, *Malvaceae* (Индия); наземная часть *Tinospora cordifolia*, *Menispermaceae* (Индия); *Tinospora cordifolia*, *Menispermaceae* (Индия); кора и листья *Vitex scabra*, *Lamiaceae* (Таиланд) [32]. Препарат 20E в виде фармацевтического средства изучается в 30-ти клинических центрах в Бельгии, Франции, Великобритании, США и Бразилии в качестве нового варианта лечения для ведения пациентов с инфекцией COVID-19 на тяжелой стадии. Предполагается улучшение дыхательной функции в результате активации этим препаратом (в дозе 350 мг два раза в день) ренин-ангиотензиновой системы, функции которой нарушаются при заражении SARS-CoV-2 [33].

Астровые или Сложноцветные (*Asteraceae*) – крупнейшее семейство покрытосеменных, включающее множество видов, имеющих лекарственное и хозяйственное значение. Известно про противовирусную активность препаратов, в том числе и против SARS-CoV-2, например, полученных из видов рода *Artemisia* [34; 35]. Показано, что *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) является перспективным продуцентом 20E и флавоноидов [36; 37].

Цель. Анализ *in vitro* ингибирующей активности этанольных экстрактов, бутанольных фракций и

индивидуальных соединений (флавоноида шафтозида и экдистероида 20-гидроксиэкдизона), выделенных из растений *Silene* spp., *Caryophyllaceae*, а также бутанольной фракции *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*), на репликацию SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объекты исследования. Этанольные экстракты, бутанольные фракции растений рода *Silene* семейства *Caryophyllaceae*, успешно интродуцированных в Сибирском ботаническом саду ТГУ – *Silene chalconica* (L.) E.H.L.Krause (*Lychnis chalconica* L.), *Silene viridiflora* L. Sp. Pl., *S. colpophylla* Wrigley., *S. graefferi* Guss., *S. sendtneri* Boiss., *S. linicola* C.C. Gmelin, *S. caramanica* Boiss., *S. roemerii* Friv. и *Serratula cupuliformis* Nakai & Kitag (*Asteraceae*), а также вторичные метаболиты – флавоноид шафтозид и экдистероид 20-гидроксиэкдизон, выделенные из *L. chalconica*. Образцы растительных препаратов получены экстракцией надземной части, собранной в период цветения, 70%-ным этиловым спиртом (пятикратно, при температуре 55 °C) и концентрированием этанольного экстракта с помощью ротационного испарителя IKA RV 10 (Германия) при температуре 45°C. Для получения комплекса активных соединений проводили многократное селективное извлечение н-бутанолом из концентрированного экстракта, разбавленного водой в соотношении 1:2, при комнатной температуре с последующим упариванием досуха, в результате спирты удалены полностью.

Методика анализа БАВ высокоэффективной жидкостной хроматографией: анализ БАВ выполнен методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Shimadzu LC-20AD» (Япония), диодно-матричный детектор, хроматографическая колонка Perfect Sil Target ODS – 3; 4.6 x 250 мм, размер зерна сорбента – 5 мкм. Элюент А: смесь ацетонитрила, изопропилового спирта (5:2 по объему), элюент В: 0,1% трифторуксусная кислота. Время анализа 60 мин. Скорость элюирования 1 мл/мин. Режим элюирования: градиент низкого давления; программа градиента: 0–40 мин 15–35% элюент А, 40–60 мин 35% элюент А. Объем пробы 5 мкл. Аналитическая длина волны λ_{\max} = 242 нм для регистрации экдистероидов и 272 нм – флавоноидов. Идентификацию сигналов на хроматограммах осуществляли сопоставлением времен удерживания и максимумов поглощения компонентов экстрактов и стандартных образцов. Фенольное соединение шафтозид идентифицирован с использованием стандарта (Sigma-Aldrich, Lachema; чистота $\geq 95,0\%$). Структура индивидуального экдистероида 20-гидроксиэкдизона (20Е), выделенного из *L. chalconica*, используемого в качестве внутреннего стандарта, ранее идентифицирована по данным ВЭЖХ, масс-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров как описано [38; 39]. Содержание БАВ рассчитывалось по площадям пиков образца и соответствующих стандартов с помощью калибровочной кривой, построенной с использованием программного обеспечения LC Postrun Calibration Curve. Анализ проводили в трех повторах, статистические расчеты осуществляли в программе Microsoft Excel, 2007. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки.

Подготовка растительных препаратов для исследования цитотоксичности и ингибирующей активности на вирусную репликацию: навески

растительных препаратов растворяли в кипяченой дистиллированной воде или в диметилсульфоксиде (ДМСО) с целью анализа активности как водорастворимых, так и более широкого спектра содержащихся соединений.

В качестве препаратов сравнения (контрольных образцов) использовали приготовленные нами сухие этанольные экстракты (вытяжка 70%-ным этанолом в течение семи суток) плодового тела *Inonotus obliquus* (Pers.) Pilat, *Basidiomycota* и специи гвоздики *Syzygium aromaticum* L., *Myrtaceae*, как описано [35], т.к. для водных экстрактов и вытяжек этого растительного сырья описана анти-SARS-CoV-2 активность [40; 41]. Кроме того, приготовили сухой этанольный экстракт корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L., *Fabaceae*) т.к., по данным литературы, это растение рассматривается как потенциальное лекарственное средство против COVID-19 [10] и описана ингибирующая активность *in vitro* водных экстрактов корня этого растения на инфекционный SARS-CoV-2 [42]. Данное сырье: чага (место сбора: Салаирский край, Маслянинский район, НСО), специя гвоздика (из Вьетнама) и корень солодки голой (выращенной в Южном Урале) любезно предоставлено ООО НПФ «Золотая долина», г. Новосибирск.

Культура клеток. Перевиваемая культура клеток Vero (клетки почки африканской зеленой мартышки) из собственной коллекции ФИЦ ФТМ СО РАН 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).

Новый коронавирус, лабораторный штамм SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020, выделенный 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, описан в работах [35; 41; 43; 44]. Вирус пассировали на культуре клеток Vero в поддерживающей питательной среде с 2% эмбриональной сыворотки крови КРС (прогретой в течение 30 мин при 56°C для подавления белков системы комплемента). Титр инфекционного SARS-CoV-2 выражали в ТЦПД₅₀/мл (тканевых цитопатических дозах вируса, вызывающего цитопатическое действие (ЦПД) на инфицированные клетки Vero в 50% лунок). ЦПД SARS-CoV-2 можно наблюдать в световой микроскоп, как показано [43; 41] или проводить фиксацию инфицированных клеток в течение 30 мин раствором формальдегида и 0,05%-ным раствором кристаллического фиалетового с 20% спирта, как описано [45].

Цитотоксичность исследуемых растительных препаратов и контрольных образцов определяли по 50%-ной токсичной концентрации в мл (50% cytotoxic concentration, CC₅₀/ml) как описано [46] при нанесении растительных препаратов на чувствительную для SARS-CoV-2 клеточную культуру Vero, выращенную до монослоя в лунках 96-луночных планшетов (Corning, США), в поддерживающей питательной среде в разведениях (в рассчитанных концентрациях) для титрования двойным шагом и выдерживали в течение 1 часа при 37°C. Затем монослой клеток отмывали и оставляли в поддерживающей питательной среде при 37°C в CO₂-инкубаторе. Цитотоксическое действие

растительных препаратов оценивали каждые сутки (срок наблюдения 5 суток).

Отрицательные контроли. Кипяченая дистиллированная вода, поддерживающая питательная среда для клеток Vero и ДМСО в объемах, соответствующих содержанию растворителя в исследуемых растительных препаратах.

Анализ ингибирующей активности исследуемых растительных препаратов и контрольных образцов на репликацию SARS-CoV-2 проводили методом классической реакции нейтрализации (инактивации) вирусов как нами недавно описано для исследования антител пациентов, переболевших COVID-19 [44] и растительных препаратов [35; 41]. Кратко: растительные препараты (титрование в 96-луночных планшетах двойным шагом с определенной исходной концентрацией по сухому веществу в объеме 100 мкл/лунка) предварительно (перед нанесением на монослой клеток Vero, выращенных в 96-луночных планшетах) инкубировали с SARS-CoV-2 с инфекционным титром 10^3 ТЦПД₅₀/мл (в соответствии с «Руководством... [47]) в течение 1 часа при 37°C в CO₂-инкубаторе. После инкубации смесей экстрактов с вирусной суспензией на клетках течение 1 часа при 37°C, монослой клеток отмывали и оставляли в поддерживающей питательной среде до проявления ЦПД вируса в контрольных лунках, содержащих инфицированные клетки. Учет результатов по ингибированию вирусной репликации проводили визуально при наблюдении в инвертированный микроскоп при 10-кратном увеличении, а затем после фиксации клеток в течение 30 мин раствором формальдегида и 0,05%-ным раствором кристаллического фиалетового с 20% спирта, как описано [45].

Для статистической обработки все анализы *in vitro* проводили и фиксировали в четырех повторах в двух независимых экспериментах.

Статистическую обработку результатов по определению цитотоксичности и эффективным концентрациям проводили с применением метода Спирмена-Кербера в программе Excel при 95%-ном уровне надежности ($p \leq 0.05$).

Селективный индекс (Selectivity index, SI) для 50%-ных цитотоксичных и эффективных концентраций исследуемых экстрактов рассчитывали по формуле: $SI_{50} = CC_{50}/EC_{50}$ как описано [46], с учетом токсичности, выявленной на четвертые сутки наблюдения (совпадающей со временем фиксации результатов по ЦПД 10^3 ТЦПД₅₀/мл SARS-CoV-2 в контрольных рядах инфицированных клеток).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Анализ состава и содержания химических компонентов препаратов, полученных из растений *Silene* spp. семейства Гвоздичные (*Caryophyllaceae*)

В настоящее время объекты данного исследования – некоторые представители рода *Silene* семейства Гвоздичных (*Caryophyllaceae*) и *Serratula cupuliformis* семейства Астровых (*Asteraceae*) изучены на присутствие флавоноидов и экидистероидов. Общими во всех образцах у видов *Silene* оказались шафтозид и виценин-2, витексин (у 5-ти видов) [39]. Кроме того, обнаружены неидентифицированные флавоноиды. У вида *Serratula cupuliformis* выявлены экидистероиды –

20-гидроксиэкидизон (20Е), полиподин В, макистерон А, экидизон, 2-дезоксизон [37] и флавоноиды – изокверцитрин, кверцетин и апигенин. Общими экидистероидами для исследованных видов являются 20-гидроксиэкидизон (20Е) и полиподин В, в 5-ти видах определяются сочетанно 2-дезоксизон-20Е и экидизон. Другие экидистероиды выявлены в разных сочетаниях – в 4-х видах – интегристерон А, в 3-х видах – 2-дезоксизон [38; 48–53]. Редко встречающиеся вещества этого класса, например, туркестерон и витикостерон Е, сочетанно выявлены только в одном виде *Caryophyllaceae* – *Silene linicola* [54] и витикостерон Е у *Lychnis chalcidonica* [52; 54–56]. По количественному содержанию в этих растениях шафтозид и 20Е отличаются – в диапазоне концентраций 0,5 – 4,18% и 0,3 – 1,3%, соответственно (табл. 1).

2. Анализ цитотоксичности исследуемых растительных препаратов и контрольных образцов

Показатель цитотоксичности необходим для дальнейшего определения индекса селективности, т.е. потенциального терапевтического эффекта исследуемых препаратов. Обычно такой анализ проводится на культуре клеток, чувствительной к выбранному патогену [46]. В данном случае это линия клеток Vero, чувствительная к SARS-CoV-2 [43; 57].

Первую партию растительных препаратов *Silene* spp. (№№ 1–12) и *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) (№10) растворяли в кипяченной охлажденной дистиллированной воде для анализа цитотоксичности водорастворимых веществ, содержащихся как в этанольных экстрактах и их бутанольных фракциях, так индивидуальных соединений – флавоноида шафтозида и экидистероида 20-гидроксиэкидизона (20-Е), выделенных из *Lychnis chalcidonica*. Образцы сравнения – сухие этанольные экстракты плодового тела *I. obliquus* (№13), специи гвоздики *S. aromaticum* (№14) и корня *Glycyrrhiza glabra* (№15) также растворяли в воде.

Вторую партию растительных препаратов *Silene* spp. (№№ 16–27) и *Serratula cupuliformis* (№25), а также контрольные образцы сравнения (этанольные экстракты плодового тела *I. obliquus* (№28), специи гвоздики *S. aromaticum* (№29) и корня *G. glabra* (№30) растворяли в ДМСО с целью анализа активности более широкого спектра содержащихся в них соединений, чем при растворении в воде. Показатели цитотоксичности для анализа фиксировали на четвертые сутки, т.к. это время совпадало в дальнейших экспериментах с моментом снятия результатом по ЦПД 10^3 ТЦПД₅₀/мл SARS-CoV-2.

В результате (табл. 1), цитотоксичность контрольных образцов этанольных экстрактов в CC_{50} оказалась следующей: для плодового тела *I. obliquus* №13 (растворение в воде) – $437,5 \pm 80,19$ мкг/мл и №28 (растворение в ДМСО) – $218,75 \pm 40,10$ мкг/мл; для специи гвоздики *S. aromaticum* №14 (растворение в воде) – $406,25 \pm 94,89$ мкг/мл и №29 (растворение в ДМСО) – $187,5 \pm 46,30$ мкг/мл; для корня *G. glabra* №15 (растворение в воде) – $812,5 \pm 179,32$ мкг/мл и №30 (растворение в ДМСО) – $343,75 \pm 89,66$ мкг/мл. Таким образом, наблюдается увеличение цитотоксичности контрольных образцов, растворенных в ДМСО, примерно в два раза по сравнению с препаратами, растворенными в воде.

Таблица 1. Содержание химических компонентов, исследуемых образцов растительных препаратов, а также результаты исследования цитотоксичности
Table 1. The content of chemical components of the studied samples of herbal preparations as well as the results of the study of cytotoxicity

Номер образца Sample number	Растительное сырье Vegetable raw materials	Вид препарата Type of preparation	Количество в образце, мг Quantity in the sample, mg		Растворитель Solvent	Значения 50%-х цитотоксических концентраций в мкг/мл Values of CC ₅₀ in µg/ml
			20E of 20E	Шафтозида of Shaftoside		
1	<i>Silene chalconica</i>	БФ BF	3,76	16,39	дист. вода dist. water	9425±2080,10
2	<i>Silene viridiflora</i>	БФ BF	7,17	14,44	дист. вода dist. water	1107,03±244,32
3	<i>Silene colophylla</i>	БФ BF	3,86	39,22	дист. вода dist. water	2121,88±388,94
4	<i>Silene graefferi</i>	БФ п/к BF p/c	42,95	7,34	дист. вода dist. water	11781,25±2600,12
5	<i>Silene sendtneri</i>	БФ BF	7,22	31,00	дист. вода dist. water	1050,0±192,46
6	<i>Silene linicola</i>	БФ BF	6,54	10,63	дист. вода dist. water	2039,06±436,47
7	<i>Silene caramanica</i>	ЭЭ п/к EE p/c	2,15	9,68	дист. вода dist. water	2695,31±352,18
8	<i>Silene caramanica</i>	БФ п/к BF p/c	22,12	3,88	дист. вода dist. water	7840,63±1730,42
9	<i>Silene roemerii</i>	БФ BF	11,80	17,00	дист. вода dist. water	8693,75±1918,71
10	<i>Serratula cupuliformis</i>	БФ BF	4,04	-	дист. вода dist. water	5565,63±1228,33
11	Шафтозид Shaftoside	ИФ IF	-	18,00	дист. вода dist. water	3150±577,39
12	20-гидроксизакдизон 20-hydroxyecdysone	ИЭ IE	19,00	-	дист. вода dist. water	3087,5±681,41
13	<i>Inonotus obliquus</i>	ЭЭ EE	н.и. n.i.	н.и. n.i.	дист. вода dist. water	437,5±80,19
14	<i>Syzygium aromaticum</i>	ЭЭ EE	н.и. n.i.	н.и. n.i.	дист. вода dist. water	406,25±94,89
15	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	ЭЭ EE	н.и. n.i.	н.и. n.i.	дист. вода dist. water	812,5±179,32
16	<i>Silene chalconica</i>	БФ BF	10,04	43,80	ДМСО DMSO	21,19±3,88
17	<i>Silene viridiflora</i>	БФ BF	25,60	51,54	ДМСО DMSO	151,95±34,91
18	<i>Silene viridiflora*</i>	БФ BF	58,7	14,2	ДМСО DMSO	31,99±6,97

19	<i>Silene colporphylla</i>	БФ BF	2,55	25,88	ДМСО DMSO	500,0±135,25
20	<i>Silene graefferi</i>	БФ п/к BF p/c	78,64	13,43	ДМСО DMSO	622,27±81,31
21	<i>Silene sendtneri</i>	БФ BF	11,13	47,79	ДМСО DMSO	115,63±29,67
22	<i>Silene linicola</i>	БФ BF	2,03	3,30	ДМСО DMSO	590,63±108,26
23	<i>Silene caramanica</i>	БФ п/к BF p/c	16,84	2,95	ДМСО DMSO	459,36±117,88
24	<i>Silene roemerii</i>	БФ BF	25,92	37,34	ДМСО DMSO	1101,56±143,93
25	<i>Serratula cupuliformis</i>	БФ BF	12,74	-	ДМСО DMSO	607,5±132,30
26	Шафтозид Shaftoside	ИФ IF	-	23,8	ДМСО DMSO	1487,5±381,72
27	20-гидроксизидон 20-hydroxyecdysone	ИЭ IE	32,2	-	ДМСО DMSO	352,19±64,56
28	<i>Inonotus obliquus</i>	ЭЭ EE	н.и. n.i.	н.и. n.i.	ДМСО DMSO	218,75±40,10
29	<i>Syzygium aromaticum</i>	ЭЭ EE	н.и. n.i.	н.и. n.i.	ДМСО DMSO	187,5±46,30
30	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	ЭЭ EE	н.и. n.i.	н.и. n.i.	ДМСО DMSO	343,75±89,66

Примечания: БФ – бутанольная фракция, ЭЭ – этанольный экстракт, п/к – пастообразная консистенция; ИФ – индивидуальный флавоноид, ИЭ – индивидуальный эйдистероид; отриц. контроли – кипяченая дистиллированная вода, поддерживающая питательная среда для клеток Vero и ДМСО в объемах, соответствующих содержанию растворителя в исследуемых растительных препаратах. Образцы растительных препаратов получены экстракцией надземной части, собранной в период цветения.

18. *S. viridiflora** – семена; дист. вода – дистиллированная вода; отриц. контроли – кипяченая дистиллированная вода, поддерживающая питательная среда для клеток Vero и ДМСО в объемах, соответствующих содержанию растворителя в исследуемых растительных препаратах; н.и. – не исследовали; – не содержит

Note: BF – butanol fraction; EE – ethanol extract; p/c – paste-like consistency; IF – individual flavonoid, IE – individual ecdysteroid. Samples of herbal preparations were obtained by extraction of the aboveground part collected during the flowering period. 18. *S. viridiflora** – seeds; dist. water – distilled water; negative controls – boiled distilled water, a supporting nutrient medium for the cells Vero and DMSO in volumes corresponding to the solvent content in the studied herbal preparations; n.i. – not investigated; – does not contain

Препараты исследуемых образцов *Silene spp.* при растворении в воде оказались менее токсичны, чем контрольные образцы со значениями CC_{50} следующие (по убывающей): бутанольные фракции *S. graefferi* (№4) – 11781,25±2600,12 мкг/мл, *L. chalcadonica* (№1) – 9425,0±2080,10 мкг/мл, *S. roemerii* (№9) – 8693,75±1918,71 мкг/мл, *S. caramanica* (№8) – 7840,63±1730,42 мкг/мл, *Serratula cupuliformis* (№9) – 5565,63±1228,33 мкг/мл, индивидуальный флавоноид **шафтозид** (№11) – 3150±577,39 мкг/мл, индивидуальный экдистероид **20E** (№12) – 3087,5±681,41 мкг/мл, этанольный экстракт *S. caramanica* (№7) – 2695,31±352,18 мкг/мл, бутанольные фракции *S. colpophylla* (№3) – 2121,88±388,94 мкг/мл, *S. linicola* (№6) – 2039,06±436,47 мкг/мл, *Silene viridiflora* (№2) – 1107,03±244,32 мкг/мл, *S. sendtneri* (№5) – 1050,0±192,46 мкг/мл, т.е. в диапазоне цитотоксичных концентраций от 11781,25±2600,12 мкг/мл до 1050,0±192,46 мкг/мл. Для бутанольной фракции *Serratula cupuliformis* (Asteraceae) (№10) CC_{50} =5565,63±1228,33 мкг/мл (табл. 1).

При растворении в ДМСО у некоторых образцов *Silene spp.* токсичность резко увеличилась: это бутанольные фракции *L. chalcadonica* (№16) до 21,19±3,88 мкг/мл с 9425,0±2080,10 мкг/мл (№1), *Silene viridiflora* (№17) до 151,95±34,91 мкг/мл с 1107,03±244,32 мкг/мл (№2), *S. sendtneri* (№21) до 115,63±29,67 мкг/мл с 1050,0±192,46 мкг/мл (№5), *S. caramanica* (№23) до 459,36±117,88 мкг/мл с 7840,63±1730,42 мкг/мл (№8), *S. roemerii* (№24) до 1101,56±143,93 мкг/мл с 8693,75±1918,71 мкг/мл (№10), индивидуальный экдистероид **20E** (№27) до 352,19±64,56 мкг/мл с 3087,5±681,41 мкг/мл (№12). Менее существенное увеличение токсичности, при растворении в ДМСО, выявлено у образцов: бутанольные фракции *S. colpophylla* (№19) до 500,0±135,25 мкг/мл с 2121,88±388,94 мкг/мл (№3), *S. graefferi* (№20) до 622,27±81,31 мкг/мл с 11781,25±2600,12 мкг/мл (№4), *S. linicola* (№22) до 590,63±108,26 мкг/мл с 2039,06±436,47 мкг/мл (№6), индивидуальный флавоноид **шафтозид** (№26) до 1487,5±381,72 мкг/мл с 3150±577,39 мкг/мл (№11). Образец №18 бутанольная фракция *S. viridiflora** (семена) был растворен только в ДМСО и проявил токсичность с CC_{50} =31,99±6,97 мкг/мл. Для бутанольной фракции *Serratula cupuliformis* (Asteraceae) (№25) токсичность при разведении в ДМСО также повысилась до 607,5±132,30 мкг/мл при CC_{50} =5565,63±1228,33 мкг/мл (№9) при растворении в воде (табл. 1).

В целом, при сравнении с нашими контрольными образцами этанольных экстрактов *S. aromaticum*, *I. obliquus*, и *G. glabra*, проявившими цитотоксичность в диапазоне концентраций при растворении в воде от 812,5±179,32 мкг/мл до 406,25±94,89 мкг/мл, образцы *Silene spp.* и *Serratula cupuliformis* оказались менее токсичны, т.к. значения CC_{50} были в диапазоне концентраций от 11781,25±2600,12 мкг/мл до 1050,0±192,46 мкг/мл. По полученным значениям CC_{50} препаратов *Silene spp.*, растворенных в ДМСО, в диапазоне концентраций от 1487,5±381,72 мкг/мл до 21,19±3,88 мкг/мл, можно предположить, что при использовании этого растворителя экстрагируется большее количество БАВ, токсично влияющих на клетки линии Vero, чем при растворении в воде.

По данным литературы, цитотоксичность растительных препаратов зависит от экстрагента и растворителя. Как правило, водные экстракты менее токсичны [58; 59]. Но при этом отличается и их фитопрофиль, в основном, водой экстрагируются и растворяются полисахариды и полифенольные соединения (в том числе танины) [58]. Диметилсульфоксид (ДМСО) является важным биполярным апротонным растворителем, который может сольбилизовать широкий спектр полярных и неполярных молекул, плохо растворимых в воде. Это, в сочетании с его очевидной низкой токсичностью при концентрациях <10%, привело к повсеместному использованию как в качестве универсального растворителя [60], так и во многих биотехнологических и медицинских приложениях, таких как криоконсервация клеток, а также для лечения различных заболеваний человека (например, амилоидоза) [61]. В наших экспериментах, при отсутствии токсичности ДМСО в объемах, соответствующих содержанию растворителя в исследуемых растительных препаратах, их цитотоксичность можно связать только с содержанием БАВ.

3. Исследование ингибирующей активности растительных препаратов на репликацию SARS-CoV-2 при прямой нейтрализации (инактивации) вирионов

3.1. Анализ ингибирующей активности растительных препаратов, растворенных в воде

EC_{50} препаратов сравнения (сухих этанольными экстрактов, растворенных в воде) против 10^3 ТЦПД $_{50}$ /мл SARS-CoV-2 оказались следующими (по убывающей активности): *S. aromaticum* (№14) – 7,32±0,96 мкг/мл, *I. obliquus* (№13) – 29,30±3,85 мкг/мл и *G. glabra* (№15) – 54,69±10,02 мкг/мл. Для препаратов *Silene spp.* выявлены 50%-ные эффективные концентрации (по убывающей активности): это бутанольные фракции *S. linicola* (№6) – 1,59±0,39 мкг/мл, *S. sendtneri* (№5) – 15,234±3,36 мкг/мл, *S. caramanica* (№8) – 16,41±3,00 мкг/мл, *Serratula cupuliformis* (Asteraceae) (№10) – 21,74±4,80 мкг/мл, *S. caramanica* (№7) – 33,69±8,32 мкг/мл, *L. chalcadonica* (№1) – 36,82±8,12 мкг/мл, индивидуальный флавоноид **шафтозид** (№11) – 45,70±10,09 мкг/мл, индивидуальный экдистероид **20E** (№12) – 48,24±10,65 мкг/мл, бутанольные фракции *S. colpophylla* (№3) – 61,57±13,59 мкг/мл, *S. viridiflora* (№2) – 180,99±49,24 мкг/мл, *S. roemerii* (№9) – 271,68±59,96 мкг/мл и *S. graefferi* (№4) – 339,85±83,92 мкг/мл (табл. 2).

В результате, самым активным образцом из препаратов *Silene spp.*, растворенных в воде, оказалась бутанольная фракция этанольного экстракта *S. linicola* (№6) с EC_{50} =1,59±0,39 мкг/мл и этот результат превосходит активность препаратов сравнения. А в диапазоне концентраций антивирусной активности, сравнимой с контрольными образцами *S. aromaticum*, *I. obliquus* и *G. glabra* (от 7,32±0,96 мкг/мл до 54,69±10,02 мкг/мл) можно отнести: бутанольные фракции *S. sendtneri* (№5) с EC_{50} =15,23±3,36 мкг/мл, *S. caramanica* (№8) с EC_{50} =16,41±3,00 мкг/мл, *Serratula cupuliformis* (Asteraceae) (№10) с EC_{50} =21,74±4,80 мкг/мл, *L. chalcadonica* (№1) с EC_{50} =36,82±8,12 мкг/мл; этанольный экстракт *S. caramanica* (№7) с EC_{50} =33,69±8,32 мкг/мл, а также индивидуальный флавоноид **шафтозид** (№11) с EC_{50} =45,70±10,09 мкг/мл

и индивидуальный экидистероид **20E** (№12) с $EC_{50}=48,24\pm10,65$ мкг/мл, соответственно (табл. 2).

3.2. Анализ ингибирующей активности препаратов, растворенных в ДМСО

EC_{50} препаратов сравнения (сухих этанольными экстрактов, растворенных в ДМСО) против 10^3 ТЦПД₅₀/мл SARS-CoV-2 оказались следующими (по убывающей активности): **S. aromaticum** (№29) – $1,22\pm0,31$ мкг/мл, **I. obliquus** (№28) – $6,83\pm1,25$ мкг/мл и **G. glabra** (№30) – $39,06\pm10,02$ мкг/мл. Для препаратов **Silene spp.**, растворенных в ДМСО, выявлены 50%-ные эффективные концентрации (по убывающей активности): бутанольная фракция **S. viridiflora** (семена) (№18) с $EC_{50}=2,22\pm0,57$ мкг/мл, индивидуальный экидистероид **20E** (№27) с $EC_{50}=2,36\pm0,58$ мкг/мл, бутанольные фракции **L. chalcadonica** (№16) с $EC_{50}=4,54\pm1,12$ мкг/мл, **S. sendtneri** (№21) с $EC_{50}=8,67\pm2,14$ мкг/мл, **Serratula cupuliformis** (Asteraceae) (№25) с $EC_{50}=27,42\pm6,05$ мкг/мл, **S. linicola** (№22) с $EC_{50}=31,64\pm7,81$ мкг/мл, **S. colpophylla** (№19) с $EC_{50}=34,38\pm23,82$ мкг/мл, **S. viridiflora** (№17) $EC_{50}=37,98\pm9,75$ мкг/мл, **S. caramanica** (№23) $EC_{50}=40,19\pm7,37$ мкг/мл, индивидуальный флавоноид **шафтозид** (№26) $EC_{50}=65,08\pm11,93$ мкг/мл, бутанольные фракции **S. graefferi** (№20) – $103,71\pm26,61$ мкг/мл и **S. roemerii** (№24) $EC_{50}=119,34\pm26,34$ мкг/мл (табл. 2).

В результате, самыми активными против 10^3 ТЦПД₅₀/мл SARS-CoV-2 образцами из препаратов **Silene spp.**, растворенных в ДМСО, оказались бутанольная фракция этанольного экстракта семян **S. viridiflora** (№18) с $EC_{50}=2,22\pm0,57$ мкг/мл и индивидуальный экидистероид **20E L. chalcadonica** (№27) с $EC_{50}=2,36\pm0,58$ мкг/мл. А в диапазоне концентраций антивирусной активности, сравнимой с контрольными образцами **S. aromaticum**, **I. obliquus** и **G. glabra** (от $1,22\pm0,31$ мкг/мл до $39,06\pm10,02$ мкг/мл) можно отнести: бутанольные фракции этанольных экстрактов **L. chalcadonica** (№16) с $EC_{50}=4,54\pm1,12$ мкг/мл, **S. sendtneri** (№21) с $EC_{50}=8,67\pm2,14$ мкг/мл, **Serratula cupuliformis** (Asteraceae) (№25) с $EC_{50}=27,42\pm6,05$ мкг/мл, **S. linicola** (№22) с $EC_{50}=31,64\pm7,81$ мкг/мл, **S. colpophylla** (№19) с $EC_{50}=34,38\pm23,82$ мкг/мл и **S. viridiflora** (№17) с $EC_{50}=37,98\pm9,75$ мкг/мл, соответственно. Менее активными оказались: бутанольная фракция **S. caramanica** (№23) с $EC_{50}=40,19\pm7,37$ мкг/мл, индивидуальный флавоноид **шафтозид** (№26) с $EC_{50}=65,08\pm11,93$ мкг/мл, бутанольная фракция **S. graefferi** (№20) с $EC_{50}=103,71\pm26,61$ мкг/мл, бутанольная фракция **S. roemerii** (№24) $EC_{50}=119,34\pm26,34$ мкг/мл (табл. 2).

3.3. Сравнение ингибирующей активности исследованных препаратов при растворении их в воде и ДМСО

Для контрольных образцов были выявлены более высокие показатели EC_{50} при растворении в ДМСО, чем в воде: **S. aromaticum** (№29) – $1,22\pm0,31$ мкг/мл при $7,32\pm0,96$ мкг/мл (№14, в воде); **I. obliquus** (№28) – $6,83\pm1,25$ мкг/мл при $29,30\pm3,85$ мкг/мл (№13, в воде) и **G. glabra** (№30) – $39,06\pm10,02$ мкг/мл при $54,69\pm10,02$ мкг/мл (№15, в воде) (табл. 2).

При сравнении **Silene spp.**, необходимо отметить, что заметная корреляция по повышению ингибирующей активности при растворении препаратов в ДМСО не наблюдалась. Так, в некоторых случаях

повышение ингибирующей активности при растворении препаратов в ДМСО было значительное (примерно в пять, десять и двадцать раз), например, для бутанольных фракций **S. viridiflora** (№17) до $37,98\pm9,75$ мкг/мл с $180,99\pm49,24$ мкг/мл (№2, в воде) и **L. chalcadonica** (№16) до $4,54\pm1,12$ мкг/мл с $36,82\pm8,12$ мкг/мл (№1, в воде) и для индивидуального экидистероида **20E L. chalcadonica** (№27) до $2,36\pm0,58$ мкг/мл с $48,24\pm10,65$ мкг/мл (№12, в воде) (табл. 2).

У некоторых **Silene spp.** отличия по ингибирующей активности были не значительны (примерно в два раза), например, для бутанольных фракций при растворении в ДМСО: **S. colpophylla** (№19) до $34,38\pm23,82$ мкг/мл с $61,57\pm13,59$ мкг/мл (№3, в воде); **S. sendtneri** (№21) до $8,67\pm2,14$ мкг/мл с $15,234\pm3,36$ мкг/мл (№5, в воде); **S. graefferi** (№20) до $103,71\pm26,61$ мкг/мл с $339,85\pm83,92$ мкг/мл (№4, в воде) и **S. roemerii** (№24) до $119,34\pm26,34$ мкг/мл с $271,68\pm59,96$ мкг/мл (№9, в воде). А для некоторых образцов наблюдалось обратное явление, т.е. препараты при растворении в воде были более эффективны, чем при растворении в ДМСО: это бутанольные фракции **S. linicola** (№6, в воде) – $1,59\pm0,39$ мкг/мл и (№22, в ДМСО) – $31,64\pm7,81$ мкг/мл; **S. caramanica** (№8, в воде) – $16,41\pm3,00$ мкг/мл и (№23, в ДМСО) – $40,19\pm7,37$ мкг/мл; **Serratula cupuliformis** (Asteraceae) (№10, в воде) – $21,74\pm4,80$ мкг/мл и (№25, в ДМСО) – $27,42\pm6,05$ мкг/мл; индивидуальный флавоноид **шафтозид** (№11, в воде) – $45,70\pm10,09$ мкг/мл и (№26 в ДМСО) – $65,08\pm11,93$ мкг/мл (табл. 2). Корреляции по результатам ингибирующей активности на SARS-CoV-2 при сравнении содержания индивидуальных соединений флавоноида шафтозида и экидистероида 20-гидроксиэкидизона в точках значений EC_{50} исследуемых растительных препаратов не обнаружено.

3.4. Литературные данные по противовирусной активности на репликацию SARS-CoV-2 при прямой нейтрализации (инактивации) вирионов для сравнения результатов, полученных при исследовании препаратов **Silene spp.**

В литературе есть некоторые данные по противовирусной активности на репликацию SARS-CoV-2 при прямой нейтрализации (инактивации) вирионов. Например, в 2020 г. Kanjanasirirat с соавт. продемонстрировали, что этанольный экстракт корневища имбиря **Boesenbergia rotunda** (Zingiberaceae) подавляет инфекционность SARS-CoV-2 (штамм SARS-CoV-2/01/human/Jan2020/Thailand) в титре 25 ТЦПД₅₀/мл на этапе «входа» вируса в клетку с 50%-ной ингибирующей концентрацией (IC_{50}) равной $20,42$ мкг/мл (при $CC_{50}\geq100$ мкг/мл). При этом значение $IC_{50}=3,62$ мкг/мл (при добавлении экстракта к инфицированным клеткам) авторы считают мощной противовирусной активностью. Индивидуальный флавоноид пандуратин А (Panduratin A), выделенный из этанольного экстракта, проявил еще более высокую активность с $IC_{50}=5,30$ μ M, но и с очень высокой цитотоксичностью $CC_{50}=43,47$ μ M [62]. Хие с соавт. 2021 г. исследовали *in vitro* традиционные китайские растительные препараты, используемые с начала пандемии COVID-19 в специализированных больницах в провинциях Юньнань и Хубэй, а также в соседних странах, таких как Лаос и Мьянма, для лечения пациентов с гриппоподобными симптомами

качестве противовоспалительных средств (для снижения уровня С-реактивного белка), а также для снижения температуры, от боли в горле и от кашля. Препараты продемонстрировали замечательную клиническую эффективность у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, включая улучшение состояния при воспалении легких и сокращение продолжительности пребывания в больнице. Например, это препараты Qingwenjiere Mixture (QJM) и Lianhuaqingwen capsule (LH). QJM содержит *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. (Lamiaceae), *Bupleurum chinense* DC. (Apiaceae), *Scutellaria baicalensis* Georgi. (Lamiaceae), *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl. (Oleaceae), *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. (Araceae), *Amomum tsao-ko* Crevost et Lemaire (Zingiberaceae), *Artemisia capillaris* Thunb. (Asteraceae), *Valeriana jatamansi* Jones (Caprifoliaceae), *Glycyrrhiza inflata* Bat. (Fabaceae), *Cynanchum atratum* Bunge. (Apocynaceae) и *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. (Magnoliaceae) Препарат LH содержит *Forsythia suspensa* (Oleaceae), *Lonicera japonica* (Caprifoliaceae), *Ephedra sinica* (Ephedraceae), *Isatis indigotica* (Brassicaceae), *Pogostemon cablin* (Lamiaceae), *Rheum palmatum* (Polygonaceae), *Glycyrrhiza uralensis* (Fabaceae), *Dryopteris crassirhizoma* (Dryopteridaceae), *Rhodiola crenulata* (Crassulaceae), *Houttuynia cordata* (Saururaceae) и *Prunus sibirica* (Rosaceae). Для исследований *in vitro* готовили сухие этанольные экстракты (на 95%-м спирте) и растворяли их в ДМСО. В результате, при прямой инаktivации вируса в инфекционном титре 100 ТЦПД₅₀/мл, были выявлены ингибирующие концентрации 388,27±4,72 мкг/мл для препарата QJM (при СС₅₀=22411,36±21,81 мкг/мл) и 163,81±14,53 мкг/мл для препарата LH (при СС₅₀=2215,0±14,53 мкг/мл) [63]. Zannella с соавт. в 2021 г. показали, что сухой метанольный экстракт листьев

виноградной лозы (*Vitis vinifera*), растворенный в ДМСО, способен ингибировать репликацию SARS-CoV-2 (инфицирующая доза авторами не указана) *in vitro* на ранних стадиях инфекции путем прямой инаktivации вирионов при очень низкой, по мнению авторов, концентрации – 10 мкг/мл [64]. Mohamed с соавт. в апреле 2022 г. сообщили об активности сухого метанольного экстракта травы зверобоя продырявленного (*H. perforatum*), растворенного в ДМСО, в диапазоне концентраций 1,5–15 мкг/мл при прямой инаktivации вируса при инфицировании клеток с MOI=1 [11]. Nie с соавт. в 2021 г. показали результаты по высокой ингибирующей эффективности сухих этанольных экстрактов листьев двух видов полыней, растворенных в ДМСО, с ЕС₅₀ в диапазоне концентраций от 0,0004±0,0001 мкг/мл до 0,46±0,09 мкг/мл (для экстракта *Artemisia afra*) и от 0,11±0,04 до 2,66±1,48 мкг/мл (для экстракта *A. annua*) против 100 PFU (не указан объем, содержащий вирус с таким инфекционным титром) штамма SARS-CoV-2/human/Germany/BavPat 1/2020 [65]. При исследовании отдельных частей растения (стеблей, цветов, листьев) *Artemisia* spp. (*A. vulgaris*, *A. dracunculus*, *A. absinthium*, *A. frigida*, *A. glauca* и *A. sieversiana*), произрастающих в Новосибирской области, мы недавно показали, что сухие этанольные экстракты листьев, растворенные в ДМСО, оказались наиболее эффективными при прямой инаktivации SARS-CoV-2 (в инфекционном титре 10³ ТЦПД₅₀/мл) в диапазоне 50%-ных эффективных концентраций 1,10±0,24 – 11,72±2,89 мкг/мл. В тоже время, экстракты цветов и стеблей также деструктивно влияли на конформацию вирионов в диапазоне 1,10±0,24 – 109,38±20,05 мкг/мл и 1,46±0,36 – 58,59±7,66 мкг/мл, соответственно [35].

Таблица 2. Ингибирующая активность (по убывающей эффективности) растительных препаратов при растворении в воде и ДМСО, а также содержание индивидуальных соединений флавоноида шафтозида и экдистероида 20-гидроксиэкдизона при значениях ЕС₅₀

Table 2. Inhibitory activity (in decreasing effectiveness) of herbal preparations when dissolved in water and DMSO as well as the content of individual compounds of the flavonoid shaftoside and the ecdysteroid 20-hydroxyecdysone at EC₅₀ values

Ингибирующая активность растительных препаратов при растворении в воде The inhibitory activity of herbal preparations when dissolved in water	ЕС ₅₀ (по убывающей активности) в мкг/мл EC50 (by decreasing activity) in µg/ml	Содержание 20Е, мкг/мл (в ЕС ₅₀) Content of 20E, µg /ml (in EC ₅₀)	Содержание шафтозида, мкг/мл (в ЕС ₅₀) Content of Shaftoside, µg /ml (in EC ₅₀)
<i>S. linicola</i> (№6)	1,59±0,39 мкг/мл	0,12	0,19
<i>S. aromaticum</i> (№14)	7,32±0,96 мкг/мл	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. sendtneri</i> (№5)	15,234±3,36 мкг/мл	1,15	4,92
<i>S. caramanica</i> (№8)	16,41±3,00 мкг/мл	1,88	0,33
<i>Serratula cupuliformis</i> (№10)	21,74±4,80 мкг/мл	0,64	-
<i>I. obliquus</i> (№13)	29,30±3,85 мкг/мл	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. caramanica</i> (№7)	33,69±8,32 мкг/мл	0,31	1,41
<i>S. chalconica</i> (№1)	36,82±8,12 мкг/мл	1,19	5,20
Шафтозид (№11) Shaftoside (№11)	45,70±10,09 мкг/мл	-	45,70
20Е (№12)	48,24±10,65 мкг/мл	48,24	-
<i>G. glabra</i> (№15)	54,69±10,02 мкг/мл	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. colpophylla</i> (№3)	61,57±13,59 мкг/мл	2,45	24,89
<i>S. viridiflora</i> (№2)	180,99±49,24 мкг/мл	7,53	14,48
<i>S. roemerii</i> (№9)	271,68±59,96 мкг/мл	29,97	43,17
<i>S. graefferi</i> (№4)	339,85±83,92 мкг/мл	50,33	8,60

Ингибирующая активность растительных препаратов при растворении в ДМСО The inhibitory activity of herbal preparations when dissolved in DMSO	EC ₅₀ (по убывающей активности) в мкг/мл EC50 (by decreasing activity) in µg/ml	Содержание 20Е, мкг/мл (в EC ₅₀) Content of 20E, µg /ml (in EC ₅₀)	Содержание шафтозида, мкг/мл (в EC ₅₀) Content of Shaftoside, µg /ml (in EC ₅₀)
<i>S. aromaticum</i> (№29)	1,22±0,31	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. viridiflora</i> (семена) (seeds) (№18)	2,22±0,57	0,36	0,09
20Е (№27)	2,36±0,58	2,36	-
<i>S. chalcidonica</i> (№16)	4,54±1,12	0,15	0,64
<i>I. obliquus</i> (№28)	6,83±1,25	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. sendtneri</i> (№21)	8,67±2,14	0,65	2,80
<i>Serratula cupuliformis</i> (№25)	27,42±6,05	0,81	-
<i>S. linicola</i> (№22)	31,64±7,81	2,38	3,87
<i>S. colpophylla</i> (№19)	34,38±23,82	1,37	13,90
<i>S. viridiflora</i> (№17)	37,98±9,75	1,58	3,04
<i>G. glabra</i> (№30)	39,06±10,02	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. caramanica</i> (№23)	40,19±7,37	4,61	0,81
Шафтозид (№26)	65,08±11,93	-	65,08±11,93
Shaftoside (№26)			
<i>S. graefferi</i> (№20)	103,71±26,61	15,36	2,62
<i>S. roemerii</i> (№24)	119,34±26,34	13,16	18,96

Примечания: зеленым цветом выделены результаты по контрольным образцам для сравнения

Note: the results of the control samples for comparison are highlighted in green

Таким образом, полученные нами результаты по эффективным концентрациям ингибирующей активности на SARS-CoV-2 соотносятся с данными, описанными в литературе.

4. Определение индексов селективности (SI₅₀)

(Selectivity index, SI) для 50%-х цитотоксичных и эффективных концентраций исследуемых экстрактов рассчитывали по формуле: $SI_{50} = CC_{50}/EC_{50}$ как описано [46], с учетом токсичности, выявленной на четвертые сутки наблюдения (совпадающей со временем фиксации результатов по ЦПД 10³ ТЦПД₅₀/мл SARS-CoV-2, соответственно, в контрольных рядах инфицированных клеток). Результаты по определению селективных индексов растительных препаратов представлены в (табл. 3).

При распределении по убывающей предполагаемой терапевтической эффективности в виде селективного индекса исследуемые препараты (в том числе и контрольные препараты сравнения), растворенные в воде, можно распределить следующим образом: бутанольные фракции *S. linicola* (№6) с SI₅₀=1280,01, *S. caramanica* (№8) с SI₅₀=477,91, *Serratula cupuliformis* (Asteraceae) (№10) с SI₅₀=256,02, *L. chalcidonica* (№1) с SI₅₀=255,98, этанольный экстракт *S. caramanica* (№7) с SI₅₀=80,0, бутанольная фракция *S. sendtneri* (№5) и индивидуальный флавоноид шафтозид *L. chalcidonica* (№11) с SI₅₀=68,92, индивидуальный экидистероид 20Е *L. chalcidonica* (№12) с SI₅₀=64,0, этанольный экстракт *S. aromaticum* (№14) с SI₅₀=55,47, бутанольные фракции *S. graefferi* (№4) с SI₅₀=34,67, *S. colpophylla* (№3) с SI₅₀=34,46 и *S. roemerii* (№9) с SI₅₀=32,05, этанольные экстракты *I. obliquus* (№13) с SI₅₀=14,93 и *G. glabra* (№15) с SI₅₀=14,86, *S. viridiflora* (№2) с SI₅₀=6,12. Таким образом, по предполагаемой терапевтической эффективности, исследованные препараты *Silene spp.*, растворенные в воде, в основном, превосходят образцы сравнения – этанольные экстракты *S. aromaticum*, *I. obliquus* и *G. glabra*.

При распределении по убывающей предполагаемой терапевтической эффективности в виде селективного индекса исследуемые препараты (в том числе и контрольные препараты сравнения), растворенные в ДМСО, можно распределить следующим образом: этанольный экстракт *S. aromaticum* (№29) с SI₅₀=153,69, индивидуальный экидистероид 20Е (№27) с SI₅₀=149,36, этанольный экстракт *I. obliquus* (№28) с SI₅₀=32,05, индивидуальный флавоноид шафтозид (№26) с SI₅₀=22,86, бутанольные фракции *Serratula cupuliformis* (Asteraceae) (№25) с SI₅₀=22,15, *S. linicola* (№22) с SI₅₀=18,67, *S. colpophylla* (№19) с SI₅₀=14,55, *S. viridiflora* (семена) (№18) с SI₅₀=14,41, *S. sendtneri* (№21) с SI₅₀=13,33, *S. caramanica* (№23) с SI₅₀=11,43, *S. roemerii* (№24) с SI₅₀=9,23, этанольный экстракт *G. glabra* (№30) с SI₅₀=8,8, бутанольные фракции *S. graefferi* (№20) с SI₅₀=6,0, *L. chalcidonica* (№16) с SI₅₀=4,66 и *S. viridiflora* (№17) с SI₅₀=4,00.

Таким образом, по предполагаемой терапевтической эффективности, из исследованных нами препаратов *Silene spp.*, растворенных в ДМСО, можно выделить индивидуальный экидистероид 20Е (№27) с SI₅₀=149,36, с почти равным показателем SI₅₀=153,69 для контрольного образца этанольного экстракта *S. aromaticum* (№29). Индивидуальный флавоноид шафтозид (№26) с SI₅₀=22,86 чуть менее эффективен, чем этанольный экстракт *I. obliquus* (№28 с SI₅₀=32,05). Для остальных бутанольных фракций препаратов *Silene spp.*, растворенных в ДМСО, показатели SI₅₀ оказались в диапазоне от 22,15 до 4,00 (табл. 3).

Корреляции по результатам потенциальной терапевтической активности против SARS-CoV-2 при сравнении содержания индивидуальных соединений флавоноида шафтозида и экидистероида 20-гидроксизиклизона в точках значений EC₅₀ исследуемых растительных препаратов нами также не обнаружено. Скорее всего, эффективность растительных препаратов связана с сочетанным содержанием БАВ и их деструктивным действием на вирионы SARS-CoV-2 и,

таким образом, влиянием на один из основных этапов его «жизненного» цикла – на прикрепление к рецеп-

торам чувствительных клеток

Таблица 3. Селективные индексы растительных препаратов (по убывающей потенциальной терапевтической активности при заражении SARS-CoV-2) при растворении в воде или ДМСО
Table 3. Selective indices of herbal preparations (by decreasing potential therapeutic activity in case of infection with SARS-CoV-2) when dissolved in water or DMSO

Растительный препарат и его номер Herbal preparation and its number	Растворитель Solvent	Индексы селективности (SI ₅₀) по убывающей активности Selective indices (SI ₅₀) by decreasing activity	Содержание 20Е, мкг/мл (в ЕС ₅₀) Content of 20Е, µg/ml (in EC ₅₀)	Содержание шафтозида, мкг/мл (в ЕС ₅₀) Content of Shaftoside, µg/ml (in EC ₅₀)
<i>S. linicola</i> (№6)	в воде / in water	1280,01	0,12	0,19
<i>S. caramanica</i> (№8)	в воде / in water	477,91	1,88	0,33
<i>Serratula cupuliformis</i> (№10)	в воде / in water	256,02	0,64	-
<i>S. chalconica</i> (№1)	в воде / in water	255,98	1,19	5,20
<i>S. aromaticum</i> (№29)	в ДМСО / in DMSO	153,69	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
20Е (№27)	в ДМСО / in DMSO	149,36	2,36	-
<i>S. caramanica</i> (№7)	в воде / in water	80,0	0,31	1,41
<i>S. sendtneri</i> (№5)	в воде / in water	68,92	1,15	4,92
Шафтозид (№11)	в воде / in water	68,92	-	45,70
Shaftoside (№11)	в воде / in water	68,92	-	45,70
20Е (№12)	в воде / in water	64,0	48,24	-
<i>S. aromaticum</i> (№14)	в воде / in water	55,47	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. graefferi</i> (№4)	в воде / in water	34,67	50,33	8,60
<i>S. colpophylla</i> (№3)	в воде / in water	34,46	2,45	24,89
<i>I. obliquus</i> (№28)	в ДМСО / in DMSO	32,05	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. roemerii</i> (№9)	в воде / in water	32,05	29,97	43,17
Шафтозид (№26)	в ДМСО / in DMSO	22,86	-	65,08
Shaftoside (№26)	в ДМСО / in DMSO	22,86	-	65,08
<i>Ser. cupuliformis</i> (№25)	в ДМСО / in DMSO	22,15	0,81	-
<i>S. linicola</i> (№22)	в ДМСО / in DMSO	18,67	2,38	3,87
<i>I. obliquus</i> (№13)	в воде / in water	14,93	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>G. glabra</i> (№15)	в воде / in water	14,86	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. colpophylla</i> (№19)	в ДМСО / in DMSO	14,55	1,37	13,90
<i>S. viridiflora</i> (семена) (seeds) (№18)	в ДМСО / in DMSO	14,41	0,36	0,09
<i>S. sendtneri</i> (№21)	в ДМСО / in DMSO	13,33	0,65	2,80
<i>S. caramanica</i> (№23)	в ДМСО / in DMSO	11,43	4,61	0,81
<i>S. roemerii</i> (№24)	в ДМСО / in DMSO	9,23	13,16	18,96
<i>G. glabra</i> (№30)	в ДМСО / in DMSO	8,8	н.и. / n.i.	н.и. / n.i.
<i>S. viridiflora</i> (№2)	в воде / in water	6,12	7,53	14,48
<i>S. graefferi</i> (№20)	в ДМСО / in DMSO	6,0	15,36	2,62
<i>S. chalconica</i> (№16)	в ДМСО / in DMSO	4,66	0,15	0,64
<i>S. viridiflora</i> (№17)	в ДМСО / in DMSO	4,00	1,58	3,04

Примечания: зеленым цветом выделены результаты по контрольным образцам для сравнения
 Note: the results of the control samples for comparison are highlighted in green

По данным литературы, индексы селективности по результатам исследований *in vitro* варьируют в широком диапазоне и зависят от цитотоксичности анализируемых препаратов. Например, для препаратов Qingwenjiere Mixture (QJM) и Lianhuaqingwen capsule (LH) определены SI₅₀, равные 57,72 и 13,84. Причем для контрольного препарата арбидола SI₅₀=14,27 (при IC₅₀=1,33±0,08 мкг/мл и CC₅₀=17,44 мкг/мл) [63]. Kanjanasirirat с соавт. определили для этанольного экстракта корневища имбиря и его индивидуального флавоноида пандуратина А показатели SI₅₀=4,9 и 8,20, соответственно [62]. Теплякова с соавт. в патенте РФ по ингибирующему действию лиофильно высушенных и

концентрированных водных экстрактов *I. obliquus* на штамм nCoV/Victoria/1/2020 SARS-CoV-2 представили значение SI₅₀ в диапазоне 16,73–155,5 для разных образцов [40]. Для сухого этанольного экстракта корня шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*, Lamiales), растворенного в ДМСО (при значениях CC₅₀=500 мкг/мл и EC₅₀=0,74 мкг/мл) SI₅₀=675,67 [28]. Nie с соавт. определили для сухих этанольных экстрактов полыней *A. annua* и *A. afra*, собранных на разных континентах, SI₅₀ в диапазоне от 3,54 до 275,00 [65]. В работе по исследованию отдельных частей растения (стеблей, цветов, листьев) *Artemisia* spp. мы недавно показали, что показатели SI₅₀ по схеме прямой

инактивации (нейтрализации) SARS-CoV-2 находились в диапазоне от 3,99 для этанольного экстракта цветов *A. sieversiana* до 795,45 для экстракта цветов *A. vulgaris* [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По состоянию на середину 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о более чем 500 миллионах подтвержденных случаев заболевания и 6 миллионов смертей от COVID-19, вызываемой РНК-содержащим коронавирусом SARS-CoV-2. Лечение от этой новой болезни по «золотому стандарту» до сих пор отсутствует [66]. С самого начала пандемии при поиске средств для лечения COVID-19 внимание было сосредоточено на ранее одобренных противовирусных препаратах (главным образом нацеленных на основную вирусную протеазу, РНК-полимеразу и спайковый гликопротеин S), которые были протестированы *in vitro* и/или в клинических испытаниях, а также на перспективных соединениях, активность которых против известных коронавирусов была доказана с помощью методов *in silico* и *in vitro*. В обзоре Artese с соавт. в 2020 г. обсуждалась перспективность препаратов против SARS-CoV-2. Например, химически синтезированных веществ: 1) мишень – основная вирусная протеаза (main proteinase, Mpro, также называемая 3CLpro, 3-chymotrypsin like protease) – Darunavir, Danoprevir, Lopinavir, Nafamostat, Ritonavir; 2) мишень – РНК-полимераза (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) – Favipiravir, Galidesivir, Remdesivir, Ribavirin, Tenofovir, Baloxavir marboxil, β -d-N4-hydroxycytidine; 3) мишень – гликопротеин S – Umifenovir (Arbidol), Chloroquine phosphate, Hydroxychloroquine sulfate, Griffithsin, Teicoplanin [67]. За последние два года было предпринято несколько попыток перепрофилирования ранее одобренных препаратов в качестве возможных противовирусных средств для лечения COVID-19, однако до сих пор достигнут лишь очень ограниченный успех [28].

В настоящее время продолжается поиск недорогих и эффективных лекарств против COVID-19, в том числе и растительного происхождения. Исследования проводятся как *in silico*, так и *in vitro*. Например, для флавоноида байкалина, экстрагированного из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*, *Lamiaceae*) и эффективного против SARS-CoV-2 *in vitro*, определили мишень – это 3CLpro [68]. Мишенями для шафтозида корня солодки уральской (*G. uralensis* Fisch, *Fabaceae*) авторами предполагаются вирусные ферменты – основная протеаза 3CLpro и PLpro (para-in-like protease), играющие важную роль в репродуктивной стадии «жизненного» цикла вируса [30]. С использованием псевдотипированного вируса, содержащего S-гликопротеин SARS-CoV-2, Cao с соавторами *in vitro* был проведен скрининг библиотеки (Weikeqi Biotech, Sichuan, China), содержащей 1037 ботанических препаратов, для выявления соединений, которые могут предотвратить проникновение SARS-CoV-2 в клетку, т.е. мишень для них – гликопротеин S, роль которого заключается в связывании с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) для проникновения в инфицируемую чувствительную клетку. В результате, при растворении сухих препаратов в ДМСО, наиболее эффективными оказались англоилгомизин О

(Angeloylgomisin O), схизандрин В (Schisandrin B), процианидин (Procyanidin) и олеаноносовая кислота (oleanonic acid) с SI₅₀ от >27 до >61. Авторы считают такие индексы селективности достаточно высокими и предполагают терапевтический потенциал этих растительных соединений при COVID-19 [69]. Исследования растительных препаратов *in vitro* с использованием инфекционного SARS-CoV-2 при его прямой инактивации еще более подкрепляют данные по их противовирусной активности. Как, например, такие результаты представлены по этанольному экстракту корневища имбиря *Boesenbergia rotunda* [62], по смесям лекарственных трав в виде готовых лекарственных средств Qingwenjiere Mixture (QJM) и Lianhuaqingwen capsule (LH) [63], по метанольным экстрактам листьев виноградной лозы (*Vitis vinifera*) [64] и травы зверобоя продырявленного (*H. perforatum*) [11], а также по этанольным экстрактам полыней *A. annua* и *A. afra* [65] и *Artemisia* spp. (*A. vulgaris*, *A. dracuncululus*, *A. absinthium*, *A. frigida*, *A. glauca* и *A. sieversiana*) [35]. Стоит отметить, что нацеливание на проникновение вируса в клетку или его стабильность/выживание в окружающей среде приведет к предотвращению заражения и передачи среди отдельных лиц. Соответственно, такие противовирусные препараты можно использовать в качестве профилактических и/или терапевтических средств [11]. Kicker с соавт., например, на основании данных по высокой нейтрализующей активности *in vitro* сухого экстракта зеленого чая (полученного из водной вытяжки) в отношении SARS-CoV-2 независимо от штамма (Wuhan или его варианты beta и delta), сделали вывод, что такой препарат может быть полезен для профилактики COVID-19 при периодическом нанесении его на рот и горло в виде спрея [70]. Твердые лекарственные формы в виде сосательных леденцов или пастилок, содержащих экстракты растений, ингибирующие действующие на этот вирус, скорее всего, так же могут быть эффективны, т.к. предназначены для высвобождения целевого препарата в слюне для местного или системного воздействия. Типичное применение таких форм описано при инфекции горла, фарингита, а также для подавления кашля [71].

Таким образом, полученные нами результаты предполагают наличие в растениях рода *Silene* (*Caryophyllaceae*) и *Serratula cupuliformis* (*Asteraceae*) биологически активных веществ, действующих деструктивно на вирионы SARS-CoV-2 и влияющих на один из основных этапов его «жизненного» цикла – на прикрепление к рецепторам чувствительных клеток.

БЛАГОДАРНОСТЬ

1. Исследование выполнено в рамках проектной части государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в сфере научной деятельности (проект № FSWM № МК-2021.0007) «Поиск перспективных растительных источников флавоноидов, выращивание растений, изучение состава и содержания вторичных метаболитов, получение комплексов, выделение индивидуальных соединений для анализа активности».
2. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-24-00199, <https://rscf.ru/project/22-24-00199>.

ACKNOWLEDGMENT

1. The study was carried out within the framework of the project part of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the field of scientific activity (project no. FSWM no. MK-2021.0007) "Search for promising plant sources of flavonoids, plant cultivation, study of the composition and content of secondary metabolites, obtaining complexes, isolation of individual compounds for activity analysis".
2. This study was funded by the RSF according to the research project No 22-24-00199, <https://rscf.ru/project/22-24-00199>.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Owen L., Laird K., Shivkumar M. Antiviral plant-derived natural products to combat RNA viruses: Targets throughout the viral life cycle // *Lett Appl Microbiol*. 2022. V. 75. N 3. P. 476–499. DOI: 10.1111/lam.13637
2. Pattnaik G.P., Chakraborty H. Entry Inhibitors: Efficient Means to Block Viral Infection // *J Membr Biol*. 2020. V. 253. N 5. P. 425–444. DOI: 10.1007/s00232-020-00136-z
3. Bai L., Zhao Y., Dong J., Liang S., Guo M., Liu X., Wang X., Huang Z., Sun X., Zhang Z. et al. Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity // *Cell Res*. 2021. V. 31. N 4. P. 395–403. DOI: 10.1038/s41422-021-00473-1
4. Abdoli A., Falahi S., Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports // *Clin Exp Med*. 2021. V. 22. N 3. P. 327–346. DOI: 10.1007/s10238-021-00751-7
5. Seeßle J., Hippchen T., Schnitzler P., Gsenger J., Giese T., Merle U. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings // *PLoS ONE*. 2021. V. 16. N 7:e0254129. DOI: 10.1371/journal.pone.0254129
6. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 // *IUBMB Life*. 2020. V. 72. N 10. P. 2097–2111. DOI: 10.1002/iub.2356
7. 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
8. Zaynab M., Fatima M., Sharif Y., Zafar M.H., Ali H., Khan K.A. Role of primary metabolites in plant defense against pathogens // *Microb Pathog*. 2019. N 137:103728. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103728
9. Aanouz I., Belhassan A., El-Khatibi K., Lakhlifi 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
10. 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
11. Mohamed F.F., Anhan D., Schöföbänker M., Schreiber A., Nica Classen, Hensel A., Hempel G., Scholz W., Kühn J., Hrinčius E.R., Ludwig S. Hypericum perforatum and Its Ingredients Hypericin and Pseudohypericin Demonstrate an Antiviral Activity against SARS-CoV-2 // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. V. 15. N 5:530. DOI: 10.3390/ph15050530
12. Satish C., Rawat D.S. Medicinal plants of the family Caryophyllaceae: a review of ethno-medicinal uses and pharmacological properties // *Integr Med Res*. 2015. V. 4. N 3. P. 123–131. DOI: 10.1016/j.imr.2015.06.004
13. Mamadalieva N.Z., Lafont R., Wink M. Diversity of secondary metabolites in the genus *Silene* L. (Caryophyllaceae) – structures distribution, and biological properties // *Diversity*. 2014. N 6. P. 415–499.
14. Orhan I., Deliorman-Orhan D., Özcelik B. Antiviral activity and cytotoxicity of the lipophilic extracts of various edible plants and their fatty acids // *Food Chem*. 2009. N 115. P. 701–705.
15. Zibareva L.N., Zueva E.P., Razina T.G., Amosova E.N., Krylova S.G., Lopatina K.A., Rybalkina O.Y., Badulina A.A., Safonova E.A., Babushkina M.S., Filonenko E.S., Galiulina A.V. The effect of *Lychnis chalcidonica* L. flavonoids on the development of tumors in mice and the effectiveness of treatment with cyclophosphamide // *AIP Conf. Proc*. 2015. 1688, 030031. DOI: 10.1063/1.4936026
16. Amosova E.N., Zueva E.P., Lopatina K.A., Safonova E.A., Razina T.G., Rubalkina O.Yu., Zibareva L.N. Influence of *Lychnis chalcidonica* L. flavonoids on transplanted tumor development and cytostatic therapy effectiveness in mice // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019. V. 53. N 5. P. 458–461. DOI: 10.1007/s11094-019-02019-7
17. Krylova S.G., Zueva E.P., Zibareva L.N., Amosova E.N., Razina T.G. Antiulcer activity of extracts of ecdysteroid-containing plants of genera *Lychnis* and *Silene* of the Caryophyllaceae family // *Bull Exp Biol Med*. 2014. V. 158. N 2. P. 225–228. DOI: 10.1007/s10517-014-2728-1
18. Nesterova Yu.V., Povet'eva T.N., Zibareva L.N., Suslov N.I., Zueva E.P., Aksinenko S.G., Afanas'eva O.G., Krylova S.G., Amosova E.N., Rybalkina O.Yu., Lopatina K.A. Anti-inflammatory and Analgesic Activities of the Complex of Flavonoids from *Lychnis chalcidonica* L. // *Bull Exp Biol Med*. 2017. V. 163. N 2. P. 222–225. DOI: 10.1007/s10517-017-3771-5
19. Plotnikov M.B., Zibareva L.N., Vasil'ev A.S., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Maslov M.Yu. Antihyperglycaemic, haemorheological and antioxidant activities of *Lychnis chalcidonica* L. extract in a streptozotocin-induced rat model of diabetes mellitus // *J Complement Integr Med*. 2019. V. 17. N 2. P. 20170028. DOI: 10.1515/jcim-2017-0028
20. Shen N., Wang T., Gan Q., Liu S., Wang L., Jin B. Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity // *Food Chem*. 2022. N 383. Article ID: 132531. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132531
21. 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
22. 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
23. 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. N 85:153286. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153286
24. Tarbeeva D.V., Krylova N.V., Iunikhina O.V., Likhatskaya G.N., Kalinovskiy A.I., Grigorchuk V.P., Shchelkanov M.Y., Fedoreyev S.A. Biologically active polyphenolic compounds from *Lespedeza bicolor* // *Fitoterapia*. 2022. N 157:105121. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.105121
25. Zhang H., Li Z., Li C., Chen R., Liu T., Jiang Y. Antiviral Effect of Polyphenolic Substances in *Geranium wilfordii* Maxim against HSV-2 Infection Using *in vitro* and *in silico* Approaches Evid Based Complement // *Alternat Med*. 2022. N 2022:7953728. DOI: 10.1155/2022/7953728
26. Saadh M.J., Jaber S.A., Alaraj M., Alafnan A. Apigenin inhibits infectious bronchitis virus replication in ovo // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022. V. 26. N 15. P. 5367–5371. DOI: 10.26355/eurrev_202208_29403
27. Wang S.-C., Chou I.-W., Hung M.-C. Natural tannins as anti-SARS-CoV-2 compounds // *Int J Biol Sci*. 2022. V. 18. N 12:4669–4676. DOI: 10.7150/ijbs.74676
28. 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

29. 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 183:114302. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114302
30. Yi Y., Zhang M., Xue H., Yu R., Bao Y.-O., Kuang Y., Chai Y., Ma W., Wang J., Shi X. et al. Schaftoside inhibits 3CL^{pro} and PL^{pro} of SARS-CoV-2 virus and regulates immune response and inflammation of host cells for the treatment of COVID-19 // *Acta Pharm Sin B.* 2022. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.07.017
31. Arif Y., Singh P., Bajguz A., Hayat S. Phytoecdysteroids: Distribution, Structural Diversity, Biosynthesis, Activity, and Crosstalk with Phytohormones // *Int J Mol Sci.* 2022. V. 23. N 15. P. 8664. DOI: 10.3390/ijms23158664
32. Dinan L., Dih W., Veillet S., Lafont R. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases // *Biomedicines.* 2021. V. 9. N 5. P. 492. DOI: 10.3390/biomedicines9050492
33. Dih W., Chabane M., Tourette C., Azbekyan A., Morelot-Panzini C., Hajjar L.A., Lins M., Nair G.B., Whitehouse T., Mariani J., Latil M., Camelo S., Lafont R., Dilda P.J., Veillet S., Agus S. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* 2021. V. 22. N 1. P. 42. DOI: 10.1186/s13063-020-04998-5
34. Hussain A. A phylogenetic perspective of antiviral species of the genus *Artemisia* (Asteraceae – Anthemideae): A proposal of anti SARS-CoV-2 (COVID-19) candidate taxa // *J Herb Med.* 2022. N 36:100601. DOI: 10.1016/j.hermed.2022.100601
35. Казачинская Е.И., Романова В.Д., Иванова А.В., Чепурнов А.А., Кононова Ю.В., Шауло Д.Н., Романюк В.В., Шестопалов А.М. Ингибирующая активность сухих этанольных экстрактов *Artemisia* spp. на репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* // Юг России: экология, развитие. 2022. Т. 17. N 4. С. 111–129. DOI: 10.18470/1992-1098-2-22-4-111-129
36. Зибарева Л.Н., Еремина В.И. Способ увеличения степени извлечения экдистероидов из растительных объектов // Пат. РФ № 2472519С1; опубл. 20.01.2013 в Бюл. N 2.
37. Zibareva L., Athipornchai A., Wonganan O., Suksamrarn A. Application of ultrasound to extraction of biologically active substances of some *Serratula* species // *International Journal of Food and Biosystems Engineering.* 2017. V. 5. N 1. P. 31–37. URL: <http://fabe.gr/en/journal/journal> (дата обращения: 12.12.2022)
38. Zibareva L., Yeriomina V.I., Munkhjargal N., Girault J.-P., Dinan L., Lafont R. The Phytoecdysteroid Profiles of 7 Species of *Silene* (Caryophyllaceae) // *Archives of insect biochemistry and physiology.* 2009. V. 72. N 4. P. 234–248. DOI: 10.1002/arch.20331
39. Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С., Черняк Е.И., Морозов С.В., Котельников О.А. Флавоноиды некоторых видов растений рода *Silene* // *Химия растительного сырья.* 2022. N 3. С. 109–118. DOI: 10.14258/jcprm.20220310592
40. Теплякова Т.В., Пьянков О.В., Скарнович М.О., Бормотов Н.И., Потешкина А.Л., Овчинникова А.С., Косонова 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 2741714С1; опубл. 28.01.2021 в Бюл. N 4.
41. Казачинская Е.И., Чепурнов А.А., Кононова Ю.В., Шелемба А.А., Романюк В.В., Ромедов 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
42. 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 ID: 1216. DOI: 10.3390/ph14121216
43. 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
44. Kazachinskaja E.I., Chepurnov 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. V. 10. N 11. P. 1421. DOI:10.3390/pathogens10111421
45. 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
46. 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. V. 7. Article ID: 283. DOI: 10.3390/jcm7090283
47. Фисенко В.П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Минздрава РФ, ЗАО «ИИА «Ремедиум», Москва. 2000. 398 с.
48. Зибарева Л.Н., Еремина В.И., Иванова Н.А. Новые экдистероидоносные виды рода *Silene* L. и динамика содержания в них экдистерона // *Раст. ресурсы.* 1997. Т. 33. Вып. 3. С. 73–76.
49. Mamadaliyeva N., Zibareva L., Evrard-Todeschi N., Girault J.-P., Maria A., Ramazonov N.Sh., Saatov Z., Lafont R. New minor ecdysteroids from *Silene viridiflora* // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2004. V. 69. P. 1675–1680.
50. Zibareva L.N., Seliverstova A.A., Suksamrarn A., Morozov S.V., Chernjak E.I. Phytoecdysteroids from the Aerial Part of *Silene colpophylla* // *Chemistry of Natural Compounds.* 2014. V. 50. N 3. P. 571–572. DOI: 10.1007/s10600-014-1021-x
51. Филоненко Е.С., Зибарева Л.Н. Экдистероиды и флавоноиды *Silene graefferi* // *Химия растительного сырья.* 2021. N1. С. 175–182. DOI: 10.14258/jcprm.2021018294
52. Zibareva L. Distribution and levels of phytoecdysteroids in plants of genus *Silene* during development // *Archives of insect biochemistry and physiology.* 2000. V. 43. P. 1–8.
53. Зибарева Л.Н., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Зуева Е.П., Рыбалкина О.Ю., Плотноков М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С., Анищенко А.М., Суслов Н.И., Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Афанасьева О.Г., Эрст А.А., Разина Т.Г., Сафонова Е.А., Киселева Е.А. Растения родов *Silene* L. и *Lychnis* L. (Caryophyllaceae): состав химических компонентов и биологическая активность. Томск: Издательство Томского государственного университета, 2021. 496 с.
54. Mamadaliyeva N., Zibareva L., Saatov Z. Phytoecdysteroids of *Silene linicola* // *Chemistry of Natural Compounds.* 2002. V. 38. P. 268–271.
55. Зибарева Л.Н., Балтаев У.А., Ревина Т.А., Абубакиров Н.К. Фитозэкдистероиды растений рода *Лихнис* // *Химия природ. соедин.* 1991. N 4. С. 584–585.
56. Зибарева Л.Н., Саатов З., Абубакиров Н.К. Стахистерон D, витекостерон E и α-экдизон из *Lychnis chalcidonica* // *Химия природ. соедин.* 1991. N 4. С. 585–586.
57. Wang H., Zhang Y., Huang B., Huang B., Deng W., Quan Y., Wang W., Xu W., Zhao Y., Li N., Zhang J. et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2 // *Cell.* 2020. V. 182. N 3. 713–721.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.008
58. Popovici V., Bucur L., Gird C.E., Rambur D., Calcan S.I., Cuculea E.I., Costache T., Ungureanu-Luga M., Oroian M., Mironeasa

- S., Schröder V., Ozon E.-A., Lupuliasa D., Caraiane A., Badea V. Antioxidant, Cytotoxic, and Rheological Properties of Canola Oil Extract of *Usnea barbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg from Călimani Mountains, Romania // *Plants* (Basel). 2022. V. 11. N 7:854. DOI: 10.3390/plants11070854
59. 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. P. 298. DOI: 10.1186/s12906-019-2695-1
60. Galvao J., Davis B., Tilley M., Normando E., Duchon M.R., Cordeiro M.F. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO // *FASEB J*. 2014. V. 28. N 3. P. 1317–1330. DOI: 10.1096/fj.13-235440
61. Gironi B., Oliva R., Petraccone L., Paolantoni M., Morresi A., Vecchio P.D., Sassi P. Solvation properties of raft-like model membranes // *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2019. V. 1861. N 11:183052. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.183052
62. Kanjanasirirat P., Suksatu A., Manopwisedjaroen S., Munyoo B., Tuchinda P., Jearawuttanakul K., Seemakhan S., Charoensutthivarakul S., Wongtrakongate P., Rangkasenee N. et al. High-content screening of Thai medicinal plants reveals *Boesenbergia rotunda* extract and its component Panduratin A as anti-SARS-CoV-2 agents // *Sci Rep*. 2020. V. 10. N 1:19963. DOI: 10.1038/s41598-020-77003-3
63. Xie P., Fang Y., Shen Z., Shao Y., Ma Q., Yang Z., Zhao J., Li H., Li R., Dong S., Wen W., Xia X. Broad antiviral and anti-inflammatory activity of Qingwenjiere mixture against SARS-CoV-2 and other human coronavirus infections // *Phytomedicine*. 2021. N 93:153808. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153808
64. Zannella C., Giugliano R., Chianese A., Buonocore C., Vitale G.A., Sanna G., Sarno F., Manzin A., Nebbioso A., Termolino P., Altucci L., Massimiliano G., de Pascale D., Franci G. Antiviral Activity of *Vitis vinifera* Leaf Extract against SARS-CoV-2 and HSV-1 // *Viruses*. 2021. V. 13. N 7. P. 1263. DOI: 10.3390/v13071263
65. Nie C., Trimpert J., Moon S., Haag R., Gilmore K., Kaufer B.B., Seeberger P.H. In vitro efficacy of Artemisia extracts against SARS-CoV-2 // *Virol J*. 2021. V. 18. N 1. P. 182. DOI: 10.1186/s12985-021-01651-8
66. Chuang S.-T., Buchwald P. Broad-Spectrum Small-Molecule Inhibitors of the SARS-CoV-2 Spike-ACE2 Protein-Protein Interaction from a Chemical Space of Privileged Protein Binders // *Pharmaceuticals* (Basel). 2022. V. 15. N 9. P. 1084. DOI: 10.3390/ph15091084
67. Artese A., Svicher V., Costa G., Salpini R., Maio V.C.D., Alkhatib M., Ambrosio F.A., Santoro M.M., Assaraf Y.G., Alcaro S., Ceccherini-Silberstein F. Current status of antivirals and druggable targets of SARS CoV-2 and other human pathogenic coronaviruses // *Drug Resist Updat*. 2020. N 53:100721. DOI: 10.1016/j.drug.2020.100721
68. Liu X.-H., Cheng T., Liu B.-Y., Chi J., Shu T., Wang T. Structures of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and applications for novel drug development // *Front Pharmacol*. 2022. N 13:955648. DOI: 10.3389/fphar.2022.955648
69. Cao J., Liu Y., Zhou M., Dong S., Hou Y., Jia X., Lan X., Zhang Y., Guo J., Xiao G., Wang W. Screening of Botanical Drugs against SARS-CoV-2 Entry Reveals Novel Therapeutic Agents to Treat COVID-19 // *Viruses*. 2022. V. 14. N 2. P. 353. DOI: 10.3390/v14020353
70. Kicker E., Tittel G., Schaller T., Pferschy-Wenzig E.-M., Zatloukal K., Bauer R. SARS-CoV-2 neutralizing activity of polyphenols in a special green tea extract preparation // *Phytomedicine*. 2022. N 98:153970. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.153970
71. Sahoo M.R., Umashankar M.S., Varier R.R. The research updated and prospects of herbal hard-boiled lozenges: a classical platform with promising drug delivery potential // *Int J App Pharm*. 2021. V. 13. N 2. P. 1–13. URL: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijap/article/view/40165> (дата обращения: 30.11.2022)
- ## REFERENCES
- Owen L., Laird K., Shivkumar M. Antiviral plant-derived natural products to combat RNA viruses: Targets throughout the viral life cycle. *Lett Appl Microbiol.*, 2022, vol. 75, no. 3, pp. 476–499. DOI: 10.1111/lam.13637
 - Pattnaik G.P., Chakraborty H. Entry Inhibitors: Efficient Means to Block Viral Infection. *J Membr Biol.*, 2020, vol. 253, no. 5, pp. 425–444. DOI: 10.1007/s00232-020-00136-z
 - Bai L., Zhao Y., Dong J., Liang S., Guo M., Liu X., Wang X., Huang Z., Sun X., Zhang Z. et al. Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. *Cell Res.*, 2021, vol. 31, no. 4, pp. 395–403. DOI: 10.1038/s41422-021-00473-1
 - Abdoli A., Falahi S., Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med.*, 2021, vol. 22, no. 3, pp. 327–346. DOI: 10.1007/s10238-021-00751-7
 - Seeßle J., Hippchen T., Schnitzler P., Gsenger J., Giese T., Merle U. High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings. *PLoS ONE*, 2021, vol. 16, no. 7:e0254129. DOI: 10.1371/journal.pone.0254129
 - Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*, 2020, vol. 72, no. 10, pp. 2097–2111. DOI: 10.1002/iub.2356
 - 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
 - Zaynab M., Fatima M., Sharif Y., Zafar M.H., Ali H., Khan K.A. Role of primary metabolites in plant defense against pathogens. *Microb Pathog.*, 2019, no. 137:103728. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103728
 - Aanouz I., Belhassan A., El-Khatibi K., Lakhlifi 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
 - 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
 - Mohamed F.F., Anhlán D., Schöföbänker M., Schreiber A., Nica Classen 3, Hensel A., Hempel G., Scholz W., Kühn J., Hrinčius E.R., Ludwig S. Hypericum perforatum and Its Ingredients Hypericin and Pseudohypericin Demonstrate an Antiviral Activity against SARS-CoV-2. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, vol. 15, no. 5:530. DOI: 10.3390/ph15050530
 - Satish C., Rawat D.S. Medicinal plants of the family Caryophyllaceae: a review of ethno-medicinal uses and pharmacological properties. *Integr Med Res.*, 2015, vol. 4, no. 3, pp. 123–131. DOI: 10.1016/j.imr.2015.06.004
 - Mamadaliyeva N.Z., Lafont R., Wink M. Diversity of secondary metabolites in the genus *Silene* L. (Caryophyllaceae) – structures distribution, and biological properties. *Diversity*, 2014, no. 6, pp. 415–499.
 - Orhan I., Deliorman-Orhan D., Özcelik B. Antiviral activity and cytotoxicity of the lipophilic extracts of various edible plants and their fatty acids. *Food Chem.*, 2009, no. 115, pp. 701–705.
 - Zibareva L.N., Zueva E.P., Razina T.G., Amosova E.N., Krylova S.G., Lopatina K.A., Rybalkina O.Y., Badulina A.A., Safonova E.A., Babushkina M.S., Filonenko E.S., Galiulina A.V. The effect of *Lychnis chalcidonica* L. flavonoids on the development of tumors in mice and the effectiveness of treatment with cyclophosphamide. *AIP Conf. Proc.* 2015, vol. 1688, 030031. DOI: 10.1063/1.4936026

16. Amosova E.N., Zueva E.P., Lopatina K.A., Safonova E.A., Razina T.G., Rubalkina O.Yu., Zibareva L.N. Influence of *Lychnis chalcidonica* L. flavonoids on transplanted tumor development and cytostatic therapy effectiveness in mice. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2019, vol. 53, no. 5, pp. 458–461. DOI: 10.1007/s11094-019-02019-7
17. Krylova S.G., Zueva E.P., Zibareva L.N., Amosova E.N., Razina T.G. Antiulcer activity of extracts of ecdysteroid-containing plants of genera *Lychnis* and *Silene* of the Caryophyllaceae family. *Bull Exp Biol Med.*, 2014, vol. 158, no. 2, pp. 225–228. DOI: 10.1007/s10517-014-2728-1
18. Nesterova Yu.V., Povet'eva T.N., Zibareva L.N., Suslov N.I., Zueva E.P., Aksinenko S.G., Afanas'eva O.G., Krylova S.G., Amosova E.N., Rybalkina O.Yu., Lopatina K.A. Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of the Complex of Flavonoids from *Lychnis chalcidonica* L. *Bull Exp Biol Med.*, 2017, vol. 163, no. 2, pp. 222–225. DOI: 10.1007/s10517-017-3771-5
19. Plotnikov M.B., Zibareva L.N., Vasil'ev A.S., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Maslov M.Yu. Antihyperglycaemic, haemorheological and antioxidant activities of *Lychnis chalcidonica* L. extract in a streptozotocin-induced rat model of diabetes mellitus. *J Complement Integr Med.*, 2019, vol. 17, no. 2, pp. 20170028. DOI: 10.1515/jcim-2017-0028
20. Shen N., Wang T., Gan Q., Liu S., Wang L., Jin B. Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chem.*, 2022, no. 383, article id: 132531. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132531
21. 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
22. 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
23. 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, no. 85, article id: 153286. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153286
24. Tarbeeva D.V., Krylova N.V., Lunikhina O.V., Likhatskaya G.N., Kalinovskiy A.I., Grigorchuk V.P., Shchelkanov M.Y., Fedoreyev S.A. Biologically active polyphenolic compounds from *Lespedeza bicolor*. *Fitoterapia*, 2022, no. 157, article id: 105121. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.105121
25. Zhang H., Li Z., Li C., Chen R., Liu T., Jiang Y. Antiviral Effect of Polyphenolic Substances in *Geranium wilfordii* Maxim against HSV-2 Infection Using *in vitro* and *in silico* Approaches Evid Based Complement. *Alternat Med.*, 2022, no. 2022, article id: 7953728. DOI: 10.1155/2022/7953728
26. Saadh M.J., Jaber S.A., Alaraj M., Alafnan A. Apigenin inhibits infectious bronchitis virus replication *in ovo*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2022, vol. 26, no. 15, pp. 5367–5371. DOI: 10.26355/eurrev_202208_29403
27. Wang S.-C., Chou I.-W., Hung M.-C. Natural tannins as anti-SARS-CoV-2 compounds. *Int J Biol Sci.*, 2022, vol. 18, no. 12, article id: 4669–4676. DOI: 10.1159/ijbs.74676
28. Liu H., Ye F., Sun Q., Liang H., Li C., Li S., Lu R., Huang B., Tan W., Lai L. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalein 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
29. 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 baicalein for the treatment of COVID-19 *in vivo* and *in vitro*. *Biochem Pharmacol.*, 2021, no. 183, article id: 114302. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114302
30. Yi Y., Zhang M., Xue H., Yu R., Bao Y.-O., Kuang Y., Chai Y., Ma W., Wang J., Shi X. et al. Schaftoside inhibits 3CL^{pro} and PL^{pro} of SARS-CoV-2 virus and regulates immune response and inflammation of host cells for the treatment of COVID-19. *Acta Pharm Sin B.*, 2022, vol. 12, no. 11, pp. 4154–4164. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.07.017
31. Arif Y., Singh P., Bajguz A., Hayat S. Phytoecdysteroids: Distribution, Structural Diversity, Biosynthesis, Activity, and Crosstalk with Phytohormones. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23, no. 15, pp. 8664. DOI: 10.3390/ijms23158664
32. Dinan L., Dioh W., Veillet S., Lafont R. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 5, pp. 492. DOI: 10.3390/biomedicines9050492
33. Dioh W., Chabane M., Tourette C., Azbekyan A., Morelot-Panzini C., Hajjar L.A., Lins M., Nair G.B., Whitehouse T., Mariani J., Latil M., Camelo S., Lafont R., Dilda P.J., Veillet S., Agus S. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2021, vol. 22, no. 1, pp. 42. DOI: 10.1186/s13063-020-04998-5
34. Hussain A. A phylogenetic perspective of antiviral species of the genus *Artemisia* (Asteraceae – Anthemideae): A proposal of anti SARS-CoV-2 (COVID-19) candidate taxa. *J Herb Med.*, 2022, no. 36, article id: 100601. DOI: 10.1016/j.hermed.2022.100601
35. Kazachinskaia E.I., Romanova V.D., Ivanova A.V., Chepurinov A.A., Kononova Y.V., Shauro D.N., Romanyuk V.V., Shestopalov A.M. Inhibitory activity of dry ethanol extracts of *Artemisia* spp. on SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *South of Russia: ecology, development*, 2022, vol. 17, no. 4, pp. 111–129. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2-22-4-111-129
36. Zibareva L.N., Yeriomina V.I. *Sposob uvelicheniya stepeni izvlecheniya ekdisteroidov iz rastitel'nykh ob"ektov* [A method for increasing the degree of extraction of ecdysteroids from plant objects]. Patent of the Russian Federation no. 2472519C1 published in Bulletin of Inventions no. 2. 20.01.2013. (In Russian)
37. Zibareva L., Athipornchai A., Wonganan O., Suksamrarn A. Application of ultrasound to extraction of biologically active substances of some *Serratula* species. *International Journal of Food and Biosystems Engineering*. 2017, vol. 5, no. 1, pp. 31–37. Available at: <http://fabe.gr/en/journal/journal> (accessed 12.12.2022)
38. Zibareva L., Yeriomina V.I., Munkhjargal N., Girault J.-P., Dinan L., Lafont R. The Phytoecdysteroid Profiles of 7 Species of *Silene* (Caryophyllaceae). *Archives of insect biochemistry and physiology*, 2009, vol. 72, no. 4, pp. 234–248. DOI: 10.1002/arch.20331
39. Zibareva L.N., Filonenko E.S., Chernyak E.I., Morozov S.V., Kotelnikov O.A. Flavonoids of some plant species of the genus *Silene*. *Chemistry of plant raw materials*, 2022, no. 3, pp. 109–118. (In Russian) DOI: 10.14258/jcprm.20220310592
40. Teplyakova T.V., Pyankov O.V., Skarnovich M.O., Bormotov N.I., Poteshkina A.L., Ovchinnikova A.S., Kosogova T.A., Magerramova A.V., Markovich N.A., Filipova 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)
41. Kazachinskaia E.I., Chepurinov 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. DOI: 10.18470/1992-1098-2022-2-76-90 (In Russian)
42. 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 id: 1216. DOI: 10.3390/ph14121216

43. 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
44. Kazachinskaya 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, pp. 1421. DOI: 10.3390/pathogens10111421
45. 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
46. 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, vol. 7, article id: 283. DOI: 10.3390/jcm7090283
47. Fisenko V.P. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. In accordance with the order. Ministry of Health of the Russian Federation, Closed Joint Stock Company «Remedium», Moscow, 2000, 398 p. (In Russian)
48. Zibareva L.N., Yeriomina V.I., Ivanova N.A. New ecdysteroid species of the genus *Silene* L. and the dynamics of the content of ecdysterone in them. *Rast. Resources*, 1997, vol. 33, no. 3, pp. 73–76. (In Russian)
49. Mamadalieva N., Zibareva L., Evrard-Todeschi N., Girault J.-P., Maria A., Ramazonov N.Sh., Saatov Z., Lafont R. New minor ecdysteroids from *Silene viridiflora*. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2004, vol. 69, pp. 1675–1680.
50. Zibareva L.N., Seliverstova A.A., Suksamrarn A., Morozov S.V., Chernjak E.I. Phytoecdysteroids from the Aerial Part of *Silene colpophylla*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2014, vol. 50, no. 3, pp. 571–572. DOI: 10.1007/s10600-014-1021-x
51. Filonenko E.S., Zibareva L.N. Ecdysteroids and flavonoids *Silene graefferi*. *Chemistry of plant raw materials*, 2021, no. 1, pp. 175–182. (In Russian) DOI: 10.14258/jcpm.2021018294
52. Zibareva L. Distribution and levels of phytoecdysteroids in plants of genus *Silene* during development. *Archives of insect biochemistry and physiology*, 2000, vol. 43, pp. 1–8.
53. Zibareva L.N., Amosova E.N., Krylova S.G., Zueva E.P., Rybalkina O.Y., Plotnikov M.B., Aliyev O.I., Vasiliev A.S., Anishchenko A.M., Suslov N.I., Nesterova Yu.V., Povetyeva T.N., Afanasyeva O.G., Erst A.A., Razina T.G., Safonova E.A., Kiseleva E.A. *Rasteniya rodov Silene L. i Lychnis L. (Caryophyllaceae): sostav khimicheskikh komponentov i biologicheskaya aktivnost'* [Plants of the genera *Silene* L. and *Lychnis* L. (Caryophyllaceae): composition of chemical components and biological activity]. Tomsk, Tomsk State University Publ., 2021, 496 p. (In Russian)
54. Mamadalieva N., Zibareva L., Saatov Z. Phytoecdysteroids of *Silene linicola*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, vol. 38, pp. 268–271.
55. Zibareva L.N., Baltaev U.A., Revina T.A., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Lychnis*. *Chemistry of natural compounds*. 1991, no. 4, pp. 584–585. (In Russian)
56. Zibareva L.N., Saatov Z., Abubakirov N.K. Stachisterone D, viticosterone E and α -ecdysone from *Lychnis chalconica*. *Chemistry of natural compounds*. 1991, no. 4, pp. 585–586. (In Russian)
57. Wang H., Zhang Y., Huang B., Huang B., Deng W., Quan Y., Wang W., Xu W., Zhao Y., Li N., Zhang J. et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIP-CoV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 2020, vol. 182, no. 3, pp. 713–721.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.008
58. Popovici V., Bucur L., Gird C.E., Rambu D., Calcan S.I., Cuculea E.I., Costache T., Ungureanu-Iuga M., Oroian M., Mironeasa S., Schröder V., Ozon E.-A., Lupuliasa D., Caraiane A., Badea V. Antioxidant, Cytotoxic, and Rheological Properties of Canola Oil Extract of *Usnea barbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg from Călimani Mountains, Romania. *Plants (Basel)*, 2022, vol. 11, no. 7, article id: 854. DOI: 10.3390/plants11070854
59. 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, pp. 298. DOI: 10.1186/s12906-019-2695-1
60. Galvao J., Davis B., Tilley M., Normando E., Duchon M.R., Cordeiro M.F. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. *FASEB J.*, 2014, vol. 28, no. 3, pp. 1317–1330. DOI: 10.1096/fj.13-235440
61. Gironi B., Oliva R., Petraccone L., Paolantoni M., Morresi A., Vecchio P.D., Sassi P. Solvation properties of raft-like model membranes. *Biochim Biophys Acta Biomembr.*, 2019, vol. 1861, no. 11, article id: 183052. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.183052
62. Kanjanasirirat P., Suksatu A., Manopwisedjaroen S., Munyoo B., Tuchinda P., Jearawuttanakul K., Seemakhan S., Charoensutthivarakul S., Wongtrakongate P., Rangkasene N. et al. High-content screening of Thai medicinal plants reveals *Boesenbergia rotunda* extract and its component Panduratin A as anti-SARS-CoV-2 agents. *Sci Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, article id: 19963. DOI: 10.1038/s41598-020-77003-3
63. Xie P., Fang Y., Shen Z., Shao Y., Ma Q., Yang Z., Zhao J., Li H., Li R., Dong S., Wen W., Xia X. Broad antiviral and anti-inflammatory activity of Qingwenjiere mixture against SARS-CoV-2 and other human coronavirus infections. *Phytomedicine*, 2021, no. 93, article id: 153808. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153808
64. Zannella C., Giugliano R., Chianese A., Buonocore C., Vitale G.A., Sanna G., Sarno F., Manzin A., Nebbioso A., Termolino P., Altucci L., Massimiliano G., de Pascale D., Franci G. Antiviral Activity of *Vitis vinifera* Leaf Extract against SARS-CoV-2 and HSV-1. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 7, pp. 1263. DOI: 10.3390/v13071263
65. Nie C., Trimpert J., Moon S., Haag R., Gilmore K., Kaufer B.B., Seeberger P.H. In vitro efficacy of Artemisia extracts against SARS-CoV-2. *Virol J.*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 182. DOI: 10.1186/s12985-021-01651-8
66. Chuang S.-T., Buchwald P. Broad-Spectrum Small-Molecule Inhibitors of the SARS-CoV-2 Spike-ACE2 Protein-Protein Interaction from a Chemical Space of Privileged Protein Binders. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, vol. 15, no. 9, pp. 1084. DOI: 10.3390/ph15091084
67. Artese A., Svicher V., Costa G., Salpini R., Maio V.C.D., Alkhatib M., Ambrosio F.A., Santoro M.M., Assaraf Y.G., Alcaro S., Ceccherini-Silberstein F. Current status of antivirals and druggable targets of SARS-CoV-2 and other human pathogenic coronaviruses. *Drug Resist Updat.*, 2020, no. 53, article id: 100721. DOI: 10.1016/j.drug.2020.100721
68. Liu X.-H., Cheng T., Liu B.-Y., Chi J., Shu T., Wang T. Structures of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and applications for novel drug development. *Front Pharmacol.*, 2022, no. 13, article id: 955648. DOI: 10.3389/fphar.2022.955648
69. Cao J., Liu Y., Zhou M., Dong S., Hou Y., Jia X., Lan X., Zhang Y., Guo J., Xiao G., Wang W. Screening of Botanical Drugs against SARS-CoV-2 Entry Reveals Novel Therapeutic Agents to Treat COVID-19. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 2, pp. 353. DOI: 10.3390/v14020353
70. Kicker E., Tittel G., Schaller T., Pferschy-Wenzig E.-M., Zatloukal K., Bauer R. SARS-CoV-2 neutralizing activity of polyphenols in a special green tea extract preparation. *Phytomedicine*, 2022, no. 98, article id: 153970. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.153970
71. Sahoo M.R., Umashankar M.S., Varier R.R. The research updated and prospects of herbal hard-boiled lozenges: a classical platform with promising drug delivery potential. *Int J App Pharm.*, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 1–13. Available at: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijap/article/view/40165> (accessed 30.11.2022)

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Елена И. Казачинская провела эксперименты по исследованию ингибирующей активности, обработала результаты, оформила литературный обзор. Лариса Н. Зибарева внесла идею исследования, оформила литературный обзор, приготовила препараты *Silene* spp. Елена С. Филоненко приготовила препараты *Silene* spp., провела анализ БАВ высокоэффективной жидкостной хроматографией. Алла В. Иванова приготовила образцы сравнения, провела тестирование цитотоксичности растительных препаратов. Маликат М. Гаджиева и Казбек К. Бекшонов анализировали литературные данные и готовили рукопись до подачи в редакцию. Александр А. Чепурнов наработал SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020. Юлия В. Кононова культивировала клетки Vero, провела титрование вируса и подготовку аликвот с определенным инфекционным титром. Александр М. Шестопалов руководил организационной и материальной частью лабораторного 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. Kazachinskaia conducted experiments to study inhibitory activity and processed the results and also designed a literary review. Larisa N. Zibareva introduced the idea of research, issued a literary review, prepared preparations of *Silene* spp. Elena S. Filonenko prepared preparations of *Silene* spp., analyzed BAS with high-performance liquid chromatography. Alla V. Ivanova prepared comparison samples and tested the cytotoxicity of herbal preparations. Malikat M. Gadzhieva and Kazbek K. Bekshokov analyzed the literature data and prepared the manuscript for submission to the Editor. Alexander A. Chepurnov cultivated of SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020. Yulia V. Kononova cultured Vero cells, titrated the virus and prepared aliquots with a certain infectious titer. Alexander M. Shestopalov led the organizational and material part of the laboratory research. 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. Kazachinskaia <https://orcid.org/0000-0002-1856-6147>

Лариса Н. Зибарева / Larisa N. Zibareva <https://orcid.org/0000-0002-4417-8340>

Елена С. Филоненко / Elena S. Filonenko <https://orcid.org/0000-0002-4287-8327>

Алла В. Иванова / Alla V. Ivanova <https://orcid.org/0000-0001-9102-6756>

Маликат М. Гаджиева / Malikat M. Gadzhieva <https://orcid.org/0009-0004-1940-3253>

Казбек К. Бекшонов / Kazbek K. Bekshokov <https://orcid.org/0000-0003-0147-1341>

Юлия В. Кононова / Yulia V. Kononova <https://orcid.org/0000-0002-3677-3668>

Александр А. Чепурнов / Alexander A. Chepurnov <https://orcid.org/0000-0002-5966-8633>

Александр М. Шестопалов / Alexander M. Shestopalov <https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>