

MPHTI: 34.25.37; 34.25.19; 34.25.39

В.Э.БЕРЕЗИН¹, А.П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ¹, П.Г. АЛЕКСЮК¹,
М.С. АЛЕКСЮК¹, А. АЗИЗАН², И.А. ЗАЙЦЕВА¹, Е.С. ОМИРТАЕВА^{1*}

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Университет Туро, Невада, США

*e-mail: omirel@mail.ru

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БОРЬБЫ С ГРИППОМ И COVID-19

doi: 10.53729/MV-AS.2023.03.02

Аннотация

Грипп и COVID-19 входят в число наиболее распространенных инфекционных заболеваний, наносящих большой вред здоровью человека и значительный ущерб экономике. Ассортимент лекарственных препаратов для борьбы с гриппом и COVID-19 в настоящее время весьма ограничен, а их эффективность зачастую недостаточна, что значительно снижает возможности антивирусной терапии. Недостаток специфических противовирусных препаратов, способных подавлять развитие вирусной инфекции, не только осложняет лечение заболевших, но и уменьшает шансы на выживание у пациентов с тяжелой формой заболевания и в целом снижает эффективность борьбы с этими массовыми респираторными вирусными инфекциями. Поэтому разработка новых противовирусных препаратов, эффективных в отношении гриппа и COVID-19, является весьма актуальной проблемой, имеющей большое научное, медицинское и социально-экономическое значение. В обзоре приводятся научные данные по разработке противовирусных препаратов на основе биологически активных соединений растительного происхождения для создания эффективных лекарственных средств терапии и профилактики гриппа и COVID-19. Описаны основные стадии вирусного цикла, как мишени для противовирусной терапии. Показано, что прерывание вирусной инфекции с использованием растительных соединений возможно на разных стадиях репродукции вируса. Рассмотрены различные классы биологически активных соединений растений в качестве потенциального источника для создания антивирусных препаратов.

Ключевые слова: вирусы гриппа, коронавирусы, растительные экстракты.

В настоящее время известно более двухсот вирусов, принадлежащих к 25 различным семействам, которые вызывают серьезные инфекции у человека и могут служить источником возникновения крупномасштабных эпидемий и пандемий [1, 2]. Наибольшую опасность из них представляют респираторные вирусы, передающиеся через воздушную среду, вследствие массовости инфицирования и сложностью контроля за их распространением. К последним относятся вирусы гриппа и недавно появившийся коронавирус Sars-Cov2, вызвавший пандемию COVID-19 [3-7].

Эффективность борьбы с вирусными инфекциями определяется комплексом факторов, важнейшими из которых являются ранняя диагностика возбудителя, наличие надежных средств вакцинопрофилактики, обеспеченность эффективными лекарственными противовирусными препаратами, возможность быстрой организации карантинных мероприятий в случае появления опасных и быстро распространяющихся вирусов. Насколько важно использование комплекса перечисленных подходов для подавления вирусных инфекций показывает опыт борьбы с эпидемиями гриппа и COVID-19.

На первом, пред-эпидемическом этапе, наибольшее значение имеют карантинные мероприятия в сочетании с применением современных методов диагностики возбудителя, основанных на молекулярном анализе [8, 9]. Такие методы (ПЦР, РТ-ПЦР, секвенирование) позволяют быстро и надежно идентифицировать вирус, что в свою очередь дает возможность оперативно подобрать соответствующий вакцинный препарат, а в случае его

отсутствия, приступить к разработке нового. Вакцинопрофилактика является первым эшелонем борьбы с распространением вирусных инфекций, особенно имеющих массовый характер. Выработка индивидуального иммунного барьера и создание достаточной иммунной прослойки у населения (популяционный иммунитет) позволяет остановить, или по крайней мере ограничить распространение вирусной инфекции [10-13].

Вместе с тем, во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные противовирусные препараты, обладающие непосредственным блокирующим воздействием на вирусы. В результате нарушения тех или иных механизмов развития вирусной инфекции такие препараты способны полностью подавить вирус, как причину возникновения заболевания, или ослабить его действие [14-16]. Противовирусные препараты становятся основным средством защиты организма, в том случае, если инфицирование все же произошло. К числу требований, предъявляемых к данным лекарственным средствам, являются: эффективное подавление вирусной инфекции, широкий спектр противовирусной активности, низкая токсичность, хорошая способность к проникновению в зараженные ткани и клетки, отсутствие отрицательного воздействия на иммунитет, доступность препарата.

Наличие эффективных диагностических, вакцинных и лекарственных противовирусных препаратов для борьбы с опасными и быстро распространяющимися вирусными инфекциями является жизненно важной необходимостью. Этот вопрос напрямую связан с проблемой обеспечения биобезопасности страны. Ведь в случае возникновения крупномасштабных эпидемий и пандемий возможность снабжения санитарно-эпидемиологической службы и населения необходимыми диагностическими, вакцинными и лекарственными препаратами может оказаться под вопросом. Как показывает опыт, при возникновении пандемии гриппа, или, как в последнем случае, пандемии COVID-19, даже многие промышленно развитые страны, обладающие собственным фармацевтическим производством, были не в состоянии полностью удовлетворить потребности своей страны в вакцинных и лечебных препаратах, поскольку массовость заражения требует использования экстраординарных количеств лекарственных средств. Те же страны, которые не располагают собственной фармацевтической промышленностью, обречены на полную зависимость от других промышленно-развитых стран и не могут оперативно оказать необходимую медицинскую помощь населению.

Грипп и COVID-19 являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний современности, наносящих не только значительный вред здоровью человека, но и вызывающих чрезвычайно большой экономический ущерб. Также очень велико социальное значение этих инфекций. Даже обычный сезонный вирус гриппа и связанные с ним осложнения служат причиной смерти более 200 тысяч человек в год [17]. В случае же возникновения высокопатогенных пандемических штаммов гриппа, число погибших может исчисляться миллионами и десятками миллионов. Так, печально известный «испанский» грипп H1N1, свирепствовавший в начале 20 века, унес жизни более 50 миллионов человек, а «гонконгский» грипп H3N2, пандемия которого наблюдалась в конце 70-х годов, явился причиной гибели более 5 миллионов человек [18,19]. В современный период наибольшую угрозу представляют новые пандемические варианты вируса гриппа, которые могут возникнуть в результате рекомбинации генов вирусов гриппа человека, животных и птиц, а также возврат старых высокопатогенных вариантов гриппа, к которым у населения уже отсутствует иммунитет [20, 21]. Что касается коронавирусов, то появившийся в конце в 2019 г. вирус SARS-CoV-2 и вызвавший пандемию COVID-19, за два года поразил около 700 млн. человек и стал причиной гибели почти 7 млн человек [22-26]. При этом науке известны и более агрессивные формы коронавирусов, обладающие еще большей патогенностью [27].

Ассортимент специфических лекарственных средств для борьбы с вирусами гриппа и коронавирусами в настоящее время весьма немногочислен, а их эффективность зачастую недостаточна, что значительно снижает возможности антивирусной терапии. Так,

ассортимент противогриппозных препаратов, в основном ограничен такими лекарственными средствами, как ремантадин, осельтамивир и недавно появившимися на рынке препаратами балоксавир и фавипиравир. Вместе с тем высокая изменчивость вирусов гриппа быстро приводит к появлению лекарственно-устойчивых вирусных штаммов, что отрицательно влияет на эффективность противовирусной терапии. Большинство современных эпидемических штаммов вируса гриппа А стали устойчивыми к ремантадину и осельтамивиру [28,29]. Появились сообщения о возникновении устойчивых штаммов вируса гриппа и к балоксавиру, который используется в медицинской практике всего три года [30,31].

Эффективные противовирусные препараты для этиотропной терапии коронавирусной инфекции пока не разработаны. Предпринимались попытки использовать для лечения COVID-19 созданные ранее противогриппозные препараты (фавипиравир, балаксавир), противомаларийный препарат гидроксихлорохин, анти-ВИЧ препарат лопинавир, анти-Эбола препарат ремдесивир, но все они оказались малоэффективными [32-39]. Поэтому для лекарственной терапии COVID-19 в настоящее время преимущественно применяются симптоматические жаропонижающие, противовоспалительные и анти тромбозные средства, направленные на облегчение состояния больного, но не блокирующие развитие вирусной инфекции.

Недостаток или отсутствие эффективных этиотропных противовирусных препаратов для борьбы с гриппом и COVID-19 уменьшает шансы на выживание у пациентов с тяжелой формой заболевания и в целом снижает эффективность борьбы с этими массовыми респираторными вирусными инфекциями. Поэтому, разработка новых противовирусных препаратов широкого спектра действия, способных блокировать репродукцию как вирусов гриппа, так и коронавирусов, является весьма актуальной проблемой, имеющей большое научное, медицинское и социальное-экономическое значение.

Разработка новых противовирусных препаратов основывается на двух базовых принципах: 1) поиске биологически активных соединений природного происхождения, обладающих способностью подавлять вирусную инфекцию, 2) моделировании и химическом синтезе молекул, способных блокировать разные стадии вирусной инфекции. Зачастую оба направления тесно связаны, поскольку химический синтез противовирусных соединений во многом основан на понимании строения и функций природных биологически активных соединений и позволяет имитировать природные структуры, либо создавать их модифицированные аналоги.

Создание противовирусных препаратов на основе биологически активных соединений природного происхождения приобретает все большую популярность как среди ученых-вирусологов, так и среди фармацевтических компаний - производителей антивирусных лекарственных средств. В растениях, тканях животных и в клетках микроорганизмов содержатся тысячи разнообразных биологически активных соединений, что дает возможность подобрать вещества с необходимыми свойствами. Кроме того, препараты на основе природных соединений, как правило, обладают более широким спектром действия по сравнению с синтетическими.

Одним из наиболее перспективных источников для создания противовирусных препаратов являются биологически активные соединения растительного происхождения, способные блокировать разные стадии вирусной инфекции и эффективно подавлять размножение вирусов. Растения содержат богатый набор разнообразных соединений, способных непосредственно или опосредованно воздействовать на различные стадии инфекционного процесса. Это – алкалоиды, гликозиды, терпены, флавоноиды, фенилпропаноиды, кумарины и т.д. [40-41]. Благодаря разнообразным и часто комплексным механизмам воздействия на различные стадии репродукции вирусов, подобные соединения весьма привлекательны для создания новых противовирусных препаратов. Кроме того, по отношению к биологически активным соединениям растительного происхождения зачастую в меньшей степени наблюдается возникновение

лекарственной устойчивости. А ведь именно образование лекарственно-устойчивых вирусных штаммов является одной из основных причин снижения эффективности лекарственной терапии, особенно в отношении быстро мутирующих вирусов. Поэтому, изучение природных соединений растительного происхождения в качестве источника для разработки противовирусных средств, и создание на их основе новых лекарственных препаратов для борьбы с гриппом и коронавирусными инфекциями, в частности с COVID-19, является весьма перспективным направлением, представляющим большой научный и практический интерес [42-52].

Основные критически важные этапы репродукции вирусов гриппа и вируса SARS-Cov-2, воздействие на которые может блокировать вирусную инфекцию, хорошо известны. Это - стадия прикрепления вируса к рецепторам клетки-хозяина и проникновения вируса в клетку, стадии репликации вирусной нуклеиновой кислоты, синтеза и процессинга структурных и неструктурных вирусных белков, стадии сборки, созревания и выхода вирусных частиц из клетки [53-56]. Соответственно, при разработке противовирусных препаратов осуществляется поиск соединений, способных блокировать одну или несколько стадий инфекционного процесса [57-58].

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса прикрепления вирусных частиц к поверхности клетки-хозяина. Связывание вируса с клеткой происходит за счет двух основных механизмов: неспецифической адсорбции вирусных частиц на поверхности клетки или благодаря специфическому взаимодействию вирусных рецепторов с клеточными рецепторами. В первом случае адсорбция осуществляется путем электростатического взаимодействия или на основе гидрофобно-гидрофильных взаимодействий. При специфическом взаимодействии происходит связывание поверхностного рецептора вируса гриппа (гемагглютинина) или поверхностного рецептора коронавируса (S-белка) с клеточными рецепторами [53,56]. Поэтому лекарственную терапию на этой стадии инфекции также можно разделить на специфическую и неспецифическую.

Поскольку неспецифический этап блокирования адсорбции вируса в первую очередь связан с электростатическими взаимодействиями между вирусом и клеткой, то применение полианионных соединений, таких как полисульфаты, полисульфонаты, поликарбоксилаты, полигидроксиметалаты, полинуклеотиды и отрицательно заряженные альбумины или пептиды, эффективно ингибирует адсорбцию вирусов [59-61]. Важной группой неспецифических ингибиторов также являются интерфероны и их индукторы. Интерфероны запускают множественные вторичные процессы, которые могут подавлять практически все стадии репликации вируса путем связывания с клеточными рецепторами [62].

К специфическим факторам блокирования адсорбции вируса, помимо вирусспецифических антител, можно отнести многочисленные вариации аналогов рецепторов, позволяющие «отводить» вирусную частицу с поверхности клеток. Установлено, что многие растительные агглютинирующие лектины способны с высокой эффективностью взаимодействовать с гемагглютинином вируса гриппа и блокировать стадию прикрепления вируса к клеточным рецепторам. При этом наиболее активными являются маннозо-связывающие лектины, хотя и другие лектины, имеющие сродство к иным сахарным остаткам, также проявляют противовирусную активность [63]. Не менее интересной группой химических соединений, способных блокировать адсорбцию вирусов, являются терпеноиды, которые в силу своих структурных особенностей, связываясь с холестерином мембраны, способны изменять пространственную структуру мембраны клетки и вируса. Показано, что наличие у подобных соединений трех сахарных остатков 3-O- β -хакотриозила увеличивает их противовирусную активность [44, 64-66].

Другой группой препаратов, способных блокировать репликацию вирусов гриппа и коронавирусов, являются алкалоиды и полифенольные соединения, не только изменяющие заряд поверхности клетки, но и препятствующие специфической сорбции вируса на

рецепторы, а также разрушающие оболочку вируса, что ведет к неспособности связывания с рецепторами клетки и повышает чувствительность вирусного нуклеокапсида к протеазам и эндонуклеазам [47,67-68]. Например, хорошо известный флавоноид кверцетин, встречающихся во многих растениях, способен блокировать проникновение вируса гриппа в клетку [69]. Блокировка взаимодействия S-белка - наружного рецептора коронавируса - с ангиотензинпревращающим ферментом ACE2 является одним из возможных механизмов, способных предотвратить проникновение коронавирусов, в том числе вируса SARS-CoV2 в клетку-мишень [56,70]. Такая блокировка может быть осуществлена различными биологически активными соединениями растительного происхождения - терпеноидами, флавоноидами, антрохинонами, галловой кислотой, кверцитином, глицирризиновой кислотой и рядом других соединений, содержащихся в экстрактах некоторых лекарственных растений. Так, антрахинон эмодин, содержащийся во многих, в том числе лекарственных растениях, обладает способностью блокировать взаимодействие спайк-протеина с ACE-2 ферментом, что также препятствует проникновению коронавируса SARS в клетку [71]. Сесквитерпеновый лактон артемизинин, выделенный из лекарственного растения *Artemisia annua*, дезактивировал вирус SARS-CoV-2, ингибируя S-белок [72]. Аналогичным действием обладали куркумин, тимохинон, галловая кислота, танниновая кислота, афлавин-3,3'-дигаллат и некоторые флавоноиды, содержащиеся во многих съедобных и лекарственных растениях [73-75]. Эти соединения или их сочетания могут быть использованы при лечении COVID.

Транскрипция вирусного генома и сборка вирионов являются самыми сложными этапами репродукции вируса. Этот этап успешно блокируется ингибиторами пост-трансляционных модификаций вирусных белков, связанных с протеазными превращениями полипептидных цепей [34, 48]. К числу биологически активных соединений, способных ингибировать протеазную активность относятся полифенолы. Полифенольные соединения обладают способностью ингибировать протеазную активность ряда вирусных ферментов, критически необходимых для созревания вирусных белков, что приводит к нарушению процессов сборки вирусных частиц [52,76]. Анализируя растительные препараты, способные подавлять протеазную активность белков вирусов гриппа и коронавирусов, можно сделать вывод о широком разнообразии соединений, механизм действия которых основан на блокировании областей, критичных для активности аспарагиновой протеазы. К числу растительных соединений, способных блокировать протеазную активность ключевых вирусных ферментов, относятся терпены, ксантоны, фенилпропаноиды и флавоноиды [50-52, 58]. Например, известный растительный флавоноид кверцетин проявляет противовирусные свойства, влияя на несколько этапов цикла репродукции коронавирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2, в том числе на этап созревания вирусных полипротеинов, ингибируя протеолитическую активность 3-химотрипсиноподобной протеазы, ответственной за протеолитическое расщепление вирусных полипротеинов [77,78]. Сходным действием обладают эллаговая кислота, урсоловая кислота, эпигаллокатехина галлат, куркумин [77,79-82].

Еще одной мишенью для подавления репродукции вирусов является этап выхода вируса из клетки. Так, в отношении вируса гриппа критически важное значение для успешной репродукции имеет активность наружного вирусного гликопротеида нейраминидазы. Благодаря ферментативной активности нейраминидазы происходит отщепление остатков сиаловой кислоты от клеточных рецепторов, что дает возможность вновь сформировавшимся вирусным частицам отделиться от клеточной мембраны и инфицировать новые клетки. Угнетение ферментативной активности нейраминидазы приводит к прерыванию вирусной инфекции. Именно на этом принципе основано действие ряда противовирусных препаратов, эффективных в отношении вируса гриппа, в том числе известного противогриппозного препарата Осельтамивир (Тамифлю) [83-85]. В некоторых растениях обнаружен ряд соединений, способных эффективно блокировать действие нейраминидазы и подавлять размножение вируса гриппа. Было установлено, что

обогащенный продельфинидином экстракт корней растения *Pelargonium sidoides* и богатый танинами экстракт коры растения *Hamamelis virginiana* способны блокировать активность нейраминидазы вируса гриппа и подавлять вирусную инфекцию [86-87]. Известны и другие растительные соединения, обладающие сходным действием. Так, подавление активности вирусной нейраминидазы наблюдалось при применении обогащённой танином фракции экстракта корня и корневища растения *Rhodiola rosea* [88].

В наших исследованиях также было показано выраженное антивирусное действие многих биологически активных соединений растительного происхождения. Выявлена высокая антивирусная активность ряда эфирных масел [89], сапонинсодержащих растительных экстрактов и очищенных терпенов [90], кумаринов [91], фенольных кислот [92]. Проведено исследование взаимосвязи структуры флавоноидов, полифенольных и терпеновых соединений с их антивирусными свойствами [93-96]. Выявлена высокая антивирусная активность ряда полифенольных соединений, выделенных из растений флоры Казахстана. Показана высокая антивирусная активность ряда ксантонов, а также кверцетина и некоторых его производных [97-102]. Установлено, что определенные тритерпены и сесквитерпены, содержащиеся во многих растениях флоры Казахстана, способны эффективно подавлять вирусы гриппа человека, животных и птиц, а также обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами [90, 103-105].

Таким образом, имеется большое разнообразие соединений растительной природы, способных воздействовать на репликацию вирусов гриппа и коронавирусов. Растения являются уникальным источником для получения высокоактивных противовирусных препаратов и разработки на их основе средств для этиотропной терапии вирусных инфекций. Растения и растительные экстракты в течение тысячелетий успешно использовались человечеством для лечения самых разных заболеваний. В настоящее время биологически активные соединения растительного происхождения применяются для борьбы с многими вирусными инфекциями, в том числе для терапии гриппа и коронавирусных инфекций [50-52, 82, 106-108]. На современном этапе из экстрактов растений, обладающих противовирусной активностью, извлекаются очищенные соединения, способные блокировать репродукцию вирусов, их структура анализируется с применением методов физико-химического анализа, выявляется зависимость между структурой соединения и их антивирусными свойствами. Впоследствии такие соединения могут быть получены из природных источников или синтезированы химическим путем для масштабного фармацевтического производства. Примером может служить противогриппозный препарат осельтамивир (Тамифлю), первоначально обнаруженный в растении анис звёздчатый (*Illicium verum*), затем выделенный из этого растения в очищенном виде и впоследствии синтезированный химическим путем для целей фармацевтического производства [109,110].

При изучении природных соединений растительного происхождения в качестве потенциальных источников для создания новых антивирусных препаратов используется несколько основных подходов. На первой стадии анализа все более популярным становится метод молекулярного докинга, позволяющий с помощью компьютерного моделирования оценить возможность стерических взаимодействий того или иного биологически активного соединения с мишенью – клеточным или вирусным рецептором, ключевыми ферментами, участвующими в репродукции вируса и т.д. Использование метода молекулярного докинга дает возможность проанализировать большое число разнообразных биологически активных молекул в качестве возможного антивирусного компонента и отобрать наиболее перспективные из них. На данной стадии анализа также могут быть смоделированы возможные механизмы действия, что важно для последующего понимания путей взаимодействия изучаемого соединения с вирусом или клеткой. Компьютерный анализ позволяет существенно упростить и удешевить стадию первичного скрининга препаратов, однако не может заменить их экспериментальное исследование. В соответствии с проведенным компьютерным анализом впоследствии проводится отбор перспективных

растительных источников, содержащих соединения, потенциально обладающие антивирусным действием, для их экспериментального изучения [75, 108, 111–115].

На втором этапе проводятся скрининговые исследования растений, имеющих высокое содержание соединений, потенциально обладающих антивирусной активностью (флавоноиды, терпеноиды, кумарины, фенольные кислоты, эфирные масла и др.) Далее осуществляется детальный анализ отобранных растительных материалов с целью выделения очищенных биологически активных соединений, обладающих необходимыми антивирусными свойствами. Для получения очищенных биологически активных соединений из растительных тканей применяются методы дифференциальной экстракции с использованием различных растворителей, а также методы хроматографического разделения, среди которых наибольшей популярностью пользуется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), позволяющий осуществлять фракционирование сложных смесей с высоким разрешением. Далее проводится изучение спектра антивирусной активности полученных соединений, анализ механизмов их действия, изучение структуры отобранных соединений. Знание детальной структуры выделенного биологически активного соединения, обладающего антивирусным действием, впоследствии может быть использовано для направленного химического синтеза данного соединения. Изучение состава и структуры полученных биологически активных соединений осуществляется с применением современных физико-химических методов исследования: масс-спектрометрии, ядерно-магнитного резонанса, атомно-адсорбционной спектроскопии и т.д. [116-121].

Заключение

Наличие эффективных и доступных противовирусных препаратов является одним из основных условий для успешной борьбы с эпидемиями и пандемиями вирусной природы. Наряду с вакцинами, призванными обеспечить первый барьер на пути распространения вируса, лекарственные противовирусные препараты необходимы как для терапии, так и для профилактики вирусных инфекций, особенно в тех случаях, когда вакцинация в силу тех или иных причин оказывается недоступной или недостаточно эффективной.

К числу наиболее опасных и распространенных вирусов относятся вирусы гриппа и коронавирусы, которые за последние 100 лет стали источником как минимум семи пандемий, поразивших несколько миллиардов человек и унесших жизни более 130 млн человек. Респираторный механизм передачи этих вирусов чрезвычайно осложняет их контроль, особенно в современном обществе, где высокая плотность населения и развитая транспортная инфраструктура способствуют быстрому распространению инфекции. Для медикаментозной терапии больных необходимо применение эффективных противовирусных препаратов, способных блокировать развитие вирусной инфекции. В настоящее время ассортимент специфических препаратов для борьбы с вирусами гриппа и коронавирусами очень мал, а их эффективность зачастую недостаточна, что существенно ограничивает возможности противовирусной терапии.

Биологически активные соединения растительного происхождения являются одним из наиболее перспективных источников для создания новых противовирусных препаратов, эффективных в отношении различных вирусов, включая вирусы гриппа и коронавирусы. Растения содержат богатый набор разнообразных соединений, способных непосредственно или опосредованно воздействовать на различные стадии инфекционного процесса. Это – алкалоиды, гликозиды, терпены, флавоноиды, фенилпропаноиды, кумарины, органические кислоты, эфиры и т. д. Благодаря способности воздействовать на разные стадии вирусной инфекции, такие соединения могут обладать комплексным действием и эффективно подавлять не только размножение вируса внутри клетки, но и его распространение в организме, что позволяет в короткие сроки блокировать инфекцию. Поэтому подобные соединения весьма привлекательны в качестве источника для создания новых лекарственных противовирусных препаратов. Кроме того, по отношению к биологически

активным соединениям растительного происхождения зачастую в меньшей степени наблюдается возникновение лекарственной устойчивости. А ведь именно образование лекарственно-устойчивых вирусных штаммов является одной из основных причин снижения эффективности лекарственной терапии, особенно в отношении быстро мутирующих вирусов, таких как вирусы гриппа и коронавирусы.

Таким образом, изучение природных соединений растительного происхождения в качестве богатого источника для разработки противовирусных препаратов и создание на их основе новых лекарственных средств для борьбы с гриппом и COVID-19 является весьма перспективным направлением, представляющим большой научный и практический интерес. Это направление приобретает все большую популярность как среди ученых-вирусологов, так и среди фармацевтических компаний - производителей противовирусных лекарственных препаратов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках и за счет финансовой поддержки целевой Научно-технической программы Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан №BR10965178 «Разработка оригинальных отечественных препаратов с противовирусной активностью, эффективных в отношении COVID-19 и гриппа»

Литература:

- 1 Evans A.S., Kaslow R.A. eds. *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. 4th edn. Plenum Medical Book Company; New York: 1997.
- 2 Murphy F.A. *Epidemiology of viral diseases. Encyclopedia of Virology*, 1999, 482–487 (doi: 10.1006/rwvi.1999.0085)
- 3 Boncristiani H.F. Respiratory Viruses. *PMC NCBI, Encyclopedia of Microbiology*, 2009, 500–518, PMID: PMC7149556 (doi: 10.1016/B978-012373944-5.00314-X)
- 4 Webster RG. Influenza: An Emerging Disease. *Emerg Infect Dis.*, 1998, 4: 436–441.
- 5 Shereen M.A., Khan S., Kazmi A., Bashir N. Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 2020, 24: 91-98 (doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005)
- 6 Bonilla-Aldana D.K., Holguin-Rivera Y., Cortes-Bonilla I., Cardona-Trujillo M.C., Rodriguez-Morales A.J. Coronavirus infections reported by ProMED, February 2000–January 2020. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, 35: 101575 (doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101575)
- 7 Yang Y., Peng F., Wang R., Guan K., Chang C. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 109: 102434 (doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434)
- 8 Vos L.M., Bruning A.H.L., Reitsma J.B., et al. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clin Infect Dis.*, 2019, 69(7): 1243-1253 (doi: 10.1093/cid/ciz056)
- 9 Zimmerman P.A., King C.L, Ghannoum M., Bonomo R.A., Procop G.W. Molecular Diagnosis of SARS-CoV-2: Assessing and Interpreting Nucleic Acid and Antigen Tests. *Pathog Immun.*, 2021, 6(1): 135–156 (doi: 10.20411/pai.v6i1.422)
- 10 Chan L., Alizadeh K., Fazel F., Kakish J.E., Karimi N. et al. Review of Influenza Virus Vaccines: The Qualitative Nature of Immune Responses to Infection and Vaccination Is a Critical Consideration. *Vaccines*, 2021, 9(9): 979-997 (doi: 10.3390/vaccines9090979)
- 11 Nypaver C., Dehlinger C., Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J.MidwiferyWomensHealth*, 2021, 66(1): 45-53 (doi: 10.1111/jmwh.13203)
- 12 Zhang Z., Shen Q., Chang H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front. Immunol.*, 2022, 13 (doi: 10.3389/fimmu.2022.843928)
- 13 Khandker S.S., Godman B., Jawad M.I., Meghla B.A., Tisha T.A. et. al. A Systematic Review on COVID-19 Vaccine Strategies, Their Effectiveness, and Issues. *Vaccines*, 2021, 9(12): 1387 (doi: 10.3390/vaccines9121387)
- 14 Bogoyavlenskiy A.P., Turmagambetova A.S., Berezin V.E. Levels of Antiviral Therapy. *J. Human Virology & Retrovirology*, 2016, 3(3):1-6 (doi: 10.15406/jhvr.2016.03.00093)

- 15 Kausar S., Khan F.S., Mujeeb M.I., Rehman U., Akram M. et.al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2021, 35: 20587384211002621 (doi: 10.1177/20587384211002621)
- 16 Jen H.H., Chang, W.J. Lin T.Y., Hsu C.Y., Amy Ming-Fang Yen A.M.-F., Lai C.C., Chen T. H.-H. Evaluating Clinical Efficacy of Antiviral Therapy for COVID-19: A Surrogate Endpoint Approach. *Infectious Diseases and Therapy*, 2021, 10: 815–825 (doi: 10.1007/s40121-021-00431-9)
- 17 Chowell G., Echevarría-Zuno S., Viboud C., Simonsen L., Tamerius J., Miller V.A., Borja-Aburto V.H. Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico. *PLoS Med.*, 2011, 8(5): e1000436. (doi: 10.1371/journal.pmed.1000436)
- 18 Khanna M., Saxena L., Gupta A., Roopali K. “Influenza Pandemics of 1918 and 2009” . *Future Virology*. 2013, 8 (4): 335-342.
- 19 Taubenberger J.K., Reid A.H., Janczewski T.A., Fanning T.G. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol.Sci.*, 2001, 356: 829–1839.
- 20 Smith G. J. D., Vijaykrishna D., Bahl J. et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*, 2009, 459(7250): 1122–1125.
- 21 Nelson M., Gramer M., Vincent A. and Holmes E.C. Global transmission of influenza viruses from humans to swine. *Journal of General Virology*, 2012, 93(10): 2195–2203.
- 22 Wang L.S., Wang Y.R., Ye D.W., Liu Q.Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Inter. J. of Antimicrobial Agents*. 2020, (doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948)
- 23 Wu Y.C., Chen C.C., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020, 83(3): 217-220 (doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270)
- 24 Majumdar A., Malviya N., Alok S. An overview on COVID-19 outbreak: Epidemic to pandemic. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2020, 11(5):1958-1968 (doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(5).1958-68)
- 25 Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19: 141–154 (doi: 10.1038/s41579-020-00459-7)
- 26 Covid-19 coronavirus pandemic. *Worldometer*. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
27. Li H., Hu C.Y., Wu N.P., Yao H.P., Li L.J. Molecular characteristics, functions, and related pathogenicity of MERS-CoV proteins. *Engineering*, 2019, 5(5): 940-947 (doi: 10.1016/j.eng.2018.11.035)
28. Hussain M., Galvin H.D., Haw T.Y., Nutsford A.N., Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist.*, 2017, 10:121–134 (doi: 10.2147/IDR.S105473)
- 29 Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, 39(7): 1201–1208 (doi: 10.1007/s10096-020-03840-9)
- 30 Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., Yamamoto A., Omoto Sh., Baba K., Hashimoto T., Ishida K., Kushima Y., Hattori K., Kawai M., Yoshida R., Kobayashi M., Yoshinaga T., Sato A., Okamatsu M., Sakoda Y., Kida H., Shishido T., Naito A. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res.*, 2018, 160: 109–117 (doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008)
- 31 Gubareva L.V., Fry A.M. Baloxavir and Treatment-Emergent Resistance: Public Health Insights and Next Steps. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020, 221(3): 337–339 (doi: 10.1093/infdis/jiz245)
- 32 Eastman R.T., Roth J.S., Brimacombe K.R., Simeonov A., Shen M., Patnaik S., Hall M.D. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent. Sci.*, 2020, 6(5): 672-683 (doi: 10.1021/acscentsci.0c00489)
- 33 Wang Y., Zhang D., Du G., et.al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet*, 2020, 395: 1569–1578 (doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- 34 Furuta Y., Komono T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 2017, 93(7): 449-463 (doi:10.2183/pjab.93.027)
- 35 Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral. Res.*, 2018, 153: 85-94. (doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003)
- 36 Chandwani A., Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2008, 4(5): 1023-1033 (doi: 10.2147/trcm.s3285)

- 37 Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care.*, 2020, 57: 279–283 (doi: 10.1016/j.jcrrc.2020.03.005)
- 38 Costedoat-Chalumeau N., Dunogué B., Leroux G. et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.*, 2015, 49: 317–326 (doi.org/10.1007/s12016-015-8469-8)
- 39 Tang D., Li J., Zhang R., Kang R., Klionsky D.J. Chloroquine in fighting COVID-19: good, bad, or both? *Autophagy.* 2020; 16(12): 2273–2275 (doi: 10.1080/15548627.2020.1796014)
- 40 Berdimuratova G.D., Muzychkina R.A., Korulkin D.Yu., Abilov Zh.A., Tulegenova A.U. *Biologically active substances of plants. Isolation, division, analysis*, 2006, Almaty: Atamura, 438 p.
- 41 Zhao Y., Wu Y., Wang M. Bioactive Substances of Plant Origin. *Handbook of Food Chemistry*, Cheung, P., Mehta, B. (eds), 2015, Springer: 967–1008 (doi: 10.1007/978-3-642-36605-5_13)
- 42 Worthley D. L., Bardy P. G., Mullighan C. G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Internal. Medicine Journal*, 2005, 35 (9): 548-555 (doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00908.x)
- 43 Ludwig S., Ehrhardt C., Hrinčius E.R., Korte V., Mazur I., Droebner K., Poetter A., Dreschers S., Schmolke M., Planz O. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Res.*, 2007, 76: 38-47.
- 44 Li Y., Jiang R., Ooi L. S. M., But P. P. H. Ooi V.E.C. Antiviral triterpenoids from the medicinal plant Schefflera heptaphylla. *Phytotherapy Research*, 2007, 5: 466-470 (doi: 10.1002/ptr.1962)
- 45 Sawai R., Kuroda K., Shibata T., Gomyou R., Osawa K., Shimizu K. Anti- influenza virus activity of Chaenomeles sinensis. *J. Ethnopharmacol.*, 2008, 118: 108-112 (doi: 10.1016/j.jep.2008.03.013)
- 46 Hudson J.B. The use of herbal extracts in the control of influenza. *J. Med. Plants. Res.*, 2009, 3: 1189-1194.
- 47 Musarra-Pizzo M., Ginestra G., Smeriglio A. et al. The Antimicrobial and Antiviral activity of polyphenols from almond (*Prunus dulcis* L.) skin. *Nutrients.* 2019, 11(10): 2355 (doi: 10.3390/nu11102355)
- 48 Chang K.O., Kim Y., Lovell S., Rathnayake A.D., Groutas W.C. Antiviral Drug Discovery: Norovirus Proteases and Development of Inhibitors. *Viruses*, 2019, 11(2): 197 (doi: 10.3390/v11020197)
- 49 Subedi L., Tchen S., Prasad Gaire B., Hu B. and Hu K. Adjunctive nutraceutical therapies for COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22: 1963 (doi: 10.3390/ijms22041963)
- 50 Berezin V., Bogoyavlenskiy A., Alexyuk M., Alexyuk P. Plant metabolites as antiviral preparations against coronaviruses. *J. Medicinal Food*, 2021, 24(10): 1028-1038 (doi: 10.1089/jmf.2020.0190)
- 51 Ali S., Alam V., Khatoun F., Fatima U., Elsbali A.E., Mohd Adnan M., Islam A., Hassan I., Snoussi M., De Feo V. Natural products can be used in therapeutic management of COVID-19: Probable mechanistic insights. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 147: 112658 (doi: 10.1016/j.biopha.2022.112658)
- 52 Dushenkov V., Dushenkov A. Botanicals as prospective agents against SARS-COV-2 virus. *Paemi Sino.*, 2022, 24(1): 113–122 (doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-1-113-122)
- 53 Dou D., Revol R., Östbye H., Wang H., Daniels R. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front. Immunol. Sec. Microbial Immunology*, 2018, 9: 1581 (doi: 10.3389/fimmu.2018.01581)
- 54 Loregian A., Mercorelli B., Nannetti G., Compagnin C., Palù G. Antiviral strategies against influenza virus: towards new therapeutic approaches. *Cellular and Molecular Life Sciences.*, 2014, 71: 3659–3683.
- 55 Tao K., Tzou P.L., Nouhin J., Bonilla H., Jagannathan P., Shafer R.W. SARS-CoV-2 antiviral therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 2021, 34(4): 109–121 (doi: 10.1128/CMR.00109-21)
- 56 Jackson C.B., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(1): 3–20 (doi: 10.1038/s41580-021-00418-x)
- 57 Kausar S., Said Khan F.S., Malik A. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2021, 35: 20587384211002621 (doi: 10.1177/20587384211002621)
- 58 Kumari R., Sharma S.D., Kumar A., Ende Z., Mishina M., Wang Y., Falls Z., Samudrala R., Pohl J., Knight P.R. Antiviral Approaches against Influenza Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 2023, 36(1): e0004022 (doi: 10.1128/cmr.00040-22)

- 59 Bergstrom D.E., Lin X., Wood T.D., Witvrouw M., Ikeda S., et al. Polysulfonates derived from metal thiolate complexes as inhibitors of HIV-1 and various other enveloped viruses in vitro. *Antivir Chem Chemother.*, 2002, 13(3): 185–195 (doi: 10.1177/095632020201300305)
- 60 Sepúlveda-Crespo D., Gómez R., De La Mata F.J., Jiménez J.L., Muñoz-Fernández M.A. Polyanionic carboxylate dendrimer-conjugated antiviral drugs as efficient microbicides: Recent trends and developments in HIV treatment/therapy. *Nanomedicine*, 2015, 11(6): 1481–1498 (doi: 10.1016/j.nano.2015.03.008)
- 61 Tan S., Lu L., Li L., Liu J., Oksovet Y. et al. Polyanionic candidate microbicides accelerate the formation of semen-derived amyloid fibrils to enhance HIV-1 infection. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59777 (doi: 10.1371/journal.pone.0059777)
- 62 Loginova S.Y., Kovalchuk A.V., Borisevich S.V., Syromiatnikova S.I., Boriseviche G.V. et al. Antiviral activity of an interferon inducer amixin in experimental West Nile Fever. *Vopr Virusol.*, 2004, 49(2): 8–11.
- 63 Worthley D. L., Bardy P. G., Mullighan C. G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Internal Medicine Journal*, 2005, 35 (9): 548-555 (doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00908.x)
- 64 Xiao S., Si L., Tian Z., Fan Z., Meng K. et al. Pentacyclic triterpenes grafted on CD cores to interfere with influenza virus entry: A dramatic multivalent effect. *Biomaterials*, 2016, 78:74–85 (doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.034)
- 65 Darshani P., Sarma S.S., Srivastava A.K., Baishya R., Kumar D. Anti-viral triterpenes: a review. *Phytochemistry Reviews*. 2022, 21: 1761–1842 (doi: 10.1007/s11101-022-09808-1)
- 66 Li H., Cheng C., Shi S., Wu Y., Gao Y. et al. Identification, optimization, and biological evaluation of 3-O- β -chacotriosyl ursolic acid derivatives as novel SARS-CoV-2 entry inhibitors by targeting the prefusion state of spike protein. *Eur J Med Chem*. 2022, 238: 114426 (doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114426)
- 67 Majnooni M.B., Fakhri S., Bahrami G., Naseri M., Farzaei M.H., Echeverría J. Alkaloids as Potential Phytochemicals against SARS-CoV-2: Approaches to the Associated Pivotal Mechanisms. *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2021, 2021: 6632623 (doi: 10.1155/2021/6632623)
- 68 Kim D.E., Min J.S., Jang M.S., Lee J.Y., Shin Y.S. et al. Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids tetrandrine, fangchinoline and cepharanthine inhibit human coronavirus OC43 infection of MRC5 human lung cells. *Biomolecules*. 2019, 9(11): 696 (doi: 10.3390/biom9110696)
- 69 Li W.R., Li X., He J., Jiang S., Liu S., Yang J. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry. *Viruses*, 2016, 8(1): 6 (doi: org/10.3390/v8010006)
- 70 Shang J., Wan Y., Luo C., Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS*. 2020, 117 (21): 11727-11734 (doi: 10.1073/pnas.2003138117)
- 71 Ho T.Y., Wu S.L., Chen J.C. et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.*, 2007, 74(2): 92–101 (doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.014.)
- 72 Rolta R., Salaria D., Sharma P., Sharma B., Kumar V., Rathi B., et al. Phytocompounds of *Rheum emodi*, *Thymus serpyllum*, and *Artemisia annua* inhibit spike protein of SARS-CoV-2 binding to ACE2 receptor: In silico approach. *Current Pharmacology Reports*, 2021, 7(4): 135–149 (doi: 10.1007/s40495-021-00259-4)
- 73 Goc A., Sumera W., Rath M., Niedzwiecki A. Phenolic compounds disrupt spike-mediated receptor-binding and entry of SARS-CoV-2 pseudo-virions. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253489 (doi:10.1371/journal.pone.0253489)
- 74 Xu H., Liu B., Xiao Z., Zhou M., Ge L., Jia F. et al. Computational and experimental studies reveal that thymoquinone blocks the entry of coronaviruses into in vitro cells. *Infectious Diseases and Therapy*, 2021, 10(1): 483–94 (doi: 10.1007/s40121-021-00400-2)
- 75 Bogoyavlenskiy A., Alexyuk M., Alexyuk P., Berezin V., Almalki F.A. et al. Computer analysis of the inhibition of ACE2 by flavonoids and identification of their potential antiviral pharmacophore Site. *Molecules*, 2023, 28(9): 3766 (doi: 10.3390/molecules28093766)
- 76 Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H., Kim M.Y., Park J.Y. et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, 18: 7040–7047 (doi: 10.1016/j.bmc.2010.09.035)
- 77 Colunga Biancatelli R.M.L., Berrill M., Catravas J.D., Marik P.E. Quercetin and vitamin C: An experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1451(doi: 10.3389/fimmu.2020.01451)

78 Chen L., Li J., Luo C., Liu H., Xu W. et al. Binding interaction of quercetin-3-beta-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL(pro): Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14(24): 8295–8306 (doi: 10.1016/j.bmc.2006.09.014)

79 Goc A., Niedzwiecki A., Ivanov V., Ivanova S., Rath M. Inhibitory effects of specific combination of natural compounds against SARS-CoV-2 and its Alpha, Beta, Gamma, Delta, Kappa, and Mu variants. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 2022, 11(4): 87–94 (doi: 10.1556/1886.2021.00022)

80 Zhang D.H., Wu K.L., Zhang X., Deng S.Q., Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *Journal of Integrative Medicine*, 2020, 18(2): 152–158 (doi: 10.1016/j.joim.2020.02.005)

81 Mishra P., Sohrab S., Mishra S.K. A review on the phytochemical and pharmacological properties of *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 7(1): 1–11 (doi: 10.1186/s43094-021-00219-1)

82 Garcia S. Pandemics and traditional plant-based remedies. A historical-botanical review in the era of COVID-19. *Front Plant Sci.*, 2020, 11: 571042 (doi: 10.3389/fpls.2020.571042)

83 Gubareva L., Mohan T. Antivirals targeting the neuraminidase. In: *Additional Perspectives on Influenza: The Cutting Edge* Neumann G. and Yoshihiro Kawaoka Y. (ed.), 2020, Cold Spring Harbor Laboratory Press (doi: 10.1101/cshperspect.a038455)

84 Bantia S., Parker C.D., Ananth S.L., Horn L.L., Andries K. et al. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45(4): 1162–1167 (doi: 10.1128/AAC.45.4.1162-1167.2001)

85 Lloren K.K., Kwon J.J., Choi W.S., Jeong J.H., Ahn S.J. et al. In vitro and in vivo characterization of novel neuraminidase substitutions in influenza A(H1N1)pdm09 virus identified using laninamivir-mediated in vitro selection. *J. Virol.*, 2019, 93(6): e01825–18 (doi: 10.1128/JVI.01825-18)

86 Theisen L.L., Muller C.P. EPs®7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 2012, 94(2): 147–56 (doi: 10.1016/j.antiviral.2012.03.006)

87 Theisen L.L., Erdelmeier C.A., Spoden G.A., Boukhallouk F., Sausy A., Florin L. Tannins from *Hamamelis virginiana* bark extract: Characterization and improvement of the antiviral efficacy against influenza A virus and human papillomavirus. *PLoS One*, 2014, 9(1): e88062 (doi: 10.1371/journal.pone.0088062)

88 Döring K., Langeder J., Duwe S., Tahir A., Grienke U., Rollinger J.M. et al. Insights into the direct anti-influenza virus mode of action of *Rhodiola rosea*. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153895 (doi: 10.1016/j.phymed.2021.153895)

89 Turmagambetova A., Sokolova N., Zaitceva I., Alexyuk M., Bogoyavlenskiy A., Berezin V. Essential oils as antiviral preparations. *Journal of Biotechnology*, 2015, 208: S93 (doi: 10.1016/j.jbiotec.2015.06.291)

90 Alekseyuk P.G., Moldakhanov E.S., Akanova K.S., Anarkulova E.I., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Standardization of saponin-containing preparations with antiviral activity. *International Journal of Applied and Basic Research* (Russia), 2014, 6: 80–81.

91 Богоявленский А.П., Адекенов С.М., Березин В.Э. Сравнительное изучение вирусингибирующей активности некоторых кумаринов на модели вируса гриппа. *Доклады НАН РК*, 2014, 2: 57–62.

92 Turmagambetova A.S., Bogoyavlenskiy A.P., Alekseyuk P.G., Alekseyuk M.S., Sokolova N.S., Omirtaeva E.S., Zaitseva I.A., Berezin V.E. Phenolic acids of plant origin as a promising source for the development of antiviral agents. *Medicine*, 2019, 7-8(205-206): 65-76 (doi: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-65-76)

93 Turmagambetova A.S., Sokolova N.S., Alekseyuk M.S., Anarkulova E.I., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Influence of polyphenolic drugs on different subtypes of influenza A virus neuraminidase. *Basic Research* (Russia), 2015, 2(20): 4430–4434.

94 Жанымханова П.Ж., Тойгамбекова Н.Н., Есмаганбетова А.М., Турмагамбетова А.С., Турысбаева А.Ш., Алексюк М.С., Бабенко А.С., Байсаров Г., Мукушева Г.К., Богоявленский А.П., Березин В.Э., Адекенов С.М. Изучение противовирусной активности некоторых флавоноидов и их производных. *Доклады НАН РК*, 2015, 3: 179–184.

95 Турмагамбетова А.С., Аканова К.С., Алексюк П.Г., Богоявленский А.П., Соколова Н.С., Алексюк М.С., Омиртаева Э.С., Зайцева И.А., Молдаханов Е.С., Анаркулова Э.И., Жуманов Ж.Ж.,

- Березин В.Э. Противовирусные свойства растительного препарата ВФ-3. *Микробиология және вирусология*, 2018, 3(22): 67-74.
- 96 Соколова Н.С., Турмагамбетова А.С., Алексюк М.С., Зайцева И.А., Алексюк П.Г., Богоявленский А.П., Березин В.Э. Сравнительное изучение антивирусной активности изофлавонов сои гинестина и дайдзеина. *Известия НАН РК, сер. биол., мед.*, 2014, 2: 113-117.
- 97 Турмагамбетова А.С., Омиртаева Е.С., Алексюк М.С., Богоявленский А.П., Березин В.Э. Оценка терапевтической и профилактической активности нового антивирусного препарата растительного происхождения "Флавовир" in vitro и in vivo. *Известия НАН РК, сер. биол., мед.*, 2016, 3: 118-126.
- 98 Турмагамбетова А.С., Богоявленский А.П., Соколова Н.С., Омиртаева Э.С., Березин В.Э. Противовирусные свойства мангустина и гартанина. *Новости науки Казахстана*, 2020, 4(147): 41-51.
- 99 Bogoyavlenskiy A., Turmagambetova A., Berezin V., Alexyuk P., Alexyuk M. et al. The therapeutic activity of some xanthenes in experimental influenza infection. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2021, 35(1): S65 (doi: 10.1080/13102818.2020.1871545)
- 100 Bogoyavlenskiy A.P., Turmagambetova A.S., Berezin V.E. Antiviral drugs of plant origin. *Basic research (Russia)*, 2013, 6(5): 1141-1145
- 101 Uzunzhasova A.B., Turmagambetova A.S., Zaitseva I.A., Alexyuk M.S., Sokolova N.S., Korulkin D.Yu., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Comparative study antiviral activity of quercetin and its derivatives. *European Science Review*. 2014, 2:3-7.
- 102 Alekseyuk M.S., Alekseyuk P.G., Zaitseva I.A., Sokolova N.S., Turmagambetova A.S., Korulkin D.Yu., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Study of virus-inhibiting activity of kaempferol glycosides. *Известия НАН РК, сер. биол., мед.*, 2014, 5: 41-43.
- 103 Alexyuk P.G., Bogoyavlenskiy A.P., Alexyuk M.S., Turmagambetova A.S., Zaitseva I.A., Omirtaeva E.S., Berezin V.E. Adjuvant activity of multi-molecular complexes based on Glycyrrhiza glabra saponins, lipids and influenza virus glycoproteins. *Archives of Virology*, 2019, 164(7): 1793-1803 (doi: 10.1007/s00705-019-04273-2)
- 104 Турмагамбетова А.С., Зайцева И.А., Омиртаева Э.С., Соколова Н.С., Богоявленский А.П., Атажанова Г.А., Мукушева Г.К., Адекенов С.М., Березин В.Э. Растительные терпеноиды, как основа создания новых противовирусных препаратов. *Новости науки Казахстана*, 2018, 137: 57-65.
- 105 Турмагамбетова А.С., Алексюк М.С., Богоявленский А.П., Омиртаева Э.С., Соколова Н.С., Березин В.Э. Стимуляция общего противовирусного иммунитета метоксифлавоноидами растительного происхождения. *Микробиология және вирусология*, 2018, № 3 (22), с.57-67.
- 106 Jassim SA, Naji MA. Novel antiviral agents: A medicinal plant perspective. *J.Applied Microbiology*, 2003, 95(3): 412-27 (doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.02026.x)
- 107 Musarra-Pizzo M, Pennisi R, Ben-Amor I, Mandalari G, Sciortino MT. Antiviral activity exerted by natural products against human viruses. *Viruses*, 2021, 13(5): 828 (doi: 10.3390/v13050828)
- 108 Giordano D., Facchiano A., Carbone V. Food plant secondary metabolites antiviral activity and their possible roles in SARS-CoV-2 treatment: An overview. *Molecules*, 2023, 28(6): 2470 (doi: 10.3390/molecules28062470)
- 109 Chouksey, D., Sharma, P., & Pawar, R. Biological activities and chemical constituents of *Illicium verum* hook fruits (Chinese star anise). *Der Pharmacia Sinica*, 2010, 1(3), 1-10.
- 110 Patra J.K., Das G., Bose S., Banerjee S., Vishnuprasad C.N. Rodriguez-Torres M.P., Shin H.-S. Star anise (*Illicium verum*): Chemical compounds, antiviral properties, and clinical relevance. *Phytother. Res.* 2020, 34(6): 1248-1267 (doi: 10.1002/ptr.6614)
- 111 Freddy A. Bernal F.A., Coy-Barrera E. Molecular docking and multivariate analysis of xanthenes as antimicrobial and antiviral agents. *Molecules*, 2015, 20: 13165-13204 (doi: 10.3390/molecules200713165)
- 112 Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2020, 10(5): 766-88 (doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008)
- 113 Napolitano F., Xu X., Gao X. Impact of computational approaches in the fight against COVID-19: An AI guided review of 17 000 studies. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(1): bbab456 (doi: 10.1093/bib/bbab456)

114 Pandey P., Rane J.S., Chatterjee A., Kumar A., Khan R., Prakash A., Ray S. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: An in silico study for drug development. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2020, 22: 1–11 (doi: 10.1080/07391102.2020.1796811)

115 Muhammad S., Hira S., Al-Sehemi A.G., Abdullah H., Khan M., Irfan M., Iqbal J. Exploring the new potential antiviral constituents of *Moringa oleifera* for SARS-CoV-2 pathogenesis: An in silico molecular docking and dynamic studies. *Chem. Phys. Lett.*, 2021, 767: 138379 (doi: 10.1016/j.cplett.2021.138379)

116 Mukhtar M., Arshad M., Ahmad M., Pomerantz R., Wigdahl B., Parveen Z. Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Res.*, 2008, 131(2): 111–120 (doi: 10.1016/j.virusres.2007.09.008)

117 Ben-Shabat S., Yarmolinsky L., Porat D., Dahan A. Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Deliv Transl Res.*, 2020, 10(2): 354–367 (doi: 10.1007/s13346-019-00691-6)

118 Thomas E., Stewart L.E., Darley B.A., Pham A.M., Esteban I., Panda S.S. Plant-based natural products and extracts: potential source to develop new antiviral drug candidates. *Molecules*, 2021, 26(20): 6197 (doi: 10.3390/molecules26206197)

119 Khakimov B., Tseng L. H., Godejohann M., Bak S., Engelsens S.B. Screening for triterpenoid saponins in plants using hyphenated analytical platforms. *Molecules*, 2016, 21(12): 1614 (doi: 10.3390/molecules21121614)

120 Bucar F., Wubea A., Schmid M. Natural product isolation – how to get from biological material to pure compounds. *Nat. Prod. Rep.*, 2013, 30: 525–545. |

121 Jorge T.F., Mata A.T., António C. Mass spectrometry as a quantitative tool in plant metabolomics. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.*, 2016, 28, 374(2079): 20150370 (doi: 10.1098/rsta.2015.0370)

В.Э.БЕРЕЗИН¹, А.П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ¹, П.Г. АЛЕКСЮК¹,

М.С. АЛЕКСЮК¹, А. АЗИЗАН², И.А. ЗАЙЦЕВА¹, Е.С. ОМИРТАЕВА^{1*}

¹Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Туро университеті, Невада, АҚШ

*e-mail: omirel@mail.ru

ӨСІМДІК ТЕКТІ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ҚОСЫЛЫСТАР ТҰМАУМЕН ЖӘНЕ COVID-19-БЕН КҮРЕСУГЕ АРНАЛҒАН ВИРУСҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ӘЛЕУЕТТІ КӨЗІ РЕТІНДЕ

Түйін

Тұмау және COVID-19 адам денсаулығына үлкен зиян тигізетін және экономикаға айтарлықтай зақым келтіретін кең таралған жұқпалы аурулардың бірі болып табылады. Қазіргі уақытта тұмаумен және COVID-19-бен күресуге арналғ вирусқа қарсы препараттардың әлеуетті көзі ретінде вирусқа қарсы препараттардың әлеуетті көзі ретінде вирусқа қарсы препараттардың әлеуетті көзі ретінде ан дәрі-дәрмектердің түрлері өте шектеулі және олардың тиімділігі көбінесе жеткіліксіз, бұл антивирустық терапияның мүмкіндіктерін айтарлықтай төмендетеді. Вирустық инфекцияның дамуын тежейтін арнайы вирусқа қарсы препараттардың жетіспеушілігі науқастарды емдеуді қиындатып қана қоймайды, сонымен қатар аурудың ауыр түрімен ауыратын науқастардың өмір сүру мүмкіндігін азайтады және жалпы осы жаппай респираторлық вирустық инфекциялармен күресу тиімділігін төмендетеді. Сондықтан, тұмауға және COVID-19-ға қарсы тиімді жаңа вирусқа қарсы препараттарды әзірлеу үлкен ғылыми, медициналық және әлеуметтік-экономикалық маңызы бар өте өзекті мәселе болып табылады. Шолуда тұмау мен COVID-19-дың терапиясы мен алдын алудың тиімді дәрілік заттарын жасау үшін өсімдік текті биологиялық белсенді қосылыстар негізінде вирусқа қарсы препараттарды әзірлеу бойынша ғылыми деректер келтірілген. Вирусқа қарсы терапияның мақсаты ретінде вирустық циклдің негізгі кезеңдері сипатталған. Өсімдік қосылыстарын қолдану арқылы вирустық инфекцияны тоқтату вирустың көбеюінің әртүрлі кезеңдерінде мүмкін екендігі көрсетілген. Антивирустық препараттарды жасаудың әлеуетті көзі ретінде өсімдіктердің биологиялық белсенді қосылыстарының әртүрлі кластары қарастырылады.

Кілтті сөздер: тұмау вирустары, коронавирустар, өсімдік сығындылары.

IRSTI: 34.25.37; 34.25.19; 34.25.39

V.E. BEREZIN¹, A.P. BOGOYAVLENSKY¹, P.G. ALEXYUK¹,
M.S. ALEXYUK¹, A. AZIZAN², I.A. ZAITSEVA¹, E.S. OMIRTAYEVA^{1*}

¹Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

²Touro University (TUN), Nevada, USA

*e-mail: omirel@mail.ru

BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF PLANT ORIGIN AS A PROMISING SOURCE OF ANTIVIRAL DRUGS TO FIGHT AGAINST INFLUENZA AND COVID-19

doi: 10.53729/MV-AS.2023.03.02

Abstract

Influenza and COVID-19 are among the most common infectious diseases, causing great harm to human health and significant economic damage. The range of drugs to fight influenza and COVID-19 is currently very limited, and their efficacy is often insufficient, which significantly reduces the possibilities of antiviral therapy. The insufficiency of specific antiviral drugs capable efficiently suppress viral infection not only complicates the treatment of the sick, but also reduces chances of survival in patients with a severe form of disease and, in general, reduces the effectiveness of the fight with these widespread viral infections. Therefore, development of new antiviral drugs efficient against influenza and COVID-19 is a very actual problem of great scientific, medical and socio-economic importance. The review provides scientific data on the development of antiviral drugs based on biologically active compounds of plant origin to create effective antiviral drugs for the treatment and prevention of influenza and COVID-19. The main stages of viral cycle are described as targets for antiviral therapy. It has been shown that termination of viral infection using plant compounds is possible at various stages of virus reproduction. Different classes of biologically active compounds of plant origin are considered as a potential source for creation of antiviral drugs.

Keywords: influenza viruses, coronaviruses, plant extracts.

Currently, more than two hundred viruses belonging to 25 different families are known to cause serious infections in humans and can be a source of large-scale epidemics and pandemics [1, 2]. The most dangerous of them are respiratory viruses transmitted through the air, due to the mass infection rate and the difficulty of controlling their spread. Among respiratory viruses one of the most important groups are influenza viruses and the recently emerged Sars-Cov2 coronavirus that caused COVID-19 pandemic [3-7].

The efficacy of the fight against viral infections is determined by a complex of factors, the most important of which are possibility of early diagnostics of pathogen, availability of reliable means of vaccination, availability of efficient antiviral drugs and possibility for organization of strong quarantine measures when dangerous and rapidly spreading viruses are appeared. How important to use a combination of these approaches was clearly shown the experience of combating against influenza and COVID-19 epidemics and pandemics.

At the first, pre-epidemic stage, quarantine measures in combination with the use of modern methods of pathogen diagnostics based on molecular analysis are of the greatest importance [8, 9]. Such methods (PCR, RT-PCR, sequencing analysis) make it possible to quickly and reliably identify the virus, which makes it possible to quickly select the appropriate vaccine preparation, and in case of its absence, start to develop a new one. Vaccination is the first barrier in the fight against the spread of viral infections, especially those of a massive nature. Creation of an individual immune barrier and the sufficient immune layer in the population (population immunity) makes it possible to stop, or at least limit the spread of a viral infection [10-13].

At the same time, with an increase in the incidence of viral infection, etiotropic antiviral drugs, which have a direct blocking effect on viruses, begin to play a leading role. Due to the violation of certain mechanisms of virus development, such drugs are able to completely suppress

of virus infection or at least weaken the disease [14-16]. Antiviral drugs become the main means of protecting the body, in the event that infection does occur. Among the requirements for these drugs are: effective suppression of viral infection, a wide range of antiviral activity, low toxicity, good ability to penetrate into infected tissues and cells, no negative effects on the immune system, availability of the drug.

Availability of an efficient diagnostic preparations, vaccines and antiviral drugs to combat dangerous and rapidly spreading viral infections is a vital necessity. This issue is directly related to the problem of ensuring the biosecurity of the country. In the event of large-scale epidemics and pandemics, the possibility of supplying the sanitary and epidemiological service and the population with the necessary diagnostic, vaccine and medicinal preparations may be problematic. Experience shows that in the event of influenza pandemic, or in the latter case, of COVID-19 pandemic, even many industrialized countries with their own pharmaceutical production were not able to fully meet their country's needs for vaccines and therapeutic drugs, since the mass infection requires the use of extraordinary quantities of medical drugs. Those countries that do not have their own pharmaceutical industry become completely dependent on other industrialized countries and cannot promptly provide the necessary medical care to the population.

Influenza and COVID-19 are among the most common infectious diseases of our time, causing not only significant harm to human health, but also causing extremely large economic damage. The social significance of these infections is also very high. Even a common seasonal influenza virus and its associated complications cause more than 200,000 deaths per year [17]. In the case of the emergence of highly pathogenic pandemic strains of influenza, the death toll can be in the millions and tens of millions. Thus, the infamous "Spanish" flu H1N1, which raged at the beginning of the 20th century, claimed the lives of more than 50 million people, and the "Hong Kong" flu H3N2, whose pandemic was observed in the late 70s, caused the death of more than 5 million people [18,19]. In the modern period, the greatest threat is posed by new pandemic variants of the influenza virus, which can arise as a result of recombination of genes of human, animal, and avian influenza viruses, as well as the return of old highly pathogenic influenza variants to which the population no longer has immunity [20, 21]. As for coronaviruses, the SARS-CoV-2 virus, which appeared at the end of 2019 and caused the COVID-19 pandemic, in two years affected about 700 million people and caused the death of almost 7 million people [22-26]. At the same time, more aggressive forms of coronaviruses, which are even more pathogenic, are also known to science [27].

The range of specific medicines for combating influenza viruses and coronaviruses is currently very small, and their efficacy is often insufficient, which significantly reduces the possibilities of antiviral therapy. Thus, the range of anti-influenza drugs is mainly limited to drugs such as rimantadine, oseltamivir and the recently introduced drugs baloxavir and favipiravir. However, the high variability of influenza viruses quickly leads to the emergence of drug-resistant viral strains, which negatively affects the effectiveness of antiviral therapy. Most of the current epidemic strains of influenza A virus have become resistant to rimantadine and oseltamivir [28,29]. There have been reports of the emergence of resistant influenza virus strains to baloxavir, which has been used in medical practice for only three years [30,31].

Effective antiviral drugs for the etiotropic therapy of coronavirus infection have not yet been developed. Previously created anti-influenza drugs (favipiravir, balaxovir), antimalarial drug hydroxychloroquine, anti-HIV drug lopinavir, and anti-Ebola drug remdesivir were tried to treat COVID-19, but they all turned out to be ineffective [32-39]. Therefore, for the drug therapy of COVID-19, symptomatic antipyretic, anti-inflammatory and antithrombotic agents are currently mainly used, aimed at alleviating the patient's condition, but not blocking the development of viral infection.

An insufficient range or lack of effective etiotropic antiviral drugs to fight influenza and COVID-19 reduces the chances of survival in patients with severe form of disease and generally reduces the effectiveness of the fight against these massive respiratory viral infections. Therefore, development of new broad-spectrum antiviral drugs capable of blocking the reproduction of both

influenza viruses and coronaviruses is a very urgent problem of great scientific, medical, social and economic importance.

Creation of new antiviral drugs is based on two basic principles: 1) finding of biologically active compounds of natural origin that have the ability to suppress viral infection, 2) modeling and chemical synthesis of molecules that can block different stages of viral infection. Often, both directions are closely related, since the chemical synthesis of antiviral compounds is largely based on an understanding of the structure and functions of natural biologically active compounds and makes it possible to imitate natural structures or create their modified analogues.

Elaboration of antiviral drugs on the base of biologically active compounds of natural origin is becoming increasingly popular among both virologists and pharmaceutical companies producing antiviral drugs. Plants, animal tissues, and microorganism cells contain thousands of various biologically active compounds, which makes it possible to select substances with necessary properties. In addition, preparations based on natural compounds usually have a wider spectrum of action compared to synthetic ones.

One of the most promising sources for creation of antiviral drugs are biologically active compounds of plant origin, capable of blocking different stages of viral infection and efficiently suppressing the reproduction of viruses. Plants contain a rich set of diverse compounds that can directly or indirectly affect various stages of the infectious process. These are alkaloids, glycosides, terpenes, flavonoids, phenylpropanoids, coumarins, etc. [40-41]. Due to the diverse and often complex mechanisms of action on various stages of viral reproduction, such compounds are very attractive for creation of new antiviral drugs. In addition, with respect to biologically active compounds of plant origin, the emergence of drug resistance is less observed. As is well known, formation of drug-resistant viral strains is one of the main reasons leading to decrease in the effectiveness of drug therapy, especially in relation to rapidly mutating viruses. Therefore, study of natural compounds of plant origin as a source for development of antiviral agents, and creation on their base novel antiviral drugs to combat influenza and COVID-19, is a very promising area of great scientific and practical interest [42-52].

The main critical steps in the reproduction of influenza viruses and SARS-Cov-2 virus, which can block viral infection, are well known. This is the stage of attachment of viral particles to the cell receptors and penetration of virus into the host cell, the stage of viral nucleic acid replication, synthesis and processing of structural and nonstructural viral proteins, the stage of assembly, maturation, and release of viral particles from the cell [53-56]. Therefore, search and identification of compounds that can block one or more stages of virus reproduction is carried out as the first step in the development of antiviral drugs [57-58].

Interaction between virus and cell begins with the process of attachment of viral particles to the surface of host cell. Binding of viruses to the cell membrane occurs due to two main mechanisms: nonspecific adsorption of viral particles on the cell surface or due to the specific interaction of viral receptors with cell receptors. In the first case, adsorption is carried out by electrostatic interaction or on the basis of hydrophobic-hydrophilic interactions. In a specific interaction, the surface receptor of influenza virus (hemagglutinin) or the surface receptor of coronavirus (S-protein) binds to cell receptors [53,56]. Therefore, drug therapy at this stage of infection can also be divided into specific and non-specific.

Since nonspecific step of blocking of virus adsorption is primarily associated with electrostatic interactions between virus and cell, use of polyanionic compounds, such as polysulfates, polysulfonates, polycarboxylates, polyhydroxymetalates, polynucleotides and negatively charged albumins or peptides, effectively inhibits the adsorption of viruses [59-61]. Interferons and their inducers are also an important group of nonspecific inhibitors. Interferons trigger multiple secondary processes that can inhibit almost all stages of viral replication by binding to cell receptors [62].

Specific factors for blocking of virus adsorption, in addition to virus-specific antibodies, include numerous variations of receptor analogs that can "put aside" viral particle from the cell surface. It has been established that many plant agglutinating lectins are able to interact with

influenza virus hemagglutinin with high efficiency and block the stage of virus attachment to cell receptors. At the same time, mannose-binding lectins are the most active, although other lectins that have an affinity for other sugar residues also exhibit antiviral activity [63]. An equally interesting group of chemical compounds capable of blocking the adsorption of viruses are terpenoids, which, due to their structural features, by binding to membrane cholesterol, are able to change the spatial structure of the cell and virus membranes. It has been shown that presence of three sugar residues of 3-O- β -chacotriosyl in such compounds increases their antiviral activity [44, 64-66].

Another group of preparations that can block replication of influenza viruses and coronaviruses are alkaloids and polyphenolic compounds, which not only change the charge of the cell surface, but also prevent specific attachment of viral particles to receptors, and also destroy virus envelope, which leads to inability of binding to cell receptors and increases sensitivity of viral nucleocapsid to proteases and endonucleases [47,67-68]. For example, well-known flavonoid quercetin, found in many plants, is able to block penetration of influenza virus into the cell [69]. Suppression the interaction of S-protein, the external receptor of coronaviruses, with angiotensin-converting enzyme ACE2 is one of the possible mechanisms that can prevent penetration of coronaviruses, including the SARS-CoV2 virus, into the target cell [56,70]. Such blocking can be carried out by various biologically active compounds of plant origin - terpenoids, flavonoids, anthraquinones, gallic acid, quercetin, glycyrrhizin acid and a number of other compounds contained in extracts of some medicinal plants. Thus, anthraquinone emodin contained in many plants, including medicinal plants, has the ability to block interaction of spike protein of coronaviruses with ACE-2 enzyme, which also prevents penetration of SARS coronavirus into the cell [71]. Sesquiterpene lactone artemisinin, isolated from medicinal plant *Artemisia annua*, deactivated SARS-CoV-2 virus by inhibiting its S-protein [72]. Curcumin, thymoquinone, gallic acid, tannic acid, aflavin-3,3'-digallate, and some flavonoids contained in many edible and medicinal plants had a similar effect [73-75]. These compounds, or their combinations, can also be used in medical treatment of COVID.

Transcription of viral genome and assembly of virions are the most complex steps in virus reproduction. This stage is successfully blocked by inhibitors of post-translational modifications of viral proteins associated with protease transformations of polypeptide chains [34, 48]. Among the biologically active compounds capable of inhibiting protease activity are polyphenols. Polyphenolic compounds have the ability to inhibit the protease activity of a number of viral enzymes that are critical for the maturation of viral proteins, which leads to disruption in the assembly of viral particles [52, 76]. Analyzing herbal preparations capable of inhibiting the protease activity of proteins of influenza viruses and coronaviruses, it can be concluded that there is a wide variety of compounds whose mechanism of action is based on blocking areas that are critical for the activity of aspartic protease. Plant substances capable of blocking the protease activity of key viral enzymes include different compounds: terpenes, xanthenes, phenylpropanoids, and flavonoids [50-52, 58]. For example, well-known plant flavonoid quercetin exhibits antiviral properties by affecting several stages of the reproduction cycle of SARS-CoV and SARS-CoV-2 coronaviruses, including the stage of maturation of viral polyproteins, by inhibiting the proteolytic activity of 3-chymotrypsin-like protease, which is responsible for the proteolytic cleavage of viral polyproteins. [77,78]. Ellagic acid, ursolic acid, epigallocatechin gallate, curcumin have a similar effect [77,79-82].

Another target for suppressing the reproduction of viruses is the stage of virus release from the cell. Thus, for influenza virus, the activity of external viral glycoprotein neuraminidase is critical for successful virus reproduction. Due to the enzymatic activity of neuraminidase, sialic acid residues are cleaved from cell receptors, which allows newly formed viral particles to separate from the cell membrane and infect new cells. Inhibition of the enzymatic activity of neuraminidase leads to the interruption of the viral infection. A number of antiviral drugs effective against influenza virus, including well-known anti-influenza drug Oseltamivir (Tamiflu) were elaborated based on this principle [83-85]. In some plants, a number of compounds have been found that can

effectively block the action of neuraminidase and suppress reproduction of influenza viruses. It was found that prodelphinidin-enriched extract obtained from the root of *Pelargonium sidoides* plant and tannin-enriched extract obtained from the bark of *Hamamelis virginiana* plant were able to block of influenza virus neuraminidase activity and suppress viral infection [86–87]. Other plant compounds are known to have a similar effect. Thus, suppression of influenza virus neuraminidase activity was observed after treatment of tannin-enriched fraction of the root and rhizome extracts of the plant *Rhodiola rosea* [88].

Our studies also showed a pronounced antiviral effect of many biologically active compounds of plant origin. High antiviral activity of a number of essential oils [89], saponin-containing plant extracts and purified terpenes [90], coumarins [91], and phenolic acids [92] was revealed. It was shown close relationships between the structure of flavonoids, polyphenols and terpene compounds and their antiviral properties [93-96]. A pronounced antiviral activity of a number of polyphenolic compounds isolated from plants of the flora of Kazakhstan was revealed. Also, high antiviral activity of xanthenes, as well as quercetin and some of its derivatives, has been shown [97-102]. It has been established that certain triterpene and sesquiterpenes contained in many plants of the flora of Kazakhstan are able to effectively suppress human, animal and avian influenza viruses, and also have pronounced immunomodulatory properties [90, 103-105].

Thus, there is a wide variety of plant compounds that can affect the replication of influenza viruses and coronaviruses. Plants are a unique source for obtaining highly active antivirals and for elaboration on their base medical drugs for etiotropic therapy of viral infections. Plants and herbal extracts have been successfully used by mankind for thousands of years to treat a wide variety of diseases. Currently, biologically active compounds of plant origin are used to combat many viral infections, including for the treatment of influenza and coronavirus infections [50-52,82,106-108]. At the present stage, purified compounds capable of blocking the reproduction of viruses are isolated from plant extracts possessed antiviral activity, their structure analyzed using methods of physicochemical analysis, and the relationships between the structure of compound and their antiviral properties is revealed. Subsequently, such compounds can be obtained from natural sources or chemically synthesized for large-scale pharmaceutical production. An example of creation of such efficient antivirals is anti-influenza drug oseltamivir (Tamiflu), originally found in the plant star anise (*Illicium verum*), then isolated from this plant in a purified form and subsequently synthesized chemically for the purposes of pharmaceutical production [109-110].

In the process of study of natural compounds of plant origin as potential sources for creation of new antiviral drugs, several main approaches are used. At the first stage of analysis the molecular docking method is becoming increasingly popular. This method uses computer simulation which makes it possible to evaluate the possibility of steric interactions of biologically active compound with a target - cellular or viral receptor, key enzymes involved in virus reproduction, etc. Application of molecular docking method makes it possible to analyze a large number of various biologically active molecules as potential antiviral agents and select the most promising of them. At this stage of analysis, possible mechanisms of action can also be modeled, which is important for subsequent understanding of mechanisms of interaction of investigated compound with virus or cell. Computer analysis makes it possible significantly simplify and reduce the cost of primary screening of compounds, but cannot replace their experimental study. Subsequently, in accordance with the performed computer analysis, selection of promising plant sources containing substances with potential antiviral activity is carried out for their further experimental study [75, 108, 111-115].

At the second stage, screening studies of plants with a high content of compounds that potentially have antiviral activity (flavonoids, terpenoids, coumarins, phenolic acids, essential oils, etc.) are carried out. Further, a detailed analysis of selected plant materials is carried out in order to isolate purified biologically active compounds that have necessary antiviral properties. To obtain purified biologically active compounds from plant tissues, differential extraction methods by various solvents are used, as well as chromatographic separation methods, among which the most popular method is high-performance liquid chromatography (HPLC), which allows

fractionation of complex mixtures with high resolution. Further, spectrum of antiviral activity of obtained compounds, the mechanisms of their action and the structure of selected compounds are studied. Knowledge of detailed structure of isolated biologically active compound with antiviral activity can subsequently be used for targeted chemical synthesis of this compound. Study the composition and the structure of obtained biologically active compounds is carried out using modern physical and chemical research methods: mass spectrometry, nuclear magnetic resonance, atomic absorption spectroscopy, etc. [116-121].

Conclusion

Availability of efficient and affordable antiviral drugs is one of the main conditions for successful fight against epidemics and pandemics of viral nature. Along with vaccines, designed to provide the first barrier to prevent the spread of dangerous viruses, antiviral drugs are needed both for treatment and prevention of viral infections, especially in cases where vaccination due to various reasons is not available or is not effective enough.

Among the most dangerous and widespread viruses are influenza viruses and coronaviruses, which have been the source of at least seven pandemics over the past 100 years, affecting several billion people and claiming the lives of more than 130 million people. The respiratory mechanism of transmission of these viruses makes their control extremely difficult, especially in today's society, where high population density and developed transport infrastructure contribute to the rapid spread of infection. For drug therapy of patients, application of efficient antivirals that can block development of viral infection is required. Currently, the range of specific drugs for combating influenza viruses and coronaviruses is very small, and their efficacy is often insufficient, which significantly limits the possibilities of antiviral therapy.

Biologically active compounds of plant origin are one of the most promising sources for creation of new antiviral drugs effective against various viruses, including influenza viruses and coronaviruses. Plants contain a rich set of diverse compounds that can directly or indirectly affect various stages of the infectious process. These are alkaloids, glycosides, terpenes, flavonoids, phenylpropanoids, coumarins, organic acids, esters, etc. Due to the ability to influence on different stages of viral infection, such compounds can have a complex effect and effectively suppress not only the reproduction of virus inside the cell, but also its spread in the body, which makes it possible to block the infection in a short time. Therefore, such compounds are very attractive as a source for creation of new antiviral drugs. In addition, relatively to biologically active compounds of plant origin, the emergence of drug resistance less observed. It is very important point, because quick formation of drug-resistant viral strains is one of the main reasons for decrease in the effectiveness of drug therapy, especially with respect to rapidly mutating viruses, such as influenza viruses and coronaviruses.

Thus, investigation of natural compounds of plant origin as a reach source for development of new antivirals against various viral infections, including medical drugs to combat influenza and COVID-19, is a very promising area of great scientific and practical interest. Currently, this direction is becoming increasingly popular among both virologists and pharmaceutical companies producing antiviral drugs.

Funding

The work was carried out in the frame and with financial support of the Scientific-technical program of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan №BR10965178 "Development of original domestic drugs with antiviral activity efficient against COVID-19 and influenza".

References:

1 Evans A.S., Kaslow R.A. eds. *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. 4th edn. Plenum Medical Book Company; New York: 1997.

- 2 Murphy F.A. *Epidemiology of viral diseases. Encyclopedia of Virology*, 1999, 482–487 (doi: 10.1006/rwvi.1999.0085)
- 3 Boncristiani H.F. Respiratory Viruses. *PMC NCBI, Encyclopedia of Microbiology*, 2009, 500–518, PMID: PMC7149556 (doi: 10.1016/B978-012373944-5.00314-X)
- 4 Webster RG. Influenza: An Emerging Disease. *Emerg Infect Dis.*, 1998, 4: 436–441.
- 5 Shereen M.A., Khan S., Kazmi A., Bashir N. Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 2020, 24: 91-98 (doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005)
- 6 Bonilla-Aldana D.K., Holguin-Rivera Y., Cortes-Bonilla I., Cardona-Trujillo M.C., Rodriguez-Morales A.J. Coronavirus infections reported by ProMED, February 2000–January 2020. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, 35: 101575 (doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101575)
- 7 Yang Y., Peng F., Wang R., Guan K., Chang C. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 109: 102434 (doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434)
- 8 Vos L.M., Bruning A.H.L., Reitsma J.B., et al. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clin Infect Dis.*, 2019, 69(7): 1243-1253 (doi: 10.1093/cid/ciz056)
- 9 Zimmerman P.A., King C.L., Ghannoum M., Bonomo R.A., Procop G.W. Molecular Diagnosis of SARS-CoV-2: Assessing and Interpreting Nucleic Acid and Antigen Tests. *Pathog Immun.*, 2021, 6(1): 135–156 (doi: 10.20411/pai.v6i1.422)
10. Chan L., Alizadeh K., Fazel F., Kakish J.E., Karimi N. et al. Review of Influenza Virus Vaccines: The Qualitative Nature of Immune Responses to Infection and Vaccination Is a Critical Consideration. *Vaccines*, 2021, 9(9): 979-997 (doi: 10.3390/vaccines9090979)
- 11 Nypaver C., Dehlinger C., Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J.MidwiferyWomensHealth*, 2021, 66(1): 45-53 (doi: 10.1111/jmwh.13203)
- 12 Zhang Z., Shen Q., Chang H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front. Immunol.*, 2022, 13 (doi: 10.3389/fimmu.2022.843928)
- 13 Khandker S.S., Godman B., Jawad M.I., Meghla B.A., Tisha T.A. et. al. A Systematic Review on COVID-19 Vaccine Strategies, Their Effectiveness, and Issues. *Vaccines*, 2021, 9(12): 1387 (doi: 10.3390/vaccines9121387)
- 14 Bogoyavlenskiy A.P., Turmagambetova A.S., Berezin V.E. Levels of Antiviral Therapy. *J. Human Virology & Retrovirology*, 2016, 3(3):1-6 (doi: 10.15406/jhvr.2016.03.00093)
- 15 Kausar S., Khan F.S., Mujeeb M.I., Rehman U., Akram M. et.al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2021, 35: 20587384211002621 (doi: 10.1177/20587384211002621)
- 16 Jen H.H., Chang, W.J. Lin T.Y., Hsu C.Y., Amy Ming-Fang Yen A.M.-F., Lai C.C., Chen T. H.-H. Evaluating Clinical Efficacy of Antiviral Therapy for COVID-19: A Surrogate Endpoint Approach. *Infectious Diseases and Therapy*, 2021, 10: 815–825 (doi: 10.1007/s40121-021-00431-9)
- 17 Chowell G., Echevarría-Zuno S., Viboud C., Simonsen L., Tamerius J., Miller V.A., Borja-Aburto V.H. Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico. *PLoS Med.*, 2011, 8(5): e1000436. (doi: 10.1371/journal.pmed.1000436)
- 18 Khanna M., Saxena L., Gupta A., Roopali K. “Influenza Pandemics of 1918 and 2009” . *Future Virology*. 2013, 8 (4): 335-342.
- 19 Taubenberger J.K., Reid A.H., Janczewski T.A., Fanning T.G. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol.Sci.*, 2001, 356: 829–1839.
- 20 Smith G. J. D., Vijaykrishna D., Bahl J. et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*, 2009, 459(7250): 1122–1125.
- 21 Nelson M., Gramer M., Vincent A. and Holmes E.C. Global transmission of influenza viruses from humans to swine. *Journal of General Virology*, 2012, 93(10): 2195–2203.
- 22 Wang L.S., Wang Y.R., Ye D.W., Liu Q.Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Inter. J. of Antimicrobial Agents*. 2020, (doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948)
- 23 Wu Y.C., Chen C.C., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020, 83(3): 217-220 (doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270)

- 24 Majumdar A., Malviya N., Alok S. An overview on COVID-19 outbreak: Epidemic to pandemic. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2020, 11(5):1958-1968 (doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(5).1958-68)
- 25 Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19: 141–154 (doi: 10.1038/s41579-020-00459-7)
- 26 Covid-19 coronavirus pandemic. *Worldometer*. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- 27 Li H., Hu C.Y., Wu N.P., Yao H.P., Li L.J. Molecular characteristics, functions, and related pathogenicity of MERS-CoV proteins. *Engineering*, 2019, 5(5): 940-947 (doi: 10.1016/j.eng.2018.11.035)
- 28 Hussain M., Galvin H.D., Haw T.Y., Nutsford A.N., Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist.*, 2017, 10:121–134 (doi: 10.2147/IDR.S105473)
- 29 Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, 39(7): 1201–1208 (doi: 10.1007/s10096-020-03840-9)
- 30 Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., Yamamoto A., Omoto Sh., Baba K., Hashimoto T., Ishida K., Kushima Y., Hattori K., Kawai M., Yoshida R., Kobayashi M., Yoshinaga T., Sato A., Okamatsu M., Sakoda Y., Kida H., Shishido T., Naito A. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res.*, 2018, 160: 109–117 (doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008)
- 31 Gubareva L.V., Fry A.M. Baloxavir and Treatment-Emergent Resistance: Public Health Insights and Next Steps. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020, 221(3): 337–339 (doi: 10.1093/infdis/jiz245)
- 32 Eastman R.T., Roth J.S., Brimacombe K.R., Simeonov A., Shen M., Patnaik S., Hall M.D. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent. Sci.*, 2020, 6(5): 672-683 (doi: 10.1021/acscentsci.0c00489)
- 33 Wang Y., Zhang D., Du G., et.al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet*, 2020, 395: 1569–1578 (doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- 34 Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 2017, 93(7): 449-463 (doi:10.2183/pjab.93.027).
- 35 Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.*, 2018, 153: 85-94. (doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003)
- 36 Chandwani A., Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2008, 4(5): 1023-1033 (doi: 10.2147/tcrm.s3285)
- 37 Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care.*, 2020, 57: 279–283 (doi: 10.1016/j.jcrrc.2020.03.005)
- 38 Costedoat-Chalumeau N., Dunogué B., Leroux G. et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.*, 2015, 49: 317–326 (doi.org/10.1007/s12016-015-8469-8)
- 39 Tang D., Li J., Zhang R., Kang R., Klionsky D.J. Chloroquine in fighting COVID-19: good, bad, or both? *Autophagy*. 2020; 16(12): 2273–2275 (doi: 10.1080/15548627.2020.1796014)
- 40 Berdimuratova G.D., Muzychkina R.A., Korulkin D.Yu., Abilov Zh.A., Tulegenova A.U. *Biologically active substances of plants. Isolation, division, analysis*, 2006, Almaty: Atamura, 438 p.
- 41 Zhao Y., Wu Y., Wang M. Bioactive Substances of Plant Origin. *Handbook of Food Chemistry*, Cheung, P., Mehta, B. (eds), 2015, Springer: 967–1008 (doi: 10.1007/978-3-642-36605-5_13)
- 42 Worthley D. L., Bardy P. G., Mullighan C. G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Internal. Medicine Journal*, 2005, 35 (9): 548-555 (doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00908.x)
- 43 Ludwig S., Ehrhardt C., Hrinčius E.R., Korte V., Mazur I., Droebner K., Poetter A., Dreschers S., Schmolke M., Planz O. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Res.*, 2007, 76: 38-47.
- 44 Li Y., Jiang R., Ooi L. S. M., But P. P. H. Ooi V.E.C. Antiviral triterpenoids from the medicinal plant *Schefflera heptaphylla*. *Phytotherapy Research*, 2007, 5: 466-470 (doi: 10.1002/ptr.1962)
- 45 Sawai R., Kuroda K., Shibata T., Gomyou R., Osawa K., Shimizu K. Anti- influenza virus activity of *Chaenomeles sinensis*. *J. Ethnopharmacol.*, 2008, 118: 108-112 (doi: 10.1016/j.jep.2008.03.013)
- 46 Hudson J.B. The use of herbal extracts in the control of influenza. *J. Med. Plants. Res.*, 2009, 3: 1189-1194.

- 47 Musarra-Pizzo M., Ginestra G., Smeriglio A. et al. The Antimicrobial and Antiviral activity of polyphenols from almond (*Prunus dulcis* L.) skin. *Nutrients*. 2019, 11(10): 2355 (doi: 10.3390/nu11102355)
- 48 Chang K.O., Kim Y., Lovell S., Rathnayake A.D., Groutas W.C. Antiviral Drug Discovery: Norovirus Proteases and Development of Inhibitors. *Viruses*, 2019, 11(2): 197 (doi: 10.3390/v11020197).
- 49 Subedi L., Tchen S., Prasad Gaire B., Hu B. and Hu K. Adjunctive nutraceutical therapies for COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22: 1963 (doi: 10.3390/ijms22041963)
- 50 Berezin V., Bogoyavlenskiy A., Alexyuk M., Alexyuk P. Plant metabolites as antiviral preparations against coronaviruses. *J. Medicinal Food*, 2021, 24(10): 1028-1038 (doi: 10.1089/jmf.2020.0190)
- 51 Ali S., Alam V., Khatoon F., Fatima U., Elaslali A.E., Mohd Adnan M., Islam A., Hassan I., Snoussi M., De Feo V. Natural products can be used in therapeutic management of COVID-19: Probable mechanistic insights. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 147: 112658 (doi: 10.1016/j.biopha.2022.112658)
- 52 Dushenkov V., Dushenkov A. Botanicals as prospective agents against SARS-COV-2 virus. *Paemi Sino.*, 2022, 24(1): 113–122 (doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-1-113-122)
- 53 Dou D., Revol R., Östbye H., Wang H., Daniels R. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front. Immunol. Sec. Microbial Immunology*, 2018, 9: 1581 (doi: 10.3389/fimmu.2018.01581)
- 54 Loregian A., Mercorelli B., Nannetti G., Compagnin C., Palù G. Antiviral strategies against influenza virus: towards new therapeutic approaches. *Cellular and Molecular Life Sciences.*, 2014, 71: 3659–3683.
55. Tao K., Tzou P.L., Nouhin J., Bonilla H., Jagannathan P., Shafer R.W. SARS-CoV-2 antiviral therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 2021, 34(4): 109–121 (doi: 10.1128/CMR.00109-21)
- 56 Jackson C.B., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(1): 3–20 (doi: 10.1038/s41580-021-00418-x)
- 57 Kausar S., Said Khan F.S., Malik A. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2021, 35: 20587384211002621 (doi: 10.1177/20587384211002621)
- 58 Kumari R., Sharma S.D., Kumar A., Ende Z., Mishina M., Wang Y., Falls Z., Samudrala R., Pohl J., Knight P.R. Antiviral Approaches against Influenza Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 2023, 36(1): e0004022 (doi: 10.1128/cmr.00040-22)
- 59 Bergstrom D.E., Lin X., Wood T.D., Witvrouw M., Ikeda S., et al. Polysulfonates derived from metal thiolate complexes as inhibitors of HIV–1 and various other enveloped viruses in vitro. *Antivir Chem Chemother.*, 2002, 13(3): 185–195 (doi: 10.1177/095632020201300305)
- 60 Sepúlveda–Crespo D., Gómez R., De La Mata F.J., Jiménez J.L., Muñoz-Fernández M.A. Polyanionic carboxilane dendrimer–conjugated antiviral drugs as efficient microbicides: Recent trends and developments in HIV treatment/therapy. *Nanomedicine*, 2015, 11(6): 1481–1498 (doi: 10.1016/j.nano.2015.03.008)
- 61 Tan S., Lu L., Li L., Liu J., Oksovet Y. et al. Polyanionic candidate microbicides accelerate the formation of semen–derived amyloid fibrils to enhance HIV–1 infection. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59777 (doi: 10.1371/journal.pone.0059777)
- 62 Loginova S.Y., Kovalchuk A.V., Borisevich S.V., Syromiatnikova S.I., Boriseviche G.V. et al. Antiviral activity of an interferon inducer amixin in experimental West Nile Fever. *Vopr Virusol.*, 2004, 49(2): 8–11.
- 63 Worthley D. L., Bardy P. G., Mullighan C. G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Internal Medicine Journal*, 2005, 35 (9): 548-555 (doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00908.x)
- 64 Xiao S., Si L., Tian Z., Fan Z., Meng K. et al. Pentacyclic triterpenes grafted on CD cores to interfere with influenza virus entry: A dramatic multivalent effect. *Biomaterials*, 2016, 78:74–85 (doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.034)
- 65 Darshani P., Sarma S.S., Srivastava A.K., Baishya R., Kumar D. Anti-viral triterpenes: a review. *Phytochemistry Reviews*. 2022, 21: 1761–1842 (doi: 10.1007/s11101-022-09808-1)
- 66 Li H., Cheng C., Shi S., Wu Y., Gao Y. et al. Identification, optimization, and biological evaluation of 3-O-β-chacotriosyl ursolic acid derivatives as novel SARS-CoV-2 entry inhibitors by targeting the prefusion state of spike protein. *Eur J Med Chem*. 2022, 238: 114426 (doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114426)

- 67 Majnooni M.B., Fakhri S., Bahrami G., Naseri M., Farzaei M.H., Echeverría J. Alkaloids as Potential Phytochemicals against SARS-CoV-2: Approaches to the Associated Pivotal Mechanisms. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2021, 2021: 6632623 (doi: 10.1155/2021/6632623)
- 68 Kim D.E., Min J.S., Jang M.S., Lee J.Y., Shin Y.S. et al. Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids tetrandrine, fangchinoline and cepharanthine inhibit human coronavirus OC43 infection of MRC5 human lung cells. *Biomolecules.* 2019, 9(11): 696 (doi: 10.3390/biom9110696)
- 69 Li W.R., Li X., He J., Jiang S., Liu S., Yang J. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry. *Viruses*, 2016, 8(1): 6 (doi: org/10.3390/v8010006)
- 70 Shang J., Wan Y., Luo C., Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS.* 2020, 117(21): 11727-11734 (doi: 10.1073/pnas.2003138117)
- 71 Ho T.Y., Wu S.L., Chen J.C. et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.*, 2007, 74(2): 92–101 (doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.014.)
- 72 Rolta R., Salaria D., Sharma P., Sharma B., Kumar V., Rathi B., et al. Phytocompounds of *Rheum emodi*, *Thymus serpyllum*, and *Artemisia annua* inhibit spike protein of SARS-CoV-2 binding to ACE2 receptor: In silico approach. *Current Pharmacology Reports*, 2021, 7(4): 135–149 (doi: 10.1007/s40495-021-00259-4)
- 73 Goc A., Sumera W., Rath M., Niedzwiecki A. Phenolic compounds disrupt spike-mediated receptor-binding and entry of SARS-CoV-2 pseudo-virions. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253489 (doi:10.1371/journal.pone.0253489)
- 74 Xu H., Liu B., Xiao Z., Zhou M., Ge L., Jia F. et al. Computational and experimental studies reveal that thymoquinone blocks the entry of coronaviruses into in vitro cells. *Infectious Diseases and Therapy*, 2021, 10(1): 483–94 (doi: 10.1007/s40121-021-00400-2)
- 75 Bogoyavlenskiy A., Alexyuk M., Alexyuk P., Berezin V., Almalki F.A. et al. Computer analysis of the inhibition of ACE2 by flavonoids and identification of their potential antiviral pharmacophore Site. *Molecules*, 2023, 28(9): 3766 (doi: 10.3390/molecules28093766)
- 76 Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H., Kim M.Y., Park J.Y. et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, 18: 7040–7047 (doi: 10.1016/j.bmc.2010.09.035)
- 77 Colunga Biancatelli R.M.L., Berrill M., Catravas J.D., Marik P.E. Quercetin and vitamin C: An experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1451 (doi: 10.3389/fimmu.2020.01451)
- 78 Chen L., Li J., Luo C., Liu H., Xu W. et al. Binding interaction of quercetin-3-beta-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL(pro): Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14(24): 8295–8306 (doi: 10.1016/j.bmc.2006.09.014)
- 79 Goc A., Niedzwiecki A., Ivanov V., Ivanova S., Rath M. Inhibitory effects of specific combination of natural compounds against SARS-CoV-2 and its Alpha, Beta, Gamma, Delta, Kappa, and Mu variants. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 2022, 11(4): 87–94 (doi: 10.1556/1886.2021.00022)
- 80 Zhang D.H., Wu K.L., Zhang X., Deng S.Q., Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *Journal of Integrative Medicine*, 2020, 18(2): 152–158 (doi: 10.1016/j.joim.2020.02.005)
- 81 Mishra P., Sohrab S., Mishra S.K. A review on the phytochemical and pharmacological properties of *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 7(1): 1–11 (doi: 10.1186/s43094-021-00219-1)
- 82 Garcia S. Pandemics and traditional plant-based remedies. A historicalbotanical review in the era of COVID19. *Front Plant Sci.*, 2020, 11: 571042 (doi: 10.3389/fpls.2020.571042)
- 83 Gubareva L., Mohan T. Antivirals targeting the neuraminidase. In: *Additional Perspectives on Influenza: The Cutting Edge* Neumann G. and Yoshihiro Kawaoka Y. (ed.), 2020, Cold Spring Harbor Laboratory Press (doi: 10.1101/cshperspect.a038455)
- 84 Bantia S., Parker C.D., Ananth S.L., Horn L.L., Andries K. et al. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45(4): 1162-1167 (doi: 10.1128/AAC.45.4.1162-1167.2001)
- 85 Lloren K.K., Kwon J.J., Choi W.S., Jeong J.H., Ahn S.J. et al. In vitro and in vivo characterization of novel neuraminidase substitutions in influenza A(H1N1)pdm09 virus identified using laninamivir-mediated in vitro selection. *J. Virol.*, 2019, 93(6): e01825-18 (doi: 10.1128/JVI.01825-18)

86 Theisen L.L., Muller C.P. EPs®7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 2012, 94(2): 147–56 (doi: 10.1016/j.antiviral.2012.03.006)

87 Theisen L.L., Erdelmeier C.A., Spoden G.A., Boukhallouk F., Sausy A., Florin L. Tannins from *Hamamelis virginiana* bark extract: Characterization and improvement of the antiviral efficacy against influenza A virus and human papillomavirus. *PloS One*, 2014, 9(1): e88062 (doi: 10.1371/journal.pone.0088062)

88 Döring K., Langeder J., Duwe S., Tahir A., Grienke U., Rollinger J.M. et al. Insights into the direct anti-influenza virus mode of action of *Rhodiola rosea*. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153895 (doi: 10.1016/j.phymed.2021.153895)

89 Turmagambetova A., Sokolova N., Zaitseva I., Alexyuk M., Bogoyavlenskiy A., Berezin V. Essential oils as antiviral preparations. *Journal of Biotechnology*, 2015, 208: S93 (doi: 10.1016/j.jbiotec.2015.06.291)

90 Alekseyuk P.G., Moldakhanov E.S., Akanova K.S., Anarkulova E.I., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Standardization of saponin-containing preparations with antiviral activity. *International Journal of Applied and Basic Research* (Russia), 2014, 6: 80-81.

91 Bogoyavlenskiy A.P., Adekenov S.M., Berezin V.E. Sravnitel'noe izuchenie virusingibiruyushchej aktivnosti nekotoryh kumarinov na modeli virusa grippa. *Doklady NAN RK*, 2014, 2: 57-62.

92 Turmagambetova A.S., Bogoyavlenskiy A.P., Alekseyuk P.G., Alekseyuk M.S., Sokolova N.S., Omirtaeva E.S., Zaitseva I.A., Berezin V.E. Phenolic acids of plant origin as a promising source for the development of antiviral agents. *Medicine*, 2019, 7-8(205-206): 65-76 (doi: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-65-76)

93 Turmagambetova A.S., Sokolova N.S., Alekseyuk M.S., Anarkulova E.I., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Influence of polyphenolic drugs on different subtypes of influenza A virus neuraminidase. *Basic Research* (Russia), 2015, 2(20): 4430-4434.

94 Zhanymkhanova P.Zh., Toigambekova N.N., Esmaganbetova A.M., Turmagambetova A.S., Turysbaeva A.Sh., Alekseyuk M.S., Babenko A.S., Baisarov G., Mukusheva G.K., Bogoyavlenskii A.P., Berezin V.E., Adekenov S.M. Izuchenie protivovirusnoi aktivnosti nekotorykh flavonoidov i ikh proizvodnykh. *Doklady NAN RK*, 2015, 3:179-184.

95 Turmagambetova A.S., Akanova K.S., Alekseyuk P.G., Bogoyavlenskii A.P., Sokolova N.S., Alekseyuk M.S., Omirtaeva E.S., Zaitseva I.A., Moldakhanov E.S., Anarkulova E.I., Zhumanov Zh.Zh., Berezin V.E. Protivovirusnye svoistva rastitelnogo preparata VF-3. *Mikrobiologiya zhəne virusologiya*, 2018, 3(22): 67-74.

96 Sokolova N.S., Turmagambetova A.S., Alekseyuk M.S., Zaitseva I.A., Alekseyuk P.G., Bogoyavlenskii A.P., Berezin V.E. Sravnitel'noe izuchenie antivirusnoi aktivnosti izoflavonov soi ginestina i daidzeina. *Izvestiya NAN RK, ser. biol., med.*, 2014, 2: 113-117.

97 Turmagambetova A.S., Omirtaeva E.S., Alekseyuk M.S., Bogoyavlenskii A.P., Berezin V.E. Otsenka terapevticheskoi i profilakticheskoi aktivnosti novogo antivirusnogo preparata rastitelnogo proiskhozhdeniya "Flavovir" in vitro i in vivo. *Izvestiya NAN RK, ser. biol., med.*, 2016, 3: 118-126.

98 Turmagambetova A.S., Bogoyavlenskii A.P., Sokolova N.S., Omirtaeva E.S., Berezin V.E. Protivovirusnye svoistva mangustina i gartanina. *Novosti nauki Kazakhstana*, 2020, 4(147): 41-51.

99 Bogoyavlenskiy A., Turmagambetova A., Berezin V., Alexyuk P., Alexyuk M. et al. The therapeutic activity of some xanthenes in experimental influenza infection. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2021, 35(1): S65 (doi: 10.1080/13102818.2020.1871545)

100. Bogoyavlenskiy A.P., Turmagambetova A.S., Berezin V.E. Antiviral drugs of plant origin. *Basic research* (Russia), 2013, 6(5): 1141-1145

101 Uzunzhasova A.B., Turmagambetova A.S., Zaitseva I.A., Alexyuk M.S., Sokolova N.S., Korulkin D.Yu., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Comparative study antiviral activity of quercetin and its derivatives. *European Science Review*. 2014, 2:3-7.

102 Alekseyuk M.S., Alekseyuk P.G., Zaitseva I.A., Sokolova N.S., Turmagambetova A.S., Korulkin D.Yu., Bogoyavlenskiy A.P., Berezin V.E. Study of virus-inhibiting activity of kaempferol glycosides. *News of NAS RK, ser. biol., med.*, 2014, 5: 41-43.

103 Alexyuk P.G., Bogoyavlenskiy A.P., Alexyuk M.S., Turmagambetova A.S., Zaitseva I.A., Omirtaeva E.S., Berezin V.E. Adjuvant activity of multi-molecular complexes based on *Glycyrrhiza glabra*

saponins, lipids and influenza virus glycoproteins. *Archives of Virology*, 2019, 164(7): 1793-1803 (doi: 10.1007/s00705-019-04273-2)

104 Turmagambetova A.S., Zaitseva I.A., Omirtaeva E.S., Sokolova N.S., Bogoyavlenskii A.P., Atazhanova G.A., Mukusheva G.K., Adekenov S.M., Berezin V.E. Rastitelnye terpenoidy, kak osnova sozdaniya novykh protivovirusnykh preparatov. *Novosti nauki Kazakhstana*, 2018, 137: 57-65.

105 Turmagambetova A.S., Aleksyuk M.S., Bogoyavlenskii A.P., Omirtaeva E.S., Sokolova N.S., Berezin V.E. Stimulyatsiya obshchego protivovirusnogo immuniteta metoksisflavonoidami rastitelnogo proiskhozhdeniya. *Mikrobiologiya zhəne virusologiya*, 2018, № 3 (22), s.57-67.

106 Jassim SA, Naji MA. Novel antiviral agents: A medicinal plant perspective. *J.Applied Microbiology*, 2003, 95(3): 412–27 (doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.02026.x)

107 Musarra-Pizzo M, Pennisi R, Ben-Amor I, Mandalari G, Sciortino MT. Antiviral activity exerted by natural products against human viruses. *Viruses*, 2021, 13(5): 828 (doi: 10.3390/v13050828)

108 Giordano D., Facchiano A., Carbone V. Food plant secondary metabolites antiviral activity and their possible roles in SARS-CoV-2 treatment: An overview. *Molecules*, 2023, 28(6): 2470 (doi: 10.3390/molecules28062470)

109 Chouksey, D., Sharma, P., & Pawar, R. Biological activities and chemical constituents of *Illicium verum* hook fruits (Chinese star anise). *Der Pharmacia Sinica*, 2010, 1(3), 1–10.

110 Patra J.K., Das G., Bose S., Banerjee S., Vishnuprasad C.N. Rodriguez-Torres M.P., Shin H.-S. Star anise (*Illicium verum*): Chemical compounds, antiviral properties, and clinical relevance. *Phytother. Res.* 2020, 34(6): 1248-1267 (doi: 10.1002/ptr.6614)

111 Freddy A. Bernal F.A., Coy-Barrera E. Molecular docking and multivariate analysis of xanthenes as antimicrobial and antiviral agents. *Molecules*, 2015, 20: 13165-13204 (doi: 10.3390/molecules200713165)

112 Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2020, 10(5): 766–88 (doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008)

113 Napolitano F., Xu X., Gao X. Impact of computational approaches in the fight against COVID-19: An AI guided review of 17 000 studies. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(1): bbab456 (doi: 10.1093/bib/bbab456)

114 Pandey P., Rane J.S., Chatterjee A., Kumar A., Khan R., Prakash A., Ray S. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: An in silico study for drug development. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2020, 22: 1–11 (doi: 10.1080/07391102.2020.1796811)

115 Muhammad S., Hira S., Al-Sehemi A.G., Abdullah H., Khan M., Irfan M., Iqbal J. Exploring the new potential antiviral constituents of *Moringa oliefera* for SARS-CoV-2 pathogenesis: An in silico molecular docking and dynamic studies. *Chem. Phys. Lett.*, 2021, 767: 138379 (doi: 10.1016/j.cplett.2021.138379)

116 Mukhtar M., Arshad M., Ahmad M., Pomerantz R., Wigdahl B., Parveen Z. Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Res.*, 2008, 131(2): 111–120 (doi: 10.1016/j.virusres.2007.09.008)

117 Ben-Shabat S., Yarmolinsky L., Porat D., Dahan A. Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Deliv Transl Res.*, 2020, 10(2): 354–367 (doi: 10.1007/s13346-019-00691-6)

118 Thomas E., Stewart L.E., Darley B.A., Pham A.M., Esteban I., Panda S.S. Plant-based natural products and extracts: potential source to develop new antiviral drug candidates. *Molecules*, 2021, 26(20): 6197 (doi: 10.3390/molecules26206197)

119 Khakimov B., Tseng L. H., Godejohann M., Bak S., Engelsen S.B. Screening for triterpenoid saponins in plants using hyphenated analytical platforms. *Molecules*, 2016, 21(12): 1614 (doi: 10.3390/molecules21121614)

120 Bucar F., Wubea A., Schmid M. Natural product isolation – how to get from biological material to pure compounds. *Nat. Prod. Rep.*, 2013, 30: 525–545. |

121 Jorge T.F., Mata A.T., António C. Mass spectrometry as a quantitative tool in plant metabolomics. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.*, 2016, 28, 374(2079): 20150370 (doi: 10.1098/rsta.2015.0370)