

УДК 615.322 + 615.281.8

ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ (ЧАСТЬ I)

© 2024 г. В. А. Федорова*, К. В. Сивак, К. И. Стосман

НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: vikusik_bio_24@mail.ru

Поступила в редакцию 24.11.2023 г.

После доработки 08.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

В обзоре (1 часть) представлен анализ публикаций, посвященных противовирусной активности лекарственных растений в отношении вируса гриппа. Проведенный анализ показал, что 63 растения являются весьма перспективными источниками для получения противогриппозных препаратов. Их корни, стебли, листья и плоды содержат разнообразные по своей химической природе соединения, ингибирующие репродукцию вируса гриппа, как *in vitro*, так и *in vivo*. При этом мишенью для этих соединений могут быть не только компоненты вирусной частицы (гликопротеины оболочки вируса и компоненты полимеразного комплекса), но и сигнальные пути клетки, используемые вирусом на разных этапах своего жизненного цикла. Первая часть нашего обзора посвящена активным веществам, содержащимся в 28 растениях.

Ключевые слова: лекарственные растения, растительные экстракты, вирусы гриппа, противовирусная активность

DOI: 10.31857/S0033994624010019, EDN: NIOAXD

Грипп, являющийся высоко контагиозным вирусным заболеванием, до сих пор остается актуальной и опасной инфекцией во всем мире. Все больше работ посвящено появлению новых мутаций вируса гриппа, приводящих к резистентности ко многим используемым противовирусным химиотерапевтическим средствам. В настоящее время для терапии гриппозной инфекции широко применяются этиотропные препараты, относящиеся к трем классам: блокаторы М2-каналов (“Амантадин” и “Ремантадин”), ингибиторы нейраминидазы и ингибиторы РНК-полимеразы. “Амантадин” и “Ремантадин” в низких концентрациях взаимодействуют с участком на N-конце трансмембранного домена молекулы М2 белка и блокируют функцию протонного канала, препятствуя разборке вирусной частицы при эндоцитозе. При высоких концентрациях эти препараты ингибируют конформационные изменения в молекуле гемагглютинина, необходимые для слияния вирусной и эндосомальной мембран за счет повышения рН внутри эндосомы [1]. Ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир фосфат (“Тамифлю”) и

занамивир (“Реленза”), блокируют нейраминидазную активность, предотвращая выход и распространение вирусных частиц [2]. Ингибиторы полимеразы, рибавирин (“Виразол”/“Ребетол”) и балоксавир марбоксил (“Ксофлюза”), блокируют репликацию вируса, воздействуя на эндонуклеазную функцию полимеразного комплекса [3]. Однако высокая вариабельность генома вирусов гриппа дает им возможность приобретать резистентность к уже имеющимся препаратам. Так, все эпидемически актуальные штаммы вируса гриппа резистентны к блокаторам М2-канала, а в 2019 г. были зафиксированы случаи резистентности к балоксавиру марбоксилу, разрешенному для клинического применения в 2018 г. [4]. Кроме того, у этих препаратов есть и другие недостатки — это узкая специфичность, токсичность и высокая стоимость. Учитывая все вышеперечисленное, поиск и разработка новых и эффективных средств природного происхождения для терапии гриппозной инфекции являются актуальными.

Препараты на основе растительного сырья, издавна используемые человеком, не потеряли

своей актуальности и в настоящее время. Они широко используются в современной медицине наряду с синтетическими и имеют ряд преимуществ: низкая токсичность, высокая эффективность, широкий спектр действия. Очень велики возможности комплексного применения лекарственных средств растительного происхождения, т.к. лекарственные растения в своем большинстве совместимы между собой, и при сочетании лекарственных растений часто проявляется синергизм их действия.

В настоящее время широко исследуется противовирусная активность экстрактов и биологически активных веществ, полученных из лекарственных растений.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Вайда красильная (*Isatis indigotica* Fortune), лекарственное растение из семейства Крестоцветных (Brassicaceae), широко используется в традиционной китайской медицине. Листья (*Folium Isatidis*) и корень (*Radix Isatidis*) вайды применяют для профилактики и лечения различных воспалительных и инфекционных заболеваний (грипп, паротит, эпидемический энцефалит В, эпидемический миелиит и др.). Алкалоиды индиготин и индирубин, присутствующие в этом растении, обладают гепатопротекторным, противомикробным и противоопухолевым действием [5]. Помимо алкалоидов *I. indigotica* содержит множество других классов соединений, таких как органические кислоты, лигнаны, нуклеозиды, стероиды и аминокислоты. Противогриппозными свойствами, в основном, обладают соединения, выделенные из корня вайды красильной: клемастанин В, эпигоитрин, индирубин и эруковая кислота. Клемастанин В *in vitro* ингибирует репродукцию разных подтипов вируса гриппа человека и птиц. Мишенью для этого соединения являются ранние стадии жизненного цикла вируса: эндоцитоз и “раздевание” вирусной частицы. Кроме того, было показано, что клемастанин В нарушает процесс ядерного экспорта вРНП (вирусного рибонуклеопротеина) в клетках, инфицированных вирусом гриппа А/PR/8/34 (H1N1), возможно за счет воздействия на отдельные компоненты сигнальных путей клетки хозяина [6]. Другое соединение, выделенное

из вайды красильной, алкалоид эпигоитрин, приводит к невосприимчивости мышей к вирусу гриппа подтипа H1N1. Так, у животных, получавших это вещество в дозах 88 мг/кг и 176 мг/кг, отмечалось снижение смертности и титров вируса в легких. Механизм действия этого соединения заключается в его взаимодействии с компонентами противовирусного митохондриального пути. Эпигоитрин снижает экспрессию белка MFN-2 (митофузина-2) и увеличивает экспрессию MAVS (митохондриального противовирусного сигнального белка), что приводит к повышению продукции IFN- β (интерферона- β) и IFITM3 (интерферон-индуцируемого мембранного белка 3) [7]. Похожим механизмом действия обладает и другой алкалоид *I. indigotica*, индирубин [8]. Не менее интересно с фармакологической точки зрения еще одно вещество, содержащееся в корнях вайды — эруковая кислота. Ее противогриппозный эффект заключается в снижении транскрипционной активности вирусной РНК-полимеразы. Она также обладает противовоспалительным механизмом действия. Блокируя NF- κ B и p38 MAPK-сигнальные пути за счет снижения транскрипционной активности ISGF-3 (IFN-стимулируемого генетического фактора 3 типа), эруковая кислота ингибирует синтез провоспалительных цитокинов IL-6 (интерлейкина-6), TNF- α (фактора некроза опухоли- α), IL-10 (интерлейкин-10), IL-8 (интерлейкина-8), MCP-1 (моноцитарного хемотаксического фактора-1), MCP-2 (моноцитарного хемотаксического фактора-2) и RANTES (цитокина, синтезируемого нормальными Т-лимфоцитами) в клетках, инфицированных вирусом гриппа. У животных, получавших это вещество, отмечали снижение вирусной нагрузки в легких и уменьшение миграции цитотоксических Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Все это способствовало уменьшению очагов поражения в ткани легкого и увеличивало продолжительность жизни животных [9].

Растения рода Ладанник (*Cistus*) широко используются в традиционной медицине. Противовирусный эффект выявлен у богатого высокомолекулярными фенолами экстракта (CYSTUS052), полученного из растения ладанник серый (*Cistus × incanus* L. Pandalis). Главными компонентами CYSTUS052 являются флаван-3-олы и проантоцианидины, которые ингибируют репродукцию разных подтипов ви-

руса гриппа человека и птиц. Кроме того, его длительное применение не приводит к развитию резистентности вируса гриппа. Противовирусный эффект экстракта ладанника достигается за счет взаимодействия его полифенольных компонентов с поверхностью вирусной частицы, тем самым нарушая взаимодействие гемагглютинина с рецепторами на поверхности заражаемой клетки [10]. В экспериментах на мышах, инфицированных высокопатогенным вирусом птиц H7N7, было показано, что при аэрозольном введении CYSTUS052 у животных не регистрировали клинические симптомы и не наблюдали гистологические изменения в эпителиальных клетках бронхов [11]. Согласно результатам клинического исследования, прием препарата, содержащего этот экстракт ладанника, пациентами с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, приводил к снижению продолжительности и тяжести заболевания [12].

Среди видов растительного сырья, богатого полифенольными соединениями, особый интерес представляет гранат обыкновенный (*Punica granatum* L.), который широко используется в традиционной медицине разных стран. Кожура плодов граната содержит множество различных флавоноидов, таких как кемпферол, кемпферол-3-О-глюкозид, эпикатехин, катехин, эпигаллокатехин-3-галлат, флаван-3-ол, кемпферол-3-О-рамногликозид, лютеолин 7-оглюкозид, лютеолин, нарингин, пеларгонидин, продельфиндин, кверцетин и рутин. Все эти вторичные метаболиты обладают противоопухолевой, противовирусной, противовоспалительной, антибактериальной и антиоксидантной активностями. N-бутанольная и этилацетатная фракции спиртового экстракта кожуры граната подавляют репродукцию вируса гриппа А *in vitro* [13]. Кроме того, этот экстракт способен ингибировать гемагглютинин и репликацию ВРНК (вирусной РНК) [14]. Максимальный противогриппозный эффект экстракта обеспечивается основным полифенольным соединением, содержащимся в кожуре граната, — пуникалагинном [15]. Как показали дальнейшие исследования, это вещество нарушает процесс выхода зрелых вирусных частиц из клетки, посредством ингибирования нейраминидазы [16].

Шалфей обыкновенный (*Salvia plebeia* R.Br.), растение, относящееся к семейству Яснотковые

(Lamiaceae), издавна используется в традиционной медицине для лечения простуды, гриппа, гепатита, кашля. Флавоноиды (гиспидулин, непетин, лютеолин) и метиловый эфир розмариновой кислоты, выделенные из надземной части шалфея, активно ингибируют нейраминидазу вируса гриппа [17].

Особый интерес вызывает ятрофа рассеченная (*Jatropha multifida* L.), относящаяся к семейству Молочайных (Euphorbiaceae), т.к. содержит дитерпеноиды и фенольные соединения. Корни и стебли ятрофы рассеченной обладают антибактериальным, противоопухолевым, противомалярийным, противолейшманиозным и противоязвенным действием. В экспериментах *in vitro* было показано, что максимальным вирусингибирующим действием в отношении вируса А/PR/8/34 (H1N1) обладали два экстракта корня *J. multifida* — водный и хлороформный, отличающиеся друг от друга механизмами действия. Водный экстракт корня ингибирует процесс прикрепления вирусной частицы к поверхности клетки, а хлороформный — репродукцию вируса внутри клетки [18]. Не менее интересно и другое растение, относящееся к этому роду — ятрофа куркас (*Jatropha curcas* L.). Было установлено, что водный и метаноловый экстракты листьев *J. curcas* способны ингибировать гемагглютинин вируса гриппа А/H1N1/PUNE/2009 [19].

Баланофора обвернутая (*Balanophora involu-crata* Hook.f. et Thomson) широко применяется в китайской традиционной медицине. Кверцитрин и флоридизин, содержащиеся в этилацетатном экстракте этого растения, способны активно ингибировать нейраминидазу вируса гриппа [20].

Содержащий большое количество разнообразных фенольных соединений представитель семейства бобовые (Fabaceae) — аспалатус линейный (*Aspalathus linearis* (Burm.f.) R.Dahlgren) обладает противоопухолевым, противовирусным и антиоксидантным действием. Щелочной экстракт листьев *A. linearis* весьма эффективен в отношении различных подтипов вирусов гриппа А и вирусов гриппа В, в том числе и в отношении осельтамивирустойчивых штаммов, и ингибирует поздние стадии жизненного цикла вируса [21].

В работе Liang Y. et al. [23] изучали противогриппозную активность неочищенного

экстракта цветков купальницы китайской (*Trollius chinensis* Bunge), которая издавна используется в традиционной китайской медицине для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, хронического тонзиллита и фарингита. Вирусингибирующее действие этого экстракта связано со снижением экспрессии TLR3 (Toll-подобного рецептора 3), TAK1 (киназы 1, активируемой трансформирующим фактором роста β), TBK1 (TANK-связывающей киназы) и IRF3 (регуляторного фактора интерферона 3) в легочной ткани мышей, инфицированных вирусом A/FM/1/47 (H1N1). В результате этого нарушается синтез IFN (интерферонов) I типа, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Таким образом, экстракт цветков купальницы препятствует развитию такого серьезного осложнения, как пневмония [22]. Согласно результатам экспериментов *in vitro*, вератровая кислота, витексин и троллин, содержащиеся в цветках *T. chinensis*, ингибируют репродукцию вируса гриппа за счет воздействия на TLR3-, TLR7- и TLR4 – сигнальные пути. Вследствие этого снижается индуцируемая вирусом продукция NO (оксида азота), IL-6 и TNF- α и стимулируется синтез интерферонов I типа. Цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, активируемые IFN- β (интерфероном- β) в дальнейшем способствуют элиминации вируса [23].

Водные и спиртовые экстракты корней герани кроваво-красной (*Geranium sanguineum* L.) используются в традиционной медицине для лечения желудочно-кишечных заболеваний, различных инфекций. Метанольный экстракт корней *G. sanguineum*, называемый полифенольным комплексом (ПК), активно ингибирует репликацию в культуре клеток вирусов гриппа А и В. Его интраназальное или аэрозольное применение снижало смертность у мышей, инфицированных вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). В результате фитохимического анализа в ПК были выявлены различные флавоноиды, катехины, галлотанины и фенолокислоты. Этот экстракт ингибирует синтез НА (гемагглютинина) и репликацию в РНК (вирусной РНК) в инфицированных вирусом клетках [24]. Апигенин, кверцетин-3-О-галактозид, (–)-катехин, (–)-эпикатехин, хлорогеновая и кофейные кислоты, содержащиеся в ПК, обладают выраженным противогриппозным эффектом [25]. Экстракту корней герани свойственна и антиок-

сидантная активность. Его применение значительно снижает уровни малонового диальдегида, основного маркера пероксидного окисления липидов, в легких и печени инфицированных мышей [26].

Гераниин, основное биологически активное вещество, содержащееся в герани Турнберга (*Geranium thunbergii* Siebold et Zucc.), демонстрирует активность в отношении ВПГ (вируса простого герпеса), ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека 1 типа), вируса денге 2 типа и энтеровируса человека 71. Спиртовой экстракт этого растения наряду с геранином содержит такие соединения, как кемпферитрин, корилагин, эллаговую и галловую кислоты, кемпферол 7-О-рамнозид, кверцетин, протокатеховую кислоту и кемпферол. В культуре клеток подавляет репродукцию вирусов гриппа А и В. Механизм действия спиртового экстракта заключается в ингибировании нейраминидазы вируса [27].

Горец китайский (*Polygonum chinense* L.), относящийся к семейству Гречишные (Polygonaceae), широко используемый в странах Азии для лечения ряда заболеваний, обладает противовирусной активностью. Согласно результатам фитохимических исследований, это растение содержит терпеноиды, алкалоиды, флавоноиды, танины, стероиды и гликозиды. Так, кверцетин, эллаговая кислота, метилгаллат и кофейная кислота ингибируют репродукцию вирусов гриппа А и В в культуре клеток. Механизм действия кверцетина на сегодняшний день изучен достаточно хорошо. Он взаимодействует с одной из субъединиц гемагглютинина НА2 и блокирует присоединение вируса к поверхности клетки [28]. Эллаговая кислота и метилгаллат воздействуют на ранние стадии жизненного цикла вируса гриппа, а кофейная кислота ингибирует нейраминидазу даже осельтамивир-устойчивых штаммов [29].

С фармакологической точки зрения представляют интерес также растения, относящиеся к семейству Орхидные (Orchidaceae). Блетилла полосатая (*Bletilla striata* (Thunb.) Rehb.f.) широко используется в традиционной китайской медицине благодаря своим противомикробным, антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Она содержит полисахариды, бибензил, производные фенантрена и дигидрофенантрена, флавоноиды и фенольные соединения. Производные фенантрена и ди-

гидрофенантрена 2,2',7'-тригидрокси-3',4,5',7'-тетраметокси-9',10'-дигидро-1,1'-дифенантрен, 4,4',7,7'-тетрагидрокси-2,2',8,8'-тетраметокси-1,1'-дифенантрен, 4,4',7,7'-тетрагидрокси-2,2'-диметокси-1,1'-дифенантрен, 2-гидроксил-4,7-диметоксифенантрен, 2,2'-дигидроксил-4,4',7,7'-9',10'-дигидро-1,6'-дифенантрен, выделенные из этанолового экстракта ризомов орхидеи, ингибируют НА(нейраминидазу) и транскрипцию мРНК матриксного белка вируса. Соединение 2,7-дигидроксил-4-метокси-9,10-дигидрофенантрен имеет в качестве мишени только нейраминидазу, а 2,2',7'-тригидрокси-3',4,5',7'-тетраметокси-9',10'-дигидро-1,1'-дифенантрен и 4,4',7-тригидрокси-2,2',7'-триметокси-1,1'-дифенантрен – матриксный белок [30].

Дендробиум благородный (*Dendrobium nobile* Lindl.) обладает широким спектром фармакологической активности, обусловленной содержанием в нем алкалоидов, сесквитерпеноидов, ароматических соединений и полифенолов. Среди такого большого количества различных биологических веществ большой интерес представляет алкалоид дендробин. Согласно результатам экспериментов *in vitro*, дендробин демонстрирует активность в отношении разных подтипов вируса гриппа А, в том числе и в отношении осельтамивир-устойчивого штамма. Дендробин блокирует ранние стадии вирусного жизненного цикла, он способен связываться с высококонсервативным участком NP (белка нуклеокапсида), ограничивая его ядерный экспорт и олигомеризацию, что приводит к нарушению процесса репликации в РНК [31].

Одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg.) семейства Сложноцветные (Asteraceae) в традиционной медицине используется для лечения лимфаденита, гепатита, инфекций мочевыводящих путей, простуды и лихорадки. Противогриппозная активность его водного экстракта *in vitro* обеспечивается за счет ингибирования активности вирусной РНК-полимеразы [32].

Противогриппозной активностью обладает водный экстракт корней Пиона молочноцветкового (*Paeonia lactiflora* Pall.) из семейства Пионовые (Paeoniaceae). Он содержит три активных в отношении вируса гриппа соединения: галловую кислоту, метилгаллат и пентагаллоилглюкозу. Пентагаллоилглюкоза ингибирует и НА, и НА

(нейраминидазу) вируса, а галловая кислота и метилгаллат только нейраминидазу [33].

Цезальпиния десятицветковая (*Caesalpinia decapetala* (Roth) Alston) содержит большое количество разнообразных биологически активных веществ: дитерпеноиды кассана, спатуленол, лупеол, ресвератрол, кверцетин, стигмастерол, астралагин и ситостерол. Экстракты цезальпинии обладают обезболивающим, антиоксидантным противоопухолевым и противовирусным действием. Согласно результатам экспериментов *in vitro*, этаноловый экстракт, полученный из стеблей и листьев *C. decapetala*, обладает активностью не только в отношении разных подтипов вируса гриппа человека, но также и в отношении вируса гриппа птиц. Механизм действия этого экстракта связан с ингибированием НА вируса. Экстракт защищает мышей от летальной гриппозной инфекции, снижает смертность, уменьшает вирусную нагрузку и очаги поражения в легких [34].

Коммелина обыкновенная или синеглазка (*Commelina communis* L.) – традиционное растение китайской медицины. Коммелина содержит алкалоиды, флавоноиды, полифенолы, полисахариды, стеролы и терпены. Противогриппозной активностью обладает алкалоид гомоноджиримицин [35]. В экспериментах на мышах было показано, что применение этого алкалоида в дозе 1 мг/кг снижало смертность и вирусную нагрузку в легких у животных, инфицированных вирусом гриппа А/PR/8/34 H1N1. Гомоноджиримицин предотвращает развитие воспаления в тканях легкого за счет снижения уровня TNF-α и IL-6. Кроме того, отмечается повышенная продукция INF-γ (интерферона-γ) и IL-10, необходимых для элиминации вируса из организма [36].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены противовирусные свойства растений рода Солодка (*Glycyrrhiza*). Основным вторичным метаболитом корня солодки является тритерпеновый гликозид глицирризин (глицирризиновая кислота). Он обладает противоопухолевым, антиоксидантным, противовоспалительным и противовирусным действием. Глицирризин активен в отношении герпеса-, корона-, альфа- и флавивирусов, вируса иммунодефицита человека, вируса везикулярного стоматита, вируса полиомиелита I типа, вируса коровьей оспы и в отношении вируса гриппа А.

Противогриппозный эффект этого вторичного метаболита связан с продукцией IFN- γ Т-лимфоцитами [37]. Хальконы эхинантин и изоликвитринин, выделенные из корня солодки гладкой (*Glycyrrhiza inflata* Batalin), активно ингибируют нейраминидазу вируса [38]. Похожим механизмом действия обладает глицирол, содержащийся в солодке уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC.) [39]. Этанольный экстракт этого растения подавляет индуцируемый вирусом синтез хемокина RANTES/CCL5, предотвращая тем самым развитие воспалительной реакции в тканях легкого [40].

Водный экстракт растения бархат амурский (*Phellodendron amurense* Rupr.), используемый в китайской традиционной медицине, демонстрирует активность *in vitro* и *in vivo* в отношении разных подтипов вируса гриппа А. Этот экстракт стимулирует врожденный иммунный ответ за счет воздействия на компоненты двух сигнальных путей — интерферона I типа и NF- κ B. Противогриппозные свойства корней бархата амурского связаны с алкалоидом берберинном [41]. Механизм его действия на вирус гриппа изучен достаточно широко. Берберин ингибирует нейраминидазную активность вируса, уменьшает воспалительный ответ в легких за счет снижения продукции NO, TNF- α и MCP-1 [42]. Этот алкалоид может нарушать ядерный экспорт вирусного нуклеопротеина посредством блокирования MAPK/ERK — сигнального пути [43].

Моринга масличная (*Moringa oleifera* Lam.) содержит алкалоиды, флавоноиды, фенольные кислоты, изотиоцианаты и фенилкарбамат, которые обладают противомикробным, противовоспалительным, противоопухолевым и противовирусным действием. Экстракт листьев моринги активен в отношении вируса ветряной оспы, ВИЧ и вируса гепатита. Соединения Моринга А, глюкоморингин и витексин подавляют репродукцию вируса гриппа А подтипа H1N1 в культуре клеток. Их механизм действия связан со снижением уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β в клетках хозяина [44]. Кроме того, вещество Моринга А ингибирует экспрессию и перенос в ядро TFEV (фактора транскрипции клеточного белка EB), что приводит к ослаблению аутофагии инфицированных клеток [45].

Канариум белый (*Canarium album* (Lour) Raeusch. ex DC.), относящийся к семейству Бурзеровые (Burseraceae), широко используется в традиционной китайской медицине для лечения респираторных заболеваний человека. Он содержит большое количество различных биологически активных веществ, обладающих противовоспалительным, антиоксидантным, противодиабетическим и противовирусным действием. Канаролеозиды В и С, мирицитин и кемпферол, содержащиеся в экстракте плодов *C. album*, ингибируют NA вируса гриппа, кверцетин — НА, а канаролеозид А — оба вирусных гликопротеина [46]. Изокорилагин блокирует выход зрелых вирусных частиц из клетки за счет взаимодействия с высококонсервативными аминокислотными остатками в молекуле нейраминидазы. Кроме того, он активен в отношении вирусов гриппа А, относящихся к разным подтипам [47]. Метилбrevифолинкарбоксилат, содержащийся в этилацетатном экстракте плодов *C. album*, ингибирует активность РНК-полимеразы за счет взаимодействия с кэп-связывающим доменом белка PB2 [48]. Уролитин М5, полученный из неочищенного экстракта канариума, обладает активностью в отношении вирусов гриппа А подтипов H1N1, H3N2 и в отношении вирусов, устойчивых к осельтамивиру. Механизм его действия заключается в ингибировании NA. Применение уролитина М5 в дозе 200 мг/кг снижало смертность животных в опытной группе по сравнению с контролем, уменьшало вирусную нагрузку в легких и повреждение легочной ткани за счет понижения уровней экспрессии NF- κ B, IL-6 и TNF- α [49].

Почки растения клейстокаликс покрытый (*Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr. et L. M. Perry), широко используемого в традиционной медицине стран Азии, содержат тритерпеноиды, флавоноиды и эфирные масла, обладающие антиоксидантным и противовоспалительным действием. (Е)-4,2',4'-тригидрокси-6'-метокси-3',5'-диметилхалкон, 2',4'-дигидрокси-6'-метокси-3',5'-диметилхалкон, 2',4'-дигидрокси-3'-метил-6'-метоксихалкон и 2,2',4'-тригидрокси-6'-метокси-3',5'-диметилхалкон, полученные из метанолового экстракта почек, активно ингибируют нейраминидазу вирусов гриппа подтипов H1N1 и H9N2 [50]. Похожим механизмом действия обладает мири-

цетин-3',5'-диметилловый эфир 3-О-β-галактопиранозид, содержащийся в листьях этого растения [51].

Не вызывает сомнений противовирусная активность бузины черной (*Sambucus nigra* L.). В традиционной медицине широко используются цветки и плоды этого растения, содержащие флавоноиды, фенольные кислоты, катехины и проантоцианидины. Ягоды бузины обладают противовирусным, иммуномодулирующим действием, антиоксидантным, антибактериальным и противоопухолевым действием. Флавоноиды 5,7,3',4'-тетра-О-метилкверцетин и 7-дигидрокси-4-оксо-2-(3,4,5-тригидроксифенил)хроман-3-ил-3,4,5-тригидроксициклогексанкарбоксилат, содержащиеся в экстракте плодов, за счет прямого взаимодействия с частицами вируса гриппа подтипа H1N1, нарушают процесс проникновения в клетку [52]. Высокие дозы водного экстракта влияют на проникновение, сборку и "почкование" вирусных частиц за счет ингибирования взаимодействия НА с липидными рафтами мембраны хозяйской клетки [53]. Природный цианидин-3-самбубиозид, содержащийся в этом растении, блокирует нейраминидазу вируса за счет взаимодействия с определенными аминокислотными остатками ее активного центра (356–364 а.о. и 395–432 а.о.) [54]. Фракции, полученные из сока ягод бузины, при пероральном введении уменьшали вирусную нагрузку в легких мышей, инфицированных вирусом, а также увеличивали уровень нейтрализующих антител и Ig A (иммуноглобулина А) в сыворотке крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [55]. Кроме того, экстракт плодов значительно увеличивал продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF-α [56]. Клинические исследования показали эффективность сиропа на основе сока плодов бузины [57].

Коптис китайский (*Coptis chinensis* Franch.) из семейства Лютиковые (Ranunculaceae) издавна использовался в традиционной китайской медицине. Вместе с корой магнолии лекарственной (*Magnolia officinalis* Rehder et E.H. Wilson) входил в состав лекарственного сбора, предназначенного для терапии сезонных простуд и гриппа. Корневища коптиса содержат большое количество изохинолинового алкалоида берберина. В экспериментах *in vitro* показано, что берберин ингибирует ЦПД (цитопатогенное действие)

и нейраминидазную активность вируса гриппа А H1N1. В опытах *in vivo* применение этого вещества приводило к снижению смертности и вирусной нагрузки в легких в опытной группе по сравнению с контролем. Отсутствие повреждений в органе-мишени на 2, 4 и 6 сутки после заражения вирусом связано со снижением продукции NO и подавлением транскрипции и экспрессии двух цитокинов TNF-α, MCP-1 [42]. Кроме того, риск развития вирусной пневмонии уменьшается благодаря тому, что этот изохинолиновый алкалоид супрессирует TLR7 – сигнальный путь [58]. Механизм действия берберина связан также с ингибированием MAPK/ERK – сигнального пути, что приводит к нарушению экспорта ВРНП из ядра в цитоплазму [43]. Кроме того, это вещество обладает антиоксидантным действием. Берберин блокирует NLRP3 (белок Nod-подобного рецептора 3) активацию инфламмосомы в макрофагах, инфицированных вирусом гриппа, посредством стимулирования митофагии и снижения уровня активных форм кислорода в митохондриях [59].

Лаггера птеродонта (*Laggetera pterodonta* (DC.) Sch.Bip. ex Oliv.), растение, широко используемое в традиционной китайской медицине для лечения гриппа, фаринголарингита и бронхита. Три дикаффеилхиновые кислоты, содержащиеся в водном экстракте этого растения, обладали активностью в культуре клеток в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и вируса гриппа А [60]. Сесквитерпеновая фракция *L. pterodonta in vitro* ингибировала репродукцию вируса гриппа на ранних стадиях жизненного цикла. Механизм действия тестируемого вещества связан с нарушением процесса фосфорилирования p65/NF-κB и p38/MAPK, что приводит к снижению экспрессии цитокинов и хемокинов (TNF-α, IL-8, IP-10, MIG, MIP-1α, IFN-α, IL-6, MCP-1 и RANTES), участвующих в развитии воспаления в легочной ткани [61]. Guan W. et al. [62] изучали активность основного сесквитерпена, содержащегося в *L. pterodonta*, – птеродонтовой кислоты. В результате этих исследований было показано, что птеродонтовая кислота нарушает процесс экспорта ВРНП из ядра в цитоплазму и уменьшает воспалительный ответ за счет ингибирования NF-κB сигнального пути [62]. Возможными мишенями для этой кислоты также могут выступать все три белка полимеразного комплекса вируса

(PB1, PB2 и PA), NP, неструктурный белок NS и матриксный протеин М. В дозе 100 мкг/мл птеродонтовая кислота снижает экспрессию RIG-1 (гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой), блокируя тем самым NF- κ B-сигнальный путь. Противовоспалительный механизм действия этого вещества обеспечивается за счет ингибирования экспрессии STAT-1 (преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1), IFN- α / β и PD-L1 (лиганда программируемой смерти 1), PD-L2 (лиганда программируемой смерти 2). Нарушение ядерного экспорта вРНП связано с тем, что птеродонтовая кислота блокирует TRAIL/FasL – стимулируемую активацию каспаз [63]. Активный компонент *L. pterodonta* C8, содержащий птеродонтовую кислоту, и птеродондиол, обладает широким спектром действия в отношении разных подтипов вируса гриппа А и уменьшает воспалительный ответ на инфекцию. Снижение выработки провоспалительных цитокинов связано с воздействием на TLR7 – сигнальный путь посредством ингибирования экспрессии TLR7, MyD88 и TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором TNF). Кроме того, птеродонтовая кислота и птеродондиол нарушают процессы фосфорилирования и транслокации p65 (субъединицы NF- κ B) в ядро, что также способствует уменьшению воспалительной реакции [64].

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi), широко используемый в китайской медицине, обладает жаропонижающим, противоопухолевым, противовоспалительным, противобактериальным и противовирусным действием. Основными биологически активными компонентами шлемника байкальского являются байкалин, байкалеин, вогонин, вогонин 7-О-глюкуронид, ороксилан А, ороксилан А 7-О-глюкуронид, апигенин и хризин. Байкалин и байкалеин ингибируют репликацию вирусов парагриппа, ВИЧ-1, гепатита В и коронавируса SARS (тяжелого острого респираторного синдрома). Этилацетатный и хлороформный экстракты шлемника *in vitro* ингибируют нейраминидазу вируса гриппа А. Согласно результатам хроматографического анализа, в этих экстрактах преобладают байкалеин и хризин. Механизм действия байкалеина заключается во взаимодействии с аминокислотными остатками в положениях 222, 224, 246 и 347 в активном участке NA1 [65].

Другой активный флавоноид, байкалин, может ингибировать репродукцию вируса гриппа А/PR/8/34 (H1N1) за счет стимулирования продукции IFN- γ CD4⁺, CD8⁺ – Т лимфоцитами и NK-клетками [66]. Его мишенью является нейраминидаза [67]. Следует отметить, что байкалин обладает еще одним противовирусным механизмом. Он может блокировать аутофагию, индуцированную вирусом гриппа [68]. Флавоноид вогонин обладает противовирусной активностью как в отношении вируса гриппа А, так и вируса гриппа В. В дозе 10 мкг/мл он стимулирует синтез IFN- β и IFN- γ и, как следствие из этого, продукцию МхА (белка устойчивости к миксовирусу) и OAS (олигоаденилат синтазы) в инфицированных клетках. Помимо этого, вогонин может ингибировать репродукцию вируса в культуре клеток за счет нарушения процесса фосфорилирования AMPK (5'АМФ-активируемой протеинкиназы), ключевого регулятора липидного и углеводного обмена [69]. Показано, что экстракт и содержащиеся в нем байкалеин, ороксилан А, вогонин и хризин активно ингибируют вирус гриппа H1N1 в культуре клеток MDCK и продукцию NO ЛПС стимулируемыми клетками RAW264.7. Применение обогащенного флавоноидами экстракта значительно снижало смертность животных, а также уменьшало вирусную нагрузку в легочной ткани. Одновременно с этим в легких животных, получавших экстракт, регистрировали снижение уровня TNF- α , IL-6, MCP-1 и увеличение уровней IFN- γ и IL-10 [70].

Вся информация об активных компонентах лекарственных растений, обладающих противогриппозной активностью, представлена в таблице (табл. 1).

Анализ представленных в обзоре научных данных показал, что лекарственные и дикорастущие растения, применяемые в традиционной медицине ряда стран, содержат соединения, обладающие активностью в отношении вирусов гриппа. Механизм их действия весьма разнообразен: от ингибирования гемагглютинаина, нейраминидазы и белков полимеразного комплекса вируса до воздействия на сигнальные пути клетки и их компоненты, активно используемые вирусом на разных этапах своего жизненного цикла. Полученные сведения могут лежать в основе поиска и разработки новых противовирусных средств.

Таблица 1. Перечень биологически активных компонентов лекарственных растений, обладающих противогриппозной активностью**Table 1.** List of biologically active components of medicinal plants with anti-influenza activity

Природный источник Natural source	Основные компоненты Major constituents	Механизмы действия Mechanisms of action	Литературные источники References
<i>Isatis indigotica</i>	Клемастанин В Clemastanin B	Влияет на эндоцитоз и раздевание вирусной частицы, нарушает процесс ядерного экспорта вРНП Affects endocytosis and uncoating of the viral particle, disrupts the process of nuclear export of vRNPs	[6]
	Эпигойтрин, индирубин Epigoitrin, indirubin	Снижает экспрессию белка MFN-2 и увеличивает экспрессию MAVS Decreases MFN-2 protein expression and increases MAVS expression	[7, 8]
	Эруковая кислота Erucic acid	Снижает транскрипционную активность вирусной РНК-полимеразы, транскрипционную активность ISGF-3 и ингибирует синтез провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , IL-10, IL-8, MCP-1, MCP-2 и RANTES Reduces the transcriptional activity of viral RNA polymerase, the transcriptional activity of ISGF-3 and inhibits the synthesis of pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF- α , IL-10, IL-8, MCP-1, MCP-2 and RANTES	[9]
<i>Cistus incanus</i>	CYSTUS052	Нарушает взаимодействие гемагглютинаина с рецепторами на поверхности клетки хозяина Disrupts the interaction of hemagglutinin with receptors on the host cell surface	[10]
<i>Punica granatum</i>	Спиртовой экстракт (пуникалагин) Alcohol extract (Punicalagin)	Ингибирует НА и репликацию вирусной РНК Inhibits HA and replication of viral RNA	[14, 15]
	Пуникалагин Punicalagin	Ингибирует НА Inhibits NA	[16]
<i>Salvia plebeia</i>	Гиспидулин, непетин, лютеолин, метиловый эфир розмариновой кислоты Hispidulin, nepetin, luteolin, rosmarinic acid methyl ester	Ингибируют НА Inhibit NA	[17]
<i>Jatropha multifida</i>	Водный экстракт корня Aqueous root extract	Ингибирует прикрепление вирусной частицы к поверхности хозяйской клетки Inhibits the attachment of the viral particle to the surface of the host cell	[18]
	Хлороформный экстракт корня Chloroform root extract	Ингибирует репродукцию вируса внутри клетки Inhibits viral replication in host cell	[18]
<i>Jatropha curcas</i>	Водный и метаноловый экстракт листьев Aqueous and methanol leaf extracts	Ингибирует НА Inhibits NA	[19]
<i>Balanophora involucrata</i>	Кверцитрин и флоридизин Quercitrin and floridizine	Ингибируют НА Inhibit NA	[20]

Таблица 1. Продолжение

<i>Aspalathus linearis</i>	Щелочной экстракт Alkaline extract	Ингибирует поздние стадии жизненного цикла вируса Inhibits late stages of the virus life cycle	[21]
<i>Trollius chinensis</i>	Неочищенный экстракт цветков Crude flower extract	Снижает экспрессию TLR3, TAK1, TBK1 и IRF3 Reduces the expression of TLR3, TAK1, TBK1 and IRF3	[22]
	Вератровая кислота, витексин, троллин Veratric acid, vitexin, trollin	Снижают продукцию NO, IL-6 и TNF- α , стимулируют синтез интерферонов I типа Reduce the production of NO, IL-6 and TNF- α , stimulate the synthesis of type I interferons	[23]
<i>Geranium sanguineum</i>	Полифенольный комплекс (апигенин, кверцетин –3-О-галактозид, (-)-катехин, (-)-эпикатехин, хлорогеновая и кофейные кислоты) Polyphenolic complex (apigenin, quercetin – 3-O-galactoside, (-)-catechin, (-)-epicatechin, chlorogenic and caffeic acids)	Ингибирует синтез НА и репликацию ВРНК Inhibits NA synthesis and vRNA replication	[24, 25]
<i>Geranium thunbergii</i>	Спиртовой экстракт Alcohol extract	Ингибирует НА Inhibits NA	[27]
<i>Polygonum chinense</i>	Кверцетин Quercetin	Блокирует присоединение вируса к поверхности клетки Blocks virus attachment to the cell surface	[28]
	Эллаговая кислота, метилгаллат Ellagic acid, methyl gallate	Ингибируют вирус на ранних стадиях жизненного цикла Inhibit the virus at early stages of its life cycle	[29]
	Кофейная кислота Caffeic acid	Ингибирует НА Inhibits NA	[29]
<i>Bletilla striata</i>	2,2',7'-тригидрокси-3',4,5',7'-тетраметокси-9',10'-дигидро-1,1'-дифенантрен, 4,4',7,7'-тетрагидрокси-2,2',8,8'-тетраметокси-1,1'-дифенантрен, 4,4',7,7'-тетрагидрокси-2,2'-диметокси-1,1'-дифенантрен, 2-гидроксил-4,7-диметоксифенантрен, 2,2'-дигидроксил-4,4',7,7'-9',10'-дигидро-1,6'-дифенантрен 2,2',7'-trihydroxy-3',4,5',7'-tetramethoxy-9',10'-dihydro-1,1'-diphenanthrene, 4,4',7,7'-tetrahydroxy-2,2',8,8'-tetramethoxy-1,1'-diphenanthrene, 4,4',7,7'-tetrahydroxy-2,2'-dimethoxy-1,1'-diphenanthrene, 2-hydroxyl-4,7-dimethoxyphenanthrene, 2,2'-dyhydroxyl-4,4',7,7'-9',10'-dihydro-1,6'-diphenanthrene	Ингибируют НА и транскрипцию мРНК матричного белка вируса Inhibit NA and transcription of virus matrix protein mRNA	[30]

Таблица 1. Продолжение

	2,7-дигидроксил-4-метокси-9,10-дигидрофенантрен 2,7-dihydroxyl-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	Ингибирует NA Inhibits NA	[30]
	2,2,7'-тригидрокси-4,4',7'-триметокси-9',10'-дигидро-1,1'-дифенантрен, 4,4',7'-тригидрокси-2,2',7'-триметокси-1,1'-дифенантрен 2,2,7'-trihydroxy-4,4',7'-trimethoxy-9',10'-dihydro-1,1'-diphenanthrene, 4,4',7'-trihydroxy-2,2',7'-trimethoxy-1,1'-diphenanthrene	Ингибируют транскрипцию мРНК матричного белка вируса Inhibit transcription of virus matrix protein mRNA	[30]
<i>Dendrobium nobile</i>	Дендробин Dendrobin	Ограничивает ядерный экспорт и олигомеризацию белка NP Restricts nuclear export of NP and its oligomerization	[31]
<i>Taraxacum officinale</i>	Водный экстракт Aqueous extract	Ингибирует активность РНК-полимеразы вируса Inhibits the activity of viral RNA polymerase	[32]
<i>Paeonia lactiflora</i>	Пентагаллоилглюкоза Pentagalloylglucose	Ингибирует HA и NA Inhibits HA and NA	[33]
	Галловая кислота и метилгаллат Gallic acid and methyl gallate	Ингибирует NA Inhibit NA	[33]
<i>Caesalpinia decapetala</i>	Этаноловый экстракт Ethanol extract	Ингибирует NA Inhibits NA	[34]
<i>Commelina communis</i>	Гомоноджиримицин Homonojirimycin	Снижает уровни TNF- α и IL-6, повышает продукцию INF- γ и IL-10 Decreases TNF- α and IL-6 levels, increases the production of INF- γ and IL-10	[36]
<i>Glycyrrhiza inflata</i>	Эхинантин и изоликвиритигенин Echinanthine and isoliquiritigenin	Ингибирует NA Inhibits NA	[38]
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Глицерол Glycerolum	Ингибирует NA Inhibits NA	[39]
	Этанольный экстракт Ethanol extract	Подавляет синтез RANTES/CCL5 Inhibits the synthesis RANTES/CCL5	[40]
<i>Phellodendron amurense</i>	Берберин Berberine	Ингибирует NA, снижает продукцию NO, TNF- α и MCP-1, блокирует MAPK/ERK – сигнальный путь и нарушает ядерный экспорт вирусного нуклеопротеина Inhibits NA, reduces the production of NO, TNF- α and MCP-1, blocks MAPK/ERK signaling pathway and disrupts nuclear export of the viral nucleoprotein	[42, 43]

Таблица 1. Продолжение

<i>Moringa oleifera</i>	Моринга А, глюкоморингин и витексин Moringa A, glucomoringin and vitexin	Снижают уровни провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β Reduce the levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-6 and IL-1 β	[44]
	Моринга А Moringa A	Ингибирует экспрессию и перенос в ядро TFEB Inhibits expression of TFEB and its transport to the nucleus	[45]
<i>Canarium album</i>	Канаролеозиды В и С, мирицетин и кемпферол Canaroleosides B and C, myricetin and kaempferol	Ингибируют NA Inhibit NA	[46]
	Кверцетин Quercetin	Ингибирует НА Inhibits NA	[46]
	Канаролеозид А Canaryleoside A	Ингибирует НА и NA Inhibits NA and NA	[46]
	Изокорилагин Isocorylagin	Блокирует выход зрелых вирусных частиц, ингибирует активность NA Blocks the release of mature viral particles, inhibits NA activity	[47]
	Метилбrevifолинкарбоксилат Methyl brevifolincarboxylate	Ингибирует кэп-связывающий домен PB2 Inhibits the PB2 cap-binding domain	[48]
	Уролитин М5 Urolithin M5	Ингибирует NA, понижает уровни экспрессии NF- κ B, IL-6 и TNF- α Inhibits NA, decreases expression levels of NF- κ B, IL-6 and TNF- α	[49]
<i>Cleistocalyx operculatus</i>	(Е)-4,2',4'-тригидрокси-6'-метокси-3',5'-диметилхалкон, 2',4'-дигидрокси-6'-метокси-3',5'-диметилхалкон, 2',4'-дигидрокси-3'-метил-6'-метоксихалкон и 2,2',4'-тригидрокси-6'-метокси-3',5'-диметилхалкон (E)-4,2',4'-trihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone, 2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone, 2',4'-dihydroxy-3'-methyl-6'-methoxychalcone and 2,2',4'-trihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone	Ингибируют NA Inhibit NA	[50]
	Мирицетин-3',5'-диметиловый эфир 3-О- β -галактопиранозид Myricetin-3',5'-dimethyl ester 3-O- β -galactopyranoside	Ингибирует NA Inhibits NA	[51]

Таблица 1. Продолжение

<i>Sambucus nigra</i>	5,7,3',4'-тетра-О-метилкверцетин и 7-дигидрокси-4-оксо-2-(3,4,5-тригидроксифенил)хроман-3-ил-3,4,5-тригидроксициклогексан карбоксилат 5,7,3',4'-tetra-O-methylquercetin and 7-dihydroxy-4-oxo-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chroman-3-yl-3,4,5-trihydroxycyclohexanecarboxylate	Блокируют проникновение вируса в клетку хозяина Block virus entry into host cell	[52]
	Водный экстракт плодов Aqueous fruit extract	Ингибирует взаимодействие НА с липидными рафтами мембраны хозяйской клетки Inhibits the interaction of HA with lipid rafts of the host cell membrane	[53]
	Цианидин-3-самбубиозид Cyanidin-3-sambubioside	Ингибирует НА Inhibits NA	[54]
	Фракции из сока ягод Berry juice fractions	Увеличивает уровень нейтрализующих антител и секреторного Ig A Increases the level of neutralizing antibodies and the level of secretory Ig A	[55]
	Экстракт плодов Fruit extract	Увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α Increases the production of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF- α	[56]
<i>Coptis chinensis</i>	Берберин Berberine	Ингибирует ЦПД и нейраминидазную активность вируса, снижает продукцию NO и подавляет транскрипцию и экспрессию TNF- α , MCP-1, супрессирует TLR7 – сигнальный путь, ингибирует MAPK/ERK – сигнальный путь Inhibits CPE and neuraminidase activity of the virus, reduces NO production and suppresses the transcription and expression of TNF- α , MCP-1, suppresses TLR7 signaling pathway, inhibits MAPK/ERK signaling pathway	[42, 43,58]
<i>Laggera pterodonta</i>	Сесквитерпеновая фракция Sesquiterpene fraction	Снижает экспрессию TNF- α , IL-8, IP-10, MIG, MIP-1 α , IFN- α , IL-6, MCP-1 и RANTES Ингибирует фосфорилирование p65/NF- κ B и p38/MAPK Reduces the expression of TNF- α , IL-8, IP-10, MIG, MIP-1 α , IFN- α , IL-6, MCP-1 and RANTES Inhibits p65/NF- κ B and p38/MAPK phosphorylation	[61]
	Птеродонтовая кислота Pterodonic acid	Ингибирует NF- κ B-сигнальный путь и нарушает ядерный экспорт vRNP Inhibits the NF- κ B-signaling pathway and disrupts nuclear export of vRNP	[62, 63]
	Компонент C8 (птеродонтовая кислота и птеродондиол) Component C8 (pterodonic acid and pterodondiol)	Ингибирует экспрессию TLR7, MyD88 и TRAF6 и снижает выработку провоспалительных цитокинов Inhibits the expression of TLR7, MyD88 and TRAF6 and reduces the production of pro-inflammatory cytokines	[64]

Таблица 1. Окончание

<i>Scutellaria baicalensis</i>	Байкалеин Baicalein	Ингибирует NA Inhibits NA	[65]
	Байкалин Baicalin	Ингибирует NA, стимулирует выработку IFN γ CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ -Т лимфоцитами и НК-клетками, ингибирует аутофагию Inhibits NA, stimulates the production of IFN γ by CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ -T lymphocytes and NK cells, inhibits autophagy	[66, 67, 68]
	Вогонин Wogonin	Стимулирует синтез IFN- β и IFN- γ , нарушает процесс фосфорилирования AMPK Stimulates the synthesis of IFN- β and IFN- γ , disrupts the process of AMPK phosphorylation	[69]

Примечание. вРНП – вирусный рибонуклеопротеин, MFN-2 – митофузин-2, MAVS – митохондриальный противовирусный сигнальный белок, ISGF-3 – интерферон-стимулируемый генетический фактор 3 типа, IL – интерлейкин, TNF- α – фактор некроза опухоли α , MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1, MCP-2 – моноцитарный хемотаксический фактор-2, RANTES – цитокин, синтезируемый нормальными Т-лимфоцитами, НА – гемагглютинин, НА – нейраминидаза, TLR – Toll-подобные рецепторы, TAK1 – киназа 1, активируемая трансформирующим фактором роста β , TBK1 – TANKсвязывающая киназа 1, NO – оксид азота, NP – нуклеопротеин, INF – интерферон, TFEB – транскрипционный фактор EB, Ig – иммуноглобулин, ЦПД – цитопатогенное действие, IP-10 – INF- γ -индуцируемый белок 10, MIG – монокин, индуцируемый IFN- γ , MIP-1 α – воспалительный белок макрофагов- 1 α , MyD88 – миелоидный фактор дифференциации 88, TRAF6 – фактор 6, ассоциированный с рецептором TNF, AMPK – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа.

Notes. vRNP – viral ribonucleoprotein, MFN-2 – mitofunsin-2, MAVS – mitochondrial antiviral-signaling protein, ISGF-3 – Interferon-stimulated gene factor 3, IL – interleukin, TNF- α – tumor necrosis factor α , MCP-1 – monocyte chemotactic protein-1, MCP-2 – monocyte chemotactic protein-2, RANTES – regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, NA – neuraminidase, TLR – Toll-like receptors, TAK1 – transforming growth factor β -activated kinase, TBK1 – TANK-binding kinase 1, NO – nitric oxide, HA – hemagglutinin, NP – nucleoprotein, INF – interferon, TFEB – transcription factor EB, Ig – immunoglobulin, CPE – cytopathic effect, IP-10 – IFN- γ -induced protein 10, MIG – monokine induced by IFN- γ , MIP-1 α – macrophage inflammatory protein-1 α , MyD88 – myeloid differentiation factor 88, TRAF6 – TNF receptor associated factor 6, AMPK – 5'AMP-activated protein kinase.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
см. REFERENCES

Anti-Influenza Activity of Compounds Derived from Medicinal Plants (Part I)
V. A. Fedorova*, K. V. Sivak, K. I. Stosman

Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
*e-mail: vikusik_bio_24@mail.ru

Abstract – This review (I part) presents an analysis of publications devoted to the ant-viral antiinfluenza activity of medicinal plants. It has shown that 63 species are found to be promising sources for obtaining anti-influenza drugs. Their roots, stems, leaves and fruits contain different chemical compounds inhibiting reproduction of influenza virus, both *in vitro* and *in vivo*. These compounds have different mechanisms of action. Some of them act upon components of the viral particle, others upon signaling pathways in the host cells. The first part of our review focuses on 28 species.

Keywords: medicinal plants, plant extracts, influenza viruses, antiviral activity

REFERENCES

1. Gasparini R., Amicizia D., Lai P.L., Bragazzi N.L., Panatto D. 2014. Compounds with anti-influenza activity: present and future of strategies for the optimal treatment and management of influenza. Part I: Influenza life-cycle and currently available drugs. – J. Prev. Med. Hyg. 55(3): 69–85.
<https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2014.55.3.432>

2. Gubareva L.V., Kaiser L., Hayden F.G. 2000. Influenza virus neuraminidase inhibitors. – Lancet. 355(9206): 827–835.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)11433-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)11433-8)

3. Yang T. 2019. Baloxavir Marboxil: The first cap-dependent endonuclease inhibitor for the treatment of influenza. — Ann. Pharmacother. 53(7): 754–759.
<https://doi.org/10.1177/1060028019826565>
4. Uehara T., Hayden F.G., Kawaguchi K., Omoto S., Hurt A.C., De Jong M.D., Hirotsu N., Sugaya N., Lee N., Baba K., Shishido T., Tsuchiya K., Portsmouth S., Kida H. 2020. Treatment-emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza. — J. Infect. Dis. 221(3): 346–355.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiz244>
5. Chen Q., Lan H.Y., Peng W., Rahman K., Liu Q.C., Luan X., Zhang H. 2021. *Isatis indigotica*: a review of phytochemistry, pharmacological activities and clinical applications. — J. Pharm. Pharmacol. 73(9): 1137–1150.
<https://doi.org/10.1093/jpp/rgab014>
6. Yang Z., Wang Y., Zheng Z., Zhao S., Zhao J., Lin Q., et al. 2013. Antiviral activity of *Isatis indigotica* root-derived clemastanin B against human and avian influenza A and B viruses *in vitro*. — Int. J. Mol. Med. 31(4): 867–873.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1274>
7. Luo Z., Liu L.F., Wang X.H., Li W., Jie C., Chen H., et al. 2019. Epigoitrin, an alkaloid from *Isatis indigotica*, reduces H1N1 infection in stress-induced susceptible model *in vivo* and *in vitro*. — Front. Pharmacol. 10: 78.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00078>
8. Jie C., Luo Z., Chen H., Wang M., Yan C., Mao Z.F., et al. 2017. Indirubin, a bisindole alkaloid from *Isatis indigotica*, reduces H1N1 susceptibility in stressed mice by regulating MAVS signaling. — Oncotarget. 8(62): 105615–105629.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.22350>
9. Liang X., Huang Y., Pan X., Hao Y., Chen X., Jiang H., et al. 2020. Erucic acid from *Isatis indigotica* Fort. suppresses influenza A virus replication and inflammation *in vitro* and *in vivo* through modulation of NF- κ B and p38 MAPK pathway. — J. Pharm. Anal. 10(2): 130–146.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.09.005>
10. Ehrhardt C., Hrinčius E.R., Korte V., Mazur I., Droebner K., Poetter A., et al. 2007. 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. 76(1): 38–47.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.05.002>
11. Droebner K., Ehrhardt C., Poetter A., Ludwig S., Planz O. 2007. CYSTUS052, a polyphenol-rich plant extract, exerts anti-influenza virus activity in mice. — Antiviral Res. 76(1): 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.04.001>
12. Kalus U., Grigorov A., Kadecki O., Jansen J.P., Kiesewetter H., Radtke H. 2009. *Cistus incanus* (CYSTUS052) for treating patients with infection of the upper respiratory tract. A prospective, randomised, placebo-controlled clinical study. — Antiviral Res. 84(3): 267–271.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.001>
13. Moradi M.T., Karimi A., Shahrani M., Hashemi L., Ghaffari-Goosheh M.S. 2019. Anti-Influenza Virus Activity and Phenolic Content of Pomegranate (*Punica granatum* L.) Peel Extract and Fractions. — Avicenna J. Med. Biotechnol. 11(4): 285–291.
<https://www.ajmb.org/Article?id=10395>
14. Moradi M.T., Karimi A., Rafeian-Kopaei M., Rabiei-Faradonbeh M., Momtaz H. 2020. Pomegranate peel extract inhibits internalization and replication of the influenza virus: An *in vitro* study. — Avicenna J. Phytomed. 10(2): 143–151.
<https://doi.org/10.22038/ajp.2019.13855>
15. Haidari M., Ali M., Ward Casscells S.W., Madjid M. 2009. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. — Phytomedicine. 16(12): 1127–1136.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.002>
16. Li P., Du R., Chen Z., Wang Y., Zhan P., Liu X., et al. 2021. Punicalagin is a neuraminidase inhibitor of influenza viruses. — J. Med. Virol. 93(6): 3465–3472.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26449>
17. Bang S., Ha T.K.Q., Lee C., Li W., Oh W.K., Shim S.H. 2016. Antiviral activities of compounds from aerial parts of *Salvia plebeia* R. Br. — J. Ethnopharmacol. 192: 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.030>
18. Shoji M., Woo S.Y., Masuda A., Win N.N., Ngwe H., Takahashi E., et al. 2017. Anti-influenza virus activity of extracts from the stems of *Jatropha multifida* Linn. collected in Myanmar. — BMC Complement. Altern. Med. 17: 96.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1612-8>
19. Patil D., Roy S., Dahake R., Rajopadhye S., Kothari S., Deshmukh R., Chowdhary A. 2013. Evaluation of *Jatropha curcas* Linn. leaf extracts for its cytotoxicity and potential to inhibit hemagglutinin protein of influenza virus. — Indian J. Virol. 24(2): 220–226.
<https://doi.org/10.1007/s13337-013-0154-z>

20. Sun X., Zhang L., Cao Y., Li J., Atanasov A.G., Huang L. 2020. Anti-neuraminidase activity of chemical constituents of *Balanophora involucrata*. — Biomed. Chromatogr. 34(12): e4949.
<https://doi.org/10.1002/bmc.4949>
21. Rahmasaria R., Haruyama T., Charyasriwong S., Nishida T., Kobayashi N. 2017. Antiviral Activity of *Aspalathus linearis* against human influenza virus. — Nat. Prod. Commun. 12(4): 599–602.
<https://doi.org/10.1177/1934578X1701200432>
22. Liang Y., Liu X., Hu J., Huang S., Ma X., Liu X., et al. 2023. The crude extract from the flowers of *Trollius chinensis* Bunge exerts anti-influenza virus effects through modulation of the TLR3 signaling pathway. — J. Ethnopharmacol. 300: 115743.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115743>
23. Shi D., Chen M., Liu L., Wang Q., Liu S., Wang L., Wang R. 2020. Anti-influenza A virus mechanism of three representative compounds from Flos Trollii via TLRs signaling pathways. — J. Ethnopharmacol. 253: 112634.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112634>
24. Serkedjieva J., Hay A.J. 1998. *In vitro* anti-influenza virus activity of a plant preparation from *Geranium sanguineum* L. — Antiviral Res. 37(2): 121–130.
[https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(97\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(97)00067-3)
25. Pantev A., Ivancheva S., Staneva L., Serkedjieva J. 2006. Biologically active constituents of a polyphenol extract from *Geranium sanguineum* L. with anti-influenza activity. — Z. Naturforsch. C. J. Biosci. 61(7–8): 508–516.
<https://doi.org/10.1515/znc-2006-7-807>
26. Murzakhmetova M., Moldakarimov S., Tancheva L., Abarova S., Serkedjieva J. 2008. Antioxidant and prooxidant properties of a polyphenol-rich extract from *Geranium sanguineum* L. in vitro and in vivo. — Phytother. Res. 22(6): 746–751.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2348>
27. Choi J.G., Kim Y.S., Kim J.H., Chung H.S. 2019. Antiviral activity of ethanol extract of Geranii Herba and its components against influenza viruses via neuraminidase inhibition. — Sci. Rep. 9: 12132.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48430-8>
28. Wu W., Li R., Li X., He J., Jiang S., Liu S., Yang J. 2015. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry. — Viruses. 8(1): 6.
<https://doi.org/10.3390/v8010006>
29. Tran T.T., Kim M., Jang Y., Lee H.W., Nguyen H.T., Nguyen T.N., et al. 2017. Characterization and mechanisms of anti-influenza virus metabolites isolated from the Vietnamese medicinal plant *Polygonum chinense*. — BMC Complement. Altern. Med. 17: 162.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1675-6>
30. Shi Y., Zhang B., Lu Y., Qian C., Feng Y., Fang L., et al. 2017. Antiviral activity of phenanthrenes from the medicinal plant *Bletilla striata* against influenza A virus. — BMC Complement. Altern. Med. 17: 273.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1780-6>
31. Li R., Liu T., Liu M., Chen F., Liu S., Yang J. 2017. Anti-influenza A virus activity of dendrobine and its mechanism of action. — J. Agric. Food Chem. 65(18): 3665–3674.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b00276>
32. He W., Han H., Wang W., Gao B. 2011. Anti-influenza virus effect of aqueous extracts from dandelion. — Virol. J. 8: 538.
<https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-538>
33. Zhang T., Lo C.Y., Xiao M., Cheng L., Mok C.K.P., Shaw P.C. 2020. Anti-influenza virus phytochemicals from *Radix Paeoniae Alba* and characterization of their neuraminidase inhibitory activities. — J. Ethnopharmacol. 253: 112671.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112671>
34. Zhang L., Chen J., Ke C., Zhang H., Zhang S., Tang W., et al. 2020. Ethanol extract of *Caesalpinia decapetala* inhibits influenza virus infection in vitro and in vivo. — Viruses. 12(5): 557.
<https://doi.org/10.3390/v12050557>
35. Zhang G., Zhang B., Zhang X., Bing F. 2013. Homonojirimycin, an alkaloid from dayflower inhibits the growth of influenza A virus *in vitro*. — Acta Virol. 57(1): 85–86.
https://doi.org/10.4149/av_2013_01_85
36. Zhang G.B., Tian L.Q., Li Y.M., Liao Y.F., Li J., Bing F.H. 2013. Protective effect of homonojirimycin from *Commelina communis* (dayflower) on influenza virus infection in mice. — Phytomedicine. 20(11): 964–968.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.04.009>
37. Utsunomiya T., Kobayashi M., Pollard R.B., Suzuki F. 1997. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. — Antimicrob. Agents Chemother. 41(3): 551–556.
<https://doi.org/10.1128/aac.41.3.551>

38. Dao T.T., Nguyen P.H., Lee H.S., Kim E., Park J., Lim S.I., Oh W.K. 2011. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from *Glycyrrhiza inflata*. — Bioorg. Med. Chem. Lett. 21(1): 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.11.016>
39. Ryu Y.B., Kim J.H., Park S.J., Chang J.S., Rho M.C., Bae K.H., et al. 2010. Inhibition of neuraminidase activity by polyphenol compounds isolated from the roots of *Glycyrrhiza uralensis*. — Bioorg. Med. Chem. Lett. 20(3): 971–974. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.12.106>
40. Ko H.C., Wei B.L., Chiou W.F. 2006. The effect of medicinal plants used in Chinese folk medicine on RANTES secretion by virus-infected human epithelial cells. — J. Ethnopharmacol. 107(2): 205–210. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.004>
41. Kim J.H., Weeratunga P., Kim M.S., Nikapitiya C., Lee B.H., Uddin M.B., et al. 2016. Inhibitory effects of an aqueous extract from Cortex Phellodendri on the growth and replication of broad-spectrum of viruses *in vitro* and *in vivo*. — BMC Complement. Altern. Med. 16: 265. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1206-x>
42. Wu Y., Li J.Q., Kim Y.J., Wu J., Wang Q., Hao Y. 2011. *In vivo* and *in vitro* antiviral effects of berberine on influenza virus. — Chin. J. Integr. Med. 17(6): 444–452. <https://doi.org/10.1007/s11655-011-0640-3>
43. Botwina P., Owczarek K., Rajfur Z., Ochman M., Urlik M., Nowakowska M., Szczubiałka K., Pyrc K. 2020. Berberine hampers influenza A replication through inhibition of MAPK/ERK pathway. — Viruses. 12(3): 344. <https://doi.org/10.3390/v12030344>
44. Xiong Y., Rajoka M.S.R., Zhang M.X., He Z. 2022. Isolation and identification of two new compounds from the seeds of *Moringa oleifera* and their antiviral and anti-inflammatory activities. — Nat. Prod. Res. 36(4): 974–983. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1851218>
45. Xiong Y., Rajoka M.S.R., Mehwish H.M., Zhang M., Liang N., Li C., He Z. 2021. Virucidal activity of *Moringa A* from *Moringa oleifera* seeds against influenza A viruses by regulating TFEB. — Int. Immunopharmacol. 95: 107561. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107561>
46. Xiao M., Lim-Ho Kong B., Zhang Y., Yang Y., Lu J., Lee H.K., et al. 2022. Anti-influenza mechanism of phenolic phytochemicals from *Canarium album* (Lour.) DC. leaf extract. — J. Ethnopharmacol. 292: 115175. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115175>
47. Chen F., Yang L., Huang Y., Chen Y., Sang H., Duan W., Yang J. 2020. Isocorilagin, isolated from *Canarium album* (Lour.) Raeusch, as a potent neuraminidase inhibitor against influenza A virus. — Biochem. Biophys. Res. Commun. 523(1): 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.043>
48. Chen F., Yang L., Zhai L., Huang Y., Chen F., Duan W., Yang J. 2020. Methyl brevifolincarboxylate, a novel influenza virus PB2 inhibitor from *Canarium Album* (Lour.) Raeusch. — Chem. Biol. Drug Des. 96(5): 1280–1291. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13740>
49. Xiao M., Cao F., Huang T., Tang Y.S., Zhao X., Shaw P.C. 2022. Urolithin M5 from the leaves of *Canarium album* (Lour.) DC. inhibits influenza virus by targeting neuraminidase. — Molecules. 27(17): 5724. <https://doi.org/10.3390/molecules27175724>
50. Dao T.T., Tung B.T., Nguyen P.H., Thuong P.T., Yoo S.S., Kim E.H., et al. 2010 C-methylated flavonoids from *Cleistocalyx operculatus* and their inhibitory effects on novel influenza A (H1N1) neuraminidase. — J. Nat. Prod. 73(10): 1636–1642. <https://doi.org/10.1021/np1002753>
51. Ha T.K., Dao T.T., Nguyen N.H., Kim J., Kim E., Cho T.O., Oh W.K. 2016. Antiviral phenolics from the leaves of *Cleistocalyx operculatus*. — Fitoterapia. 110: 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.03.006>
52. Roschek B. Jr., Fink R.C., McMichael M.D., Li D., Alberte R.S. 2009. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection *in vitro*. — Phytochemistry. 70(10): 1255–1261. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.06.003>
53. Shahsavandi S., Ebrahimi M.M., Farahani A.H. 2017. Interfering with lipid raft association: a mechanism to control influenza virus infection by *Sambucus nigra*. — Iran J. Pharm. Res. 16(3): 1147–1154. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2017.2091>
54. Swaminathan K., Dyason J.C., Maggioni A., von Itzstein M., Downard K.M. 2013. Binding of a natural anthocyanin inhibitor to influenza neuraminidase by mass spectrometry. — Anal. Bioanal. Chem. 405(20): 6563–6572. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7068-x>
55. Kinoshita E., Hayashi K., Katayama H., Hayashi T., Obata A. 2012. Anti-influenza virus effects of elderberry juice and its fractions. — Biosci. Biotechnol. Biochem. 76(9): 1633–1638. <https://doi.org/10.1271/bbb.120112>

56. Torabian G., Valtchev P., Adil, Q., Dehghani F. 2019. Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). — J. Funct. Foods, 54: 353–360.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.01.031>
57. Hawkins J., Baker C., Cherry L., Dunne E. 2019. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. — Complement. Ther. Med. 42: 361–365.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.004>
58. Yan Y.Q., Fu Y.J., Wu S., Qin H.Q., Zhen X., Song B.M., et al. 2018. Anti-influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice. — Phytother. Res. 32(12): 2560–2567.
<https://doi.org/10.1002/ptr.6196>
59. Liu H., You L., Wu J., Zhao M., Guo R., Zhang H., Su R., Mao Q., et al. 2020. Berberine suppresses influenza virus-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by inducing mitophagy and decreasing mitochondrial ROS. — J. Leukoc. Biol. 108(1): 253–266.
<https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0320-358RR>
60. Shi S., Huang K., Zhang Y., Zhao Y., Du Q. 2007. Purification and identification of antiviral components from *Lagdera pterodonta* by high-speed counter-current chromatography. — J Chromatogr. B. 859(1): 119–124.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.09.016>
61. Wang Y., Zhou B., Lu J., Chen Q., Ti H., Huang W., Li J., et al. 2017. Inhibition of influenza virus via a sesquiterpene fraction isolated from *Lagdera pterodonta* by targeting the NF- κ B and p38 pathways. — BMC Complement. Altern. Med. 17(1): 25.
<https://doi.org/10.1186/s12906-016-1528-8>
62. Guan W., Li J., Chen Q., Jiang Z., Zhang R., Wang X., Yang Z., Pan X. 2017. Pterodonic acid isolated from *Lagdera pterodonta* inhibits viral replication and inflammation induced by influenza A virus. — Molecules. 22(10): 1738.
<https://doi.org/10.3390/molecules22101738>
63. Wang Y., Zeng Z., Chen Q., Yan W., Chen Y., Xia X., Song W., Wang X. 2019. Pterodonic acid isolated from *Lagdera pterodonta* suppressed RIG-I/NF-KB/STAT1/Type I interferon and programmed death-ligand 1/2 activation induced by influenza A virus in vitro. — Inflammopharmacology. 27(6): 1255–1263.
<https://doi.org/10.1007/s10787-019-00571-y>
64. Wang Y., Li J., Yan W., Chen Q., Jiang Z., Zhang R., Pan X., Wang X. 2018. An active component containing pterodonic acid and pterodondiol isolated from *Lagdera pterodonta* inhibits influenza A virus infection through the TLR7/MyD88/TRAF6/NF κ B signaling pathway. — Mol. Med. Rep. 18(1): 523–531.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8947>
65. Hour M.J., Huang S.H., Chang C.Y., Lin Y.K., Wang C.Y., Chang Y.S., Lin C.W. 2013. Baicalein, ethyl acetate, and chloroform extracts of *Scutellaria baicalensis* inhibit the neuraminidase activity of pandemic 2009 H1N1 and seasonal influenza A viruses. — Evid. Based Complement. Alternat. Med. Article ID 750803.
<https://doi.org/10.1155/2013/750803>
66. Chu M., Xu L., Zhang M.B., Chu Z.Y., Wang Y.D. 2015. Role of baicalin in anti-influenza virus A as a potent inducer of IFN-gamma. — Biomed. Res. Int. Article ID 263630.
<https://doi.org/10.1155/2015/263630>
67. Ding Y., Dou J., Teng Z., Yu J., Wang T., Lu N., Wang H., Zhou C. 2014. Antiviral activity of baicalin against influenza A (H1N1/H3N2) virus in cell culture and in mice and its inhibition of neuraminidase. — Arch. Virol. 159(12): 3269–3278.
<https://doi.org/10.1007/s00705-014-2192-2>
68. Zhu H.Y., Han L., Shi X.L., Wang B.L., Huang H., Wang X., et al. 2015. Baicalin inhibits autophagy induced by influenza A virus H3N2. — Antiviral Res. 113: 62–70.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.11.003>
69. Seong R.K., Kim J.A., Shin O.S. 2018. Wogonin, a flavonoid isolated from *Scutellaria baicalensis*, has anti-viral activities against influenza infection via modulation of AMPK pathways. — Acta Virol. 62(1): 78–85.
https://doi.org/10.4149/av_2018_109
70. Zhi H.J., Zhu H.Y., Zhang Y.Y., Lu Y., Li H., Chen D.F. 2019. In vivo effect of quantified flavonoids-enriched extract of *Scutellaria baicalensis* root on acute lung injury induced by influenza A virus. — Phytomedicine. 57: 105–116.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.009>