

CZU: 616.2-085.322

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4979917>

## ACTIVITATEA ANTIVIRALĂ A UNOR PLANTE IERBOASE DIN FLORA SPONTANĂ A REPUBLICII MOLDOVA, UTILIZATE ÎN PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL BOLILOR RESPIRATORII, ÎN CONTEXTUL COVID-19

Ana BÎRSAN, Aurelia CRIVOI, Iurie BACALOV, Maria FRUNZĂ,  
Silvia STRATULAT<sup>1</sup>, Vera SALI<sup>2</sup>, Drăgălina BÎRSAN<sup>3</sup>

Universitatea de Stat din Moldova

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

<sup>3</sup>Spitalul Clinic Favoriten, Viena (Austria)

În baza temei tratate, a fost selectată literatura de specialitate, prezentă în biblioteca USM și în bazele de date NCBI, MedPUB, Google scholar. Analiza surselor de specialitate s-a realizat pornind de la principalele plante medicinale utilizate în tratamentul bolilor respiratorii: *Althaea officinalis* L., *Inula helenium* L., *Leonurus cardiaca* L., *Malva sylvestris* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Plantago major* L., *Primula veris* L., *Silybum marianum* L., *Thymus vulgaris* L., *Tussilago farfara* L., *Verbascum thapsus* L. Rezultatele studiului au permis identificarea plantelor medicinale cu activitate antivirală și/sau antitusivă, care ar putea servi drept potențiale surse de profilaxie/tratament, în caz de Covid-19.

Pentru toate plantele luate în studiu au fost prezentate dovezi științifice cu referire la potențialul antiviral al acestora. Dintre plantele analizate, *Althaea officinalis*, *Malva sylvestris*, *Plantago major* și *Verbascum thapsus* au demonstrat efect antitusiv mai pronunțat în tusea uscată, ceea ce indică asupra posibilității de utilizare a acestor plante în atenuarea simptomatice în Covid-19.

**Cuvinte-cheie:** plante medicinale, boli respiratorii, activitate antivirală, SARS CoV-2, Covid-19.

### THE ANTIVIRAL ACTIVITY OF SOME HERBACEOUS PLANTS OF THE SPONTANEOUS FLORA OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA USED IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN THE CONTEXT OF COVID-19

On the basis of the analysed topic the specialised literature available in the MSU library and in the NCBI, MedPUB, Google scholar databases was selected. The analysis of specialised sources was carried out starting from the main medicinal plants used in the treatment of respiratory diseases: *Althaea officinalis* L., *Inula helenium* L., *Leonurus cardiaca* L., *Malva sylvestris* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Plantago major* L., *Primula veris* L., *Silybum marianum* L., *Thymus vulgaris* L., *Tussilago farfara* L., *Verbascum thapsus* L. The results of the study allowed the identification of medicinal plants with antiviral activity and/or antitussive activity, which could serve as potential sources of prophylaxis/treatment in the case of Covid-19. For all selected plants, scientific evidence was presented with regard to their antiviral activity.

Of all analysed plants, *Althaea officinalis*, *Malva sylvestris*, *Plantago major*, *Verbascum thapsus* demonstrated antitussive effect in dry cough which indicates on the possibility of using these plants in reducing the symptoms of Covid-19.

**Keywords:** medicinal plants, respiratory diseases, antiviral activity, SARS CoV-2, Covid-19.

### Introducere

De secole, plantele medicinale au constituit o sursă importantă de medicamente, oferind instrumente prețioase pentru vindecarea diferitor boli [1]. Utilizarea resurselor naturale, în special a plantelor cu valoare tradițională, a fost și este o parte majoră a cercetărilor ce vizează obținerea medicamentelor [2]. Actualmente, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), aproximativ 70-80% din populația țărilor în curs de dezvoltare folosește medicamente pe bază de plante pentru efectele lor terapeutice [3]. Datele clinice arată că 60-79% din populația Republicii Moldova folosește medicamente pe bază de plante, acestea fiind incluse în lista națională a medicamentelor esențiale din 2007 [4]. Totuși, din multitudinea de specii vegetale, medicii folosesc în mod activ aproximativ 300 de plante medicinale, ale căror proprietăți au fost studiate, fiind descrise în literatura de specialitate. Astfel, specialiștii de la Grădina Botanică a AȘM (2008) descriu 153 de specii de plante medicinale spontane și cultivate, de o mare utilitate pentru om [5].

Cu toate acestea, se constată lipsa unor studii științifice exhaustive asupra produselor naturale. În același timp, elucidarea mai multor aspecte ce țin de utilizarea plantelor medicinale și a rolului fiziologic al compo-

netelor biochimice ale acestora, bazate pe dovezi științifice, este necesară pentru a găsi noi piste în obținerea medicamentelor cu rol în prevenirea și tratamentul bolilor umane existente și emergente [6].

Este cunoscut că plantele medicinale produc metaboliți secundari sau principii active care exercită un efect farmacologic, benefic sau dăunător, asupra organismului viu. Cel puțin una dintre părțile anatomice ale acestor plante conține compuși chimici (metaboliți primari sau secundari). Acestea posedă valoare terapeutică determinată de interacțiunea dintre principiile active și elementele reactive ale organismului, de doză, de modalitatea de administrare etc. [7,8].

Compușii bioactivi se acumulează, în cantități mari, în diferite organe ale plantei – tulpini, frunze, rădăcini, flori sau fructe, iar concentrația lor în corpul plantelor variază pe parcursul perioadei de vegetație, atingând valori maxime în anumite perioade de creștere și dezvoltare. Din aceste considerente, recoltarea plantelor sau anumitor părți ale plantelor se recomandă a fi efectuată la un anumit moment, iar păstrarea și conservarea principiilor active din plantele recoltate impune respectarea anumitor reguli și tehnici [9].

În calitate de materie primă pentru producerea fitopreparatelor poate servi: partea aeriană, în întregime (*herba*); organele subterane: radacina (*radix*), rizomul (*rhizoma*), tuberculul (*tubera*), bulbul (*bulbus*); frunza (*folium*); mugurii (*gemmae*), lăstarii (*turiones*); floarea (*flores*); fructul (*fructus*); sămânța (*semen*); scoarța de pe tulpină sau de pe radacină (*cortex*). Produsele vegetale recoltate, procesate și uscate, sunt utilizate sub diferite forme medicamentoase: tincturi, infuzii, decocturi, pulberi, unguente etc., fiecare dintre ele având propria tehnologie de fabricație [10,11]. În Europa există mai multe medicamente pe bază de plante, înregistrate în temeiul Directivei europene 24/2004 pentru autoprescripție [12]. Pentru a evidenția efectul și proprietățile substanțelor active din aceste plante, numeroase cercetări experimentale se realizează *in vitro* sau *in vivo*, pe animale sau pe oameni.

Pornind de la ideea că remediile pe bază de plante, împreună cu medicamentele, ar putea ajuta la atenuarea simptomelor bolii, la îmbunătățirea stării de sănătate și a calității vieții pacienților infectați cu SARS [13], scopul acestui studiu a constat în identificarea și descrierea proprietăților antitusive și antivirale ale unor plante medicinale din flora spontană a Republicii Moldova, în vederea stabilirii de noi opțiuni terapeutice eficiente împotriva SARS CoV-2 și a altor virusuri. Acest studiu va oferi medicilor suport științific pentru utilizarea acestor plante în ameliorarea stării de sănătate a bolnavilor cu infecții respiratorii, sugerând cercetătorilor direcții importante pentru planificarea studiilor viitoare.

### **Materiale și metode de studiu**

În baza temei tratate, a fost selectată literatura de specialitate prezentă în biblioteca USM și în bazele de date NCBI, MedPUB, Google scholar. Analiza surselor de specialitate s-a realizat pornind de la cuvintele-cheie: plante medicinale, boli respiratorii, *Althaea officinalis* L., *Inula helenium* L., *Leonurus cardiaca* L., *Malva sylvestris* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Plantago major* L., *Primula veris* L., *Silybum marianum* L., *Thymus vulgaris* L., *Tussilago farfara* L., *Verbascum thapsus* L., activitate antivirală, SARS CoV-2, Covid-19.

### **Rezultatele studiului**

În calitate de surse de plante medicinale pot servi plantele din flora spontană și din cea cultivată [14–18]. Teritoriul Republicii Moldova oferă condiții pedoclimatice prielnice pentru creșterea și dezvoltarea acestora, flora spontană incluzând circa 200 de specii de plante medicinale [18].

Câteva specii de plante sunt recunoscute și acceptate de comunitatea științifică ca având efecte terapeutice, iar din unele au fost sintetizate substanțe cu efect curativ pentru a crea medicamentele convenționale, utilizate astăzi pe scară largă (Tab.1) [19-32].

Mecanismul terapeutic al remediilor naturiste implică inducerea în organism a reacțiilor de apărare împotriva factorilor nocivi și agenților patogeni și/sau optimizarea/modularea acestor reacții, ceea ce a permis ca medicamentele tradiționale să fie utilizate pentru a vindeca mai multe boli, inclusiv infecțiile virale [33–37]. Cu toate acestea, mai sunt necesare multiple teste clinice pentru a obține informații despre efectele adverse pe care chiar și plantele cunoscute le pot cauza, pentru a se stabili doza optimă în tratamentul afecțiunilor în care o plantă este indicată.

Raționamentul nostru s-a bazat pe selectarea unor specii de plante cel mai frecvent utilizate în tratamentul bolilor respiratorii și care au demonstrat eficiență în tratamentul și eliminarea sau combaterea simptomelor de tuse, durere, febră etc. (Fig.1).

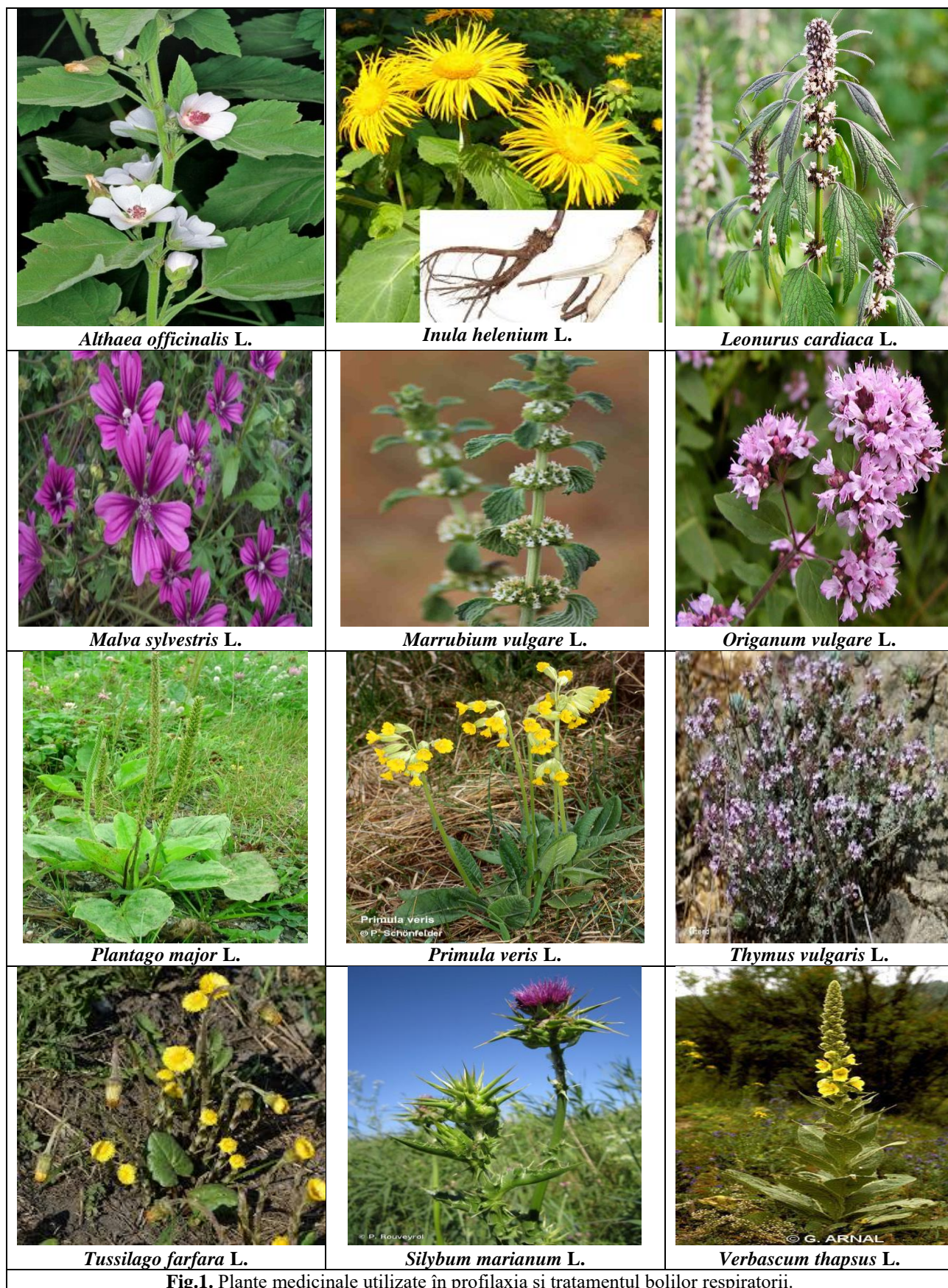


Fig.1. Plante medicinale utilizate în profilaxia și tratamentul bolilor respiratorii.

Deoarece Covid-19 reprezintă o patologie a sistemului respirator, în tabelul de mai jos am rezumat rezultatele studiului cu referire la plantele medicinale ierboase cel mai frecvent utilizate în tratamentul bolilor respiratorii și răspândite anume pe teritoriul Republicii Moldova, activitatea fitofarmaceutică și indicațiile terapeutice ale plantelor evaluate.

Tabel

**Activități farmacologice și indicații terapeutice ale unor plante medicinale  
întâlnite în flora spontană a Republicii Moldova**

Denumirea speciei (parți utilizate)	Denumirea populară a plantei	Activitate farmacologică	Utilizări tradiționale / Indicații terapeutice [19 - 32]
<i>Althaea officinalis</i> L.  <i>Malva officinalis</i> L.  (radacina, frunzele, florile)	Nalbă-mare, nalbă-albă, nalbă-brună, nalbă de câmp, nalbă de luncă, nalbă de pădure, rujă	Antimicrobiană Antiinflamatoare Imunomodulatoare Antitusivă Demulcentă Calmantă	<i>Althaea officinalis</i> este utilizată pe scară largă pentru protejarea mucoasei orale și calmarea tusei uscate, gastritei ușoare, arsurilor pielii și pentru mușcăturile de insecte. Caracteristicile demulcente și calmante sunt datorate, în special, conținutului înalt de mucilagii [14]. Este, de asemenea, utilizată în catarul gurii, gâtului, tractului gastrointestinal și al tractului urinar, precum și pentru inflamații, ulcere, abcese, arsuri, constipație și diaree. Florile se folosesc în cazuri de intoxicații [16]. <i>A. officinalis</i> calmează bolile din articulație și are acțiune în inflamația nervului sciatic [17]. Extern este utilizată pentru badijonări, gargară (în afecțiuni ale faringelui), în caz de afecțiuni dermatologice sau al unor infecții la nivelul pielii, se folosesc cataplasme din frunze și flori. Decoctul din frunze și flori este recomandat în tratamente pentru combaterea tenului uscat și a ridurilor. Intern este utilizată în inflamațiile căilor respiratorii și digestive.
<i>Inula helenium</i> L.  (rizomi)	Iarbă mare, ochiul-boului, bruscalan, holman, iarbă neagră, lacrimile Elenei sau Oman, laut, oag, smântânică	Antiinflamatoare Antimicrobiană Antihelmintică Diuretică Coleretică Colagogă	Se recomandă ca remediu în calmarea tusei [14]. Indicația specifică pentru extractele radiculare din inula este: infecția pulmonară cu producție abundentă de mucus. Utilizări: expectorant – în tusea cronică, bronșite emfizematoase, catar bronșic persistent, traheită, astm bronșic, tuberculoză. Inula are și un efect hemostatic. De asemenea, este indicată ca diuretic – coleretic și colagog – antiinflamator (în congestii hepatice, colecistite, litiaze biliare și renale, artrite, precum și în reumatism, gută, helmintiază, calculoză (biliară și renală), favorizează menstruația, stimulează apetitul și digestia. Extern: se utilizează pentru vindecarea plăgilor, exeme, scabie și altor boli ale pielii.
<i>Leonurus cardiaca</i> L.  (partea aeriană)	Talpa găștei, coada leului, creasta cocoșului, iarbă flocoasă	Imunostimulatoare Antibacteriană Anticoagulantă Antioxidantă	<i>L. cardiaca</i> prezintă efecte generale de fortificare și de stimulare a sistemului imunitar, combate infecțiile, previne modificările celulare. Are efecte benefice în tratamentul astmului. Are influență directă asupra sistemului nervos central, totodată

			influențează activitatea inimii, temperându-i funcționarea oscilatorie fluctuantă. Talpa gâstei este indicată și în stări depresive, tulburări de menopauză, hipertensiune și tulburări neurovegetative, de asemenea este un bun factor stabilizator al activității stomacale și intestinale [18]. Extern (infuzie): sub formă de comprese are efect cicatrizant și antiinflamator.
<b><i>Malva sylvestris</i> L.</b>  (frunzele, florile)	Colăcei, bănuței, coșul-popii, nalba-calului cea mărunță, nalbă de câmp, nalbă mică, nalbă sălbatică, negrai, vărsat	Antitusivă Spasmolitică Antiinflamatoare Analgică Emolientă Expectorantă Demulcentă Anticancerigenă Antibacteriană Imunomodulatoare Antihistaminică Antiulcerică Diuretică Laxativă Hepatoprotectoare Coleretică Antioxidantă	Frunzele și florile de nalbă de pădure au proprietăți emoliente, expectorante, datorită conținutului înalt de mucilagii, taninuri, antociani(malvină), fiind indicate în: afecțiuni ale aparatului respirator (tuse, răceli, bronșită, dureri de gât), afecțiuni ale aparatului digestiv (gastrită, colite, constipație, crampe intestinale), afecțiuni ale rinichilor (infecții renale, nefrite, uretrite, inflamații ale vezicii urinare), afecțiuni ale organelor genitale (leucoree, vaginită), eficientă în vindecarea fisurilor anale și a hemoroizilor; afecțiuni oculare (hiposecreția glandelor lacrimare) [19]. Extern se folosește pentru tratarea numeroaselor afecțiuni ale pielii: dermatoze, iritații ale pielii, eczeme, răni, inflamații, țesuturi tumefiate, ulcerații și răni la nivelul pielii care se vindecă greu, edemul picioarelor și mâinilor. <i>M. sylvestris</i> poate fi utilă în ameliorarea simptomelor COVID-19 prin exercitarea unui efect calmant asupra tractului respirator [20].
<b><i>Marrubium vulgare</i> L.</b>  (părțile aeriene)	Unguraș, bălătură, catușnică, voronic, gutuiță, iarbă flocoasă, iarbă mambrie, semeiță, unsuroasă	Emolentă Expectorantă Antinociceptivă Antispastică Antihipertensivă Antidiabetică Gastroprotectoare Antiinflamatoare Antimicrobiană Anticancerioasă Antioxidantă Antihepatotoxică Colagogă Diuretică Antipiretică	În medicina tradițională, planta este utilizată ca tonic amar. <i>M. vulgare</i> se administrează în bronșite, astm bronșic sau afecțiuni ale aparatului digestiv [14], fiind indicată ca emolient, expectorant, astringent, antispastic [21]. Planta are și efect vasodilatator, deoarece promovează relaxarea mușchilor netezi ai pereților vaselor de sânge, ceea ce asigură transportul mai bun al sângelui oxigenat. Reduce inflamația căilor respiratorii, ceea ce se întâmplă atunci când există bronșită. De asemenea, are efecte stomahice, diuretice, mai este indicat în tratarea afecțiunilor vezicii biliare, are proprietatea de a reduce pofta de mâncare, revitalizează organismul, intervine în anemii, fiind antitoxic, antiseptic, diuretic, contribuie și la reducerea febrei. Extern este indicat pentru spălarea și bandajarea rănilor și ulcerațiilor pielii.
<b><i>Origanum vulgare</i> L.</b>  (părțile aeriene)	Sovârv, arigan, broască, budeană, busuioc-de-pădure, busuiocul	Expectorantă <b>Antivirală</b> Antibacteriană Antifungică Antiparazitară Antiinflamatoare	<i>O. vulgare</i> este indicat în tratamentul bolilor respiratorii, fiind cunoscut pentru proprietățile sale expectorante, antivirale, antibacteriene și antiinflamatorii. Uleiul volatil îi conferă acțiune anti-spastică asupra musculaturii netede și sedativă asupra sistemului nervos central (mai ales asupra

	fecioarelor, forastau, mageran sălbatic, poala-Sfintei-Marii, sovârf	Antimutagenă Anticancerigenă	centrilor respiratori) și stomahică (dilată ușor bronhiile) [14,22]. În plus, <i>O. vulgare</i> este cunoscut pentru proprietățile sale antimutagene și anticancerigene. Planta ameliorează digestia, previne balonarea, protejează inima, scade colesterolul, scăzând riscul de atac de cord sau accident vascular cerebral, tratează Giardia, o boală intestinală cauzată de parazitul Giardia și protejează celulele de acțiunea nocivă a radicalilor liberi. În unele cazuri uleiul de oregano poate provoca reacții adverse la persoanele alergice la plantele aromatice (familia <i>Lamiaceae</i> ). Acesta este interzis femeilor gravide sau bolnavilor de anemie feriprivă, deoarece poate reduce absorbția de fier în organism.
<b><i>Plantago major</i> L.</b> (frunzele)	Pătlagină, limba-oii, mama-ploii	Antiinflamatoare Imunomodulatoare Antinociceptivă Antibacteriană <b>Antivirală</b> Antidiuretică Antioxidantă Anticancerigenă	Pătlagina exercită efect demulcent în tratamentul simptomatic al iritațiilor orale sau faringiene, asociate cu tuse uscată [23]. Mucilagiile îi conferă proprietăți emoliente și expectorante [14]. Este indicat în: infecții respiratorii acute, bronșite acute, tuse uscată asociată cu infecții respiratorii. Reduce secreția de mucus din căile respiratorii, remediile din această plantă fiind foarte folosite în tratarea răcelilor, guturaiului, sinusitei, anumitor forme de alergii, cum sunt astmul și rinita alergică sau „febra fânului”. Infuziile și decocturile de frunze pot fi utilizate pentru a trata bolile bronhopulmonare ca expectorant și pentru îmbunătățirea funcționalității mucoasei bronșice și a alveolelor. Aceasta permite utilizarea pătlaginei în tratamentul infecțiilor de coronavirus și a pacienților supuși reabilitării. Deoarece polizaharidele mucilagiului nu sunt resorbite și cel mai probabil nu ajung în trahee sau bronhii, este recomandată, în special, la tratamentul căilor respiratorii superioare datorită proprietăților sale antiinflamatoare, antibacteriene, antifungice, antioxidante și antiulcerative, ajută la vindecarea rănilor, alantoina conferindu-i calități cicatrizante. Combate cancerul, este un antioxidant și un eliminator de radicali liberi [24]. Pătlagina are proprietăți laxative care ajută tranzitul intestinal, de asemenea consumul frunzelor sau ceaiului poate calma simptomele constipației. Cataplasma sau compresa cu pătlagină previn mâncărimea pielii și împiedică formarea unor zone edemate și înroșite la locul înțepăturilor și mușcăturilor de insecte. Este bine ca planta să fie evitată în timpul sarcinii sau alăptării și atent se administrează persoanelor alergice.
<b><i>Primula veris</i> L.</b> (rizomi,	Ciuboțica-cucului, țâța-oii, țâța-vacii,	Antiinflamatoare Antifungală Antibacteriană Citostatică	Planta se utilizează ca emolient și expectorant în toate afecțiunile căilor respiratorii și mai ales în tratarea bronșitelor, astmului, sinusitei acute, tusei, răcelii și virozei [25]. Rizomii și rădăcinile conțin

rădăcini, frunze, flori)	anlicel, anchicel	<b>Antivirală</b> Diuretică Hipotensivă	cantități mari de saponozide triterpenice și flavonoide. Prezența saponinelor oferă produsului vegetal proprietăți expectorante și fluidizante ale secrețiilor bronșice [14]. Ciuboțica-cucului are efecte asupra sistemului nervos, reduce febra și ajută la eliminarea toxinelor. De asemenea, este utilizată în afecțiuni ale rinichilor și ale stomacului (mai ales în cazul contracțiilor acestuia pe fon nervos) [26]. Principalii compuși activi ai florilor și rădăcinilor primulei sunt saponinele triterpenice, precum și compușii fenolici, inclusiv flavonoizii (aproximativ 3% în flori), acizii fenolici și glicozidele fenolice. Saponinele sunt responsabile pentru activitatea secretolitică și expectorantă. La rândul lor, compușii fenolici, prezenți în special în flori, dezvăluie proprietăți antioxidante, antimicrobiene și citostatice [27].
<b><i>Silybum marianum</i> L.</b>  (fructele)	Armurariu	Hepatoprotectoare Imunostimulatoare Antiinflamatoare <b>Antivirală</b> Hipertensivă	<i>S. marianum</i> este indicat pentru simptome de boală respiratorie, și anume – febră [28,29]. <i>S. marianum</i> este util în ameliorarea simptomelor respiratorii prin exercitarea unui efect antiinflamator sistemic. Are efect în tratarea bolilor de ficat fiind capabil să regleze activitatea ficatului. De asemenea, are proprietăți antitoxice fiind folosit în caz de toxiiinfecții alimentare, în intoxicații cu medicamente, intoxicații chimice și intoxicații cu metale grele, radiații. Semințele de armurariu sunt un bun tonic cardiac, iar preparatele din el sunt indicate în hipotensiune. Experimental a fost confirmat efectul benefic al extractului de fructe de armurariu asupra rinichilor, suprarenalelor și a circulației periferice. Preparatele din frunze sunt recomandate în suferințe de tipul hemoroizilor, varicelor, grețurilor [28].
<b><i>Thymus vulgaris</i> L.</b>  (părțile aeriene)	Cimbru, lămâioară, sărpuș, schinduf, timian sau timișor	Antiseptică Antibiotică Antifungică Antispasmodică <b>Antivirală</b> Antihelmintică Astringentă Antidiureică Antihemoragică Carminativă Coleretică Expectorantă Antireumatică Antinevralgică Antitusivă Diaforetică Diuretică Vermifugă	<i>T. vulgaris</i> este indicat în contextul afecțiunilor respiratorii, în special pentru tratamentul tusei productive asociate cu răceala, laringita și amigdalita [30]. Cimbrul este o plantă aromatică, medicinală foarte valoroasă, fiind folosit la prepararea mâncărilor, dar și ca infuzie, influențează benefic asupra organismului uman: relaxează mușchii stomacului și elimină efectele indigestiei și cele provocate de surplus alimentar; ameliorează stările de gastrită cronică și crampele stomacale; stimulează secreția de sucuri gastrice și ajută la îmbunătățirea digestiei; acționează ca expectorant și fluidificant al secrețiilor pulmonare și bronhice, tratează eficient crizele de astm, bronșitele și virozele sezoniere. Ajută la calmare nervoasă și înlătură afecțiunile nervoase precum coșmarurile, depresia, oboseala, insomnia și melancolia. Datorită uleiurilor volatile și taninurilor care se

		Antiinflamatoare Tonică	găesc în compoziția sa, cimbrul manifestă efecte antibactene asupra: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> și <i>Shigella sonnei</i> și ajută la refacerea microflorei din organism, favorizând înmulțirea bacteriilor benefice ce ajută la desfășurarea funcțiilor vitale. Este eficient în tratarea afecțiunilor cutanate, durerilor articulare și a reumatismului, ulcerului varicos și în tratarea petelor faciale. Are proprietăți cicatrizante [31]. Cimbrul este o plantă medicinală cu acțiune puternică și trebuie utilizată cu precauție de persoanele care suferă de dispepsie și hipopepsie, pentru că inhibă activitatea enzimatică. Femeile însărcinate nu trebuie să consume preparate terapeutice pe baza de cimbru.
<b><i>Tussilago farfara</i> L.</b> (frunzele fără pețiol, florile fără peduncul)	Potbal, bruscăniș, brustur alb, brustur de râu, cenușoară, gălbinele, gușa-găinii, limba-vecinei, păpălungă, rotungioare	Emolientă Expectorantă Antispastică Tonică Diuretică Secretolitică Antiinflamatoare <b>Antivirală</b>	Frunzele au proprietăți emoliente și expectorante, antiseptice și antispastice, tonice, diuretice, secretolitice și antiinflamatoare. Conține mucilagii, taninuri, rutosidă, hiperină, fitosterine, inulină, substanțe amare, săruri de zinc etc. Sunt utilizate în tratamentul bolilor acute și cronice ale căilor respiratorii: reduce spasmele în bronșită, infecții virale respiratorii acute, pneumonie, pleurezie, astm bronșic, tuberculoză pulmonară incipientă. Medicamentele pe bază de frunze de podbal contribuie la eliminarea sputei, au un efect antiviral [29]. Laringita, traheita, tusea, emfizemul pulmonar, răgușeala, dischinezia biliară, tulburări digestive ușoare, silicoza, flebita, erupțiile cutanate sunt afecțiuni care se tratează cu infuzie de podbal. Se mai folosesc și în tratamente cosmetice sub formă de băi pentru întreținerea tenurilor grase.
<b><i>Verbascum thapsus</i> L.</b> (frunzele și florile)	Lumânărica, lumanarea Domnului, cucuruz galben, coada lupului, coada vacii	Antitusivă Emolientă Expectorantă Antiastmatică Antinevralgică Sudorifică Diuretică Antiinflamatoare Antihemoroidală Antispastică <b>Antivirală</b> Antimicrobiană Bacteriostatică Cicatrizantă	Planta tratează afecțiunile căilor respiratorii inflamate, deoarece fluidifică secrețiile bronhice, fiind benefică în calmarea tusei iritante, a tusei convulsive, tratează bronșitele acute, laringitele, angina, guturaiul și traheitele. De asemenea, lumânărica este un foarte bun drenor limfatic, fiind un remediu recunoscut pentru inflamațiile localizate în diferite părți ale organismului, este indicat pentru infecțiile urinare și pentru durerile reumatice [32]. Este considerat un remediu specific pentru bronșite cu tuse severă și dureri. Este folosit pentru ameliorarea durerilor faringiale asociate cu tuse uscată și răceala. Este un remediu ideal pentru tonificarea musculaturii și a membranelor sistemului respirator, reducând inflamația și stimulând producția de fluide și expectorația, diminuează crampele și are efect antiinflamator. Extern se folosește pentru tratarea abceselor și a hemoroizilor. Din frunze se prepară cataplasme emoliente, utilizate în aplicații terapeutice de lungă durată.



De la izbucnirea infecției Covid-19, numeroase studii au susținut că medicina naturistă ar trebui să fie utilizată în combinație cu medicina convențională în tratamentul pacienților cu Covid-19 [38,39]. Întru susținerea acestor afirmații, cele mai multe dovezi aduce China, unde, conform unor rezultate clinice, administrarea medicamentelor tradiționale pe bază de plante a dus la recuperarea a 90% din pacienții tratați. În același timp, unele medicamente tradiționale pe bază de plante au prevenit infectarea cu SARS-CoV-2 a persoanelor sănătoase și au îmbunătățit starea de sănătate a pacienților cu simptome ușoare sau severe [40]. Astfel, începând cu a patra versiune a protocoalelor de tratament, diferite medicamente pe bază de plante, utilizate în medicina tradițională chineză (TCM), au fost recomandate pentru tratamentul Covid-19, ținând cont de stadiul bolii și diferențierea simptomelor [41].

Pandemia Covid-19 este cauzată de SARS-CoV-2. Genomul acestui virus este constituit dintr-o singură moleculă de ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă și dimensiune de aproximativ 30 kb, care prezintă secvențe nucleotidice identice cu SARS-CoV în procent de 79,5%. Genomul ARN și proteina N formează o nucleocapsidă helicoidală, înconjurată de învelișul extern. Genomul virusului acționează și ca un ARNm. Similar cu SARS și MERS, genomul SARS-CoV-2 codifică proteine nestructurale (proteaza asemănătoare 3-chimotripsinei (3CLpro), care reprezintă principala protează a coronavirusului și proteaza asemănătoare papainei (PLpro) [42,43], helicaza și ARN polimeraza dependentă de ARN) și 4 proteine structurale majore: glicoproteina S (proteina structurală a spicurilor), proteina E de înveliș, proteina M de membrană și proteina N a nucleocapsidei. Cele patru proteine nestructurale, menționate mai sus, sunt enzime-cheie în ciclul vital al virusului, iar glicoproteina S este indispensabilă pentru interacțiunile virus-receptor celular în timpul intrării virusului în celule. Prin urmare, aceste proteine au fost recunoscute anterior ca ținte atractive pentru a dezvolta agenți antivirali împotriva SARS și MERS2 [44].

Virusul SARS-CoV-2 pătrunde în celulele gazdă, utilizând enzima 2 de conversie a angiotensinei (angiotensin convertaza 2, ACE2) ca receptor de intrare, față de care glicoproteina S prezintă o afinitate mult mai mare, comparativ cu glicoproteina S SARS-CoV. ACE2 este o proteină membranară integrală de tip I, este similară ca structură cu ACE și constituie un factor reglator negativ al sistemului renină-angiotensină-aldosteron [45], provocând o scădere a saturației oxigenului în plămâni și a hemodinamicii pulmonare. ACE2 este exprimată și devine activă în mai multe tipuri de celule, cum ar fi celulele epiteliale alveolare, enterocitele și celulele endoteliale din rinichi și cord. S-a demonstrat că celulele epiteliale alveolare și enterocitele reprezintă ținte pentru SARS-CoV [46].

În baza unei meta-analize detaliate, unii autori [47] explică mecanismul infecției cu SARS-CoV-2, evidențiind trei faze în dezvoltarea bolii: infecția/legarea la celule și incubarea; eliberarea virusului și furtuna de citokine; infiltrarea masivă de limfocite asociată cu leziuni pulmonare acute – faze similare cu gripa. Atât în cazul SARS-CoV-2, cât și în cazul virusului gripal, mecanismele de atașament sunt mediate de hemaglutinină și sunt dependente de amorsarea virusului, prin proteaze. S-a demonstrat că pentru amorsarea proteinei S, pentru a intra în celulele gazdă, pe lângă receptorul ACE2, SARS-CoV-2 folosește și TMPRSS2 [48], care scindează complexul format după interacțiunea dintre proteina S spike (SARS-CoV-2) și ACE2 (celula gazdă) pentru a facilita intrarea virală [49,50], expresia sporită a TMPRSS2 în celule majorând sensibilitatea celulelor la SARS-CoV-2 [51]. Totuși, autorul menționează că mecanismele lor sunt diferite. Virusii SARS, prin proteina S virală, se atașează nu de legăturile acidului sialic, ci se leagă de ACE-2 [47].

Receptori PRRs (*Pattern Recognition Receptors*), care grupează o serie de receptori asociați PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*), cum sunt receptorii Toll-Like Receptors (TLR), receptorii RIG-I-like (RLR), receptorii NOD-like (NLR), precum și alte molecule receptoare din citoplasmă, sunt capabili să recunoască diferite proteine ale virusului. După ce au recunoscut virusul, macrofagele prezintă antigenul coronavirusului unor limfocite T, care vor sintetiza o serie de citokine și de interleukine, cum sunt IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$  și MCP-1, care vor amplifica răspunsul imun, precum și o serie de interferoni (IFNs), care se vor opune replicării virale, însă virusul SARS-CoV conține o proteină care inhibă acțiunea interferonului, scoțând astfel din funcțiune unul dintre mijloacele cele mai eficiente de apărare nespecifică ale organismului. Pe de altă parte, infecția cu SARS CoV reușește să declanșeze niște răspunsuri imune neadecvate, fie prin blocarea unor mecanisme de apărare, fie prin hiperstimularea unor mecanisme de apărare, așa cum se întâmplă în furtuna de citokine, întâlnită în formele grave de pneumonie, caracterizate de o hiperinflamație, care, în loc să apere integritatea organismului, afectează grav țesuturile pulmonare. S-au descoperit și anumiți predictorii ai evoluției nefavorabile a bolii: febra foarte mare, creșterea feritinei și scăderea trombocitelor, dar

nu se știe precis cine determină, de fapt, această furtună de citokine, de ce ea se manifestă numai la anumiți bolnavi și de ce medicamentele antiinflamatoare nu dau întotdeauna rezultatele așteptate [52].

Ca răspuns la virus, celulele epiteliale traheobronșice și alveolare infectate încep să genereze citokine și chemokine inflamatorii: interferonii gama, TNF-  $\alpha$ , – interleukinele, lizozimul, lactoferina și transferina. Astfel, un semn distinctiv al bolii este „furtuna de citokine”, o eliberare masivă de citokine și chemokine, caracterizată de producția excesivă de citokine proinflamatorii (TNF-  $\alpha$  - factorul de necroză tumorală alfa, interleukina 6 și interleukina 1 beta), care apare ca rezultat al unei dereglări necontrolate a apărării imune a gazdei ce determină pierderea funcției mai multor organe [53,54]. La instalarea bolii s-a atestat creșterea nivelului de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 (care intensifică producția de interferon gamma (IFN- $\gamma$ )), ligand chimiochină CC 5 (CCL5), ligand chimiochină CXC 10 și factorul nuclear kappa-amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate (NF- $\kappa$ B). În câteva ore de la debutul infecției, se secretă factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-8 și proteina chimiotratantă monocitară-1. Aceste citokine fac structurile epiteliale mai poroase, modifică permeabilitatea membranelor celulelor epiteliale, ceea ce facilitează pătrunderea mai rapidă a virusului în celule, stimulează migrarea celulelor imune la locul infecției și, în cele din urmă, declanșează o furtună de citokine, care duce la o infecție mai severă [54].

În cazul infecției Covid-19, după o incubare a virusului de circa cinci zile, 70% dintre pacienții infectați au manifestat febră și tuse [55], tusea fiind unul dintre cele mai frecvente simptome timpurii ale infecției Covid-19 (alături de febră și oboseală). De asemenea, este prezentă frecvent dispneea și producția crescută de spută. Pe măsură ce boala progresează poate apărea edemul pulmonar și pneumonia, ducând la agravarea dispneei [49,56].

Tusea este un reflex involuntar, o reacție fiziologică de apărare care îndepărtează materialul străin și secrețiile din bronhiile și bronhiiolele căilor respiratorii. Acest mecanism de protecție este declanșat prin stimularea inflamatorie, mecanică, chimică sau termică a căilor respiratorii și este, de asemenea, un simptom asociat cu boli respiratorii și nerespiratorii multiple. În cazul când tusea are un caracter patologic, este necesar uneori să se utilizeze medicamente care suprimă tusea. Agenții antitusivi sunt utilizați în principal pentru a suprima tusea uscată, dureroasă care deranjează pacientul. Utilizarea acestui grup de medicamente suprimă un singur simptom fără a influența starea generală. Administrarea unor astfel de medicamente în tuse, asociată cu bronșiectazie sau bronșită cronică, trebuie prevenită din cauza îngroșării și retenției dăunătoare a sputei. Din aceste considerente, sunt de preferat agenții cu activitate expectorantă (secretolitică, secretomotorie și mucolitică) ce pot suprima tusea prin alte mecanisme. Cele mai frecvent utilizate medicamente antitusive aparțin grupului de analgezice narcotice, în condiții clinice acestea fiind administrate în doză mai mică decât doza analgezică [57].

Spre deosebire de tusea moale sau productivă cu ajutorul căreia se expulzează secrețiile mucoase sau corpurile străine din arborele respirator, pentru a preveni acumularea secrețiilor, în tusea uscată iritantă, neproductivă, nu există expectorație, fiind asociată cu iritarea mucoasei traheale și faringiene, provocând durere.

Se știe că unele plante sunt indicate în tratamentul tusei uscate, altele în tratamentul tusei productive. Astfel, pentru a trata tusea, inclusiv cu ajutorul plantelor medicinale, trebuie să se ia în considerare tipul acesteia.

Bunăoară, *Althaea officinalis* L. este indicată pentru simptomele bolilor respiratorii, și anume – tusea uscată. S-a stabilit că preparatele de *A. officinalis* pot suprima tusea și pot diminua iritarea prin efecte antiinflamatorii și liniștitoare asupra tractului respirator, deoarece acestea înmoaie membranele mucoasei [17,58].

Preparatele de *Inula helenium* L. reduc activitatea secretorie a bronhiilor și au un efect expectorant și anti-tusiv, modifică secrețiile bronhice și au acțiuni antibiotice, ameliorează starea de sănătate în caz de bronșită, catar, răceli, ajută la **tusea productivă** [59, 60,61].

Saponinele din *Leonurus cardiaca* L. îi conferă caracteristici sedative și diuretice. Acest grup de substanțe are un efect iritant asupra glandelor endocrine, inclusiv asigurând lichifierea sputei în organele respiratorii, ceea ce permite utilizarea plantei în **tusea puternică** [62].

*Malva sylvestris* L. este indicată pentru boli respiratorii, și anume – iritații orale sau faringiene și tuse. *Malva sylvestris* a demonstrat efecte antitusive în **tusea uscată** [19,63,64].

*Marrubium vulgare* L. este deosebit de util pentru tratamentul afecțiunilor respiratorii, bolilor căilor respiratorii, în special bronșită, răceli, laringită, tuse. *M. vulgare* atenuază secreția bronșică și provoacă expulzarea acesteia [21,64].

*Origanum vulgare* este utilizat pentru tratarea tusei, a răcelii și a bronșitei catarale, precum și ca expectorant și diaforetic [65–67].

*Plantago major* L. este cunoscut prin efectul mucilagiilor în tratamentul iritațiilor mucoasei orale și faringiene și a **tusei uscate, iritante** [68].

*Primula veris* L. este indicată în bolile respiratorii pentru a reduce **tusea productivă** [26,59].

*Silybum marianum* L. este indicat pentru simptomele bolilor respiratorii, și anume – febra și catarul [28], activitatea secretolitică și expectorantă datorându-se saponinelor.

*Thymus vulgaris* L. este indicat pentru **tusea productivă** asociată cu răceala, laringita și tonzilita [30].

*Tussilago farfara* L. este indicat în catar, răceală obișnuită, bronșită, laringită, **tusea persistentă**, tusea convulsivă [61,64], pneumonie, pleurezie și astm bronșic, tuberculoza pulmonară incipientă [69].

*Verbascum thapsus* L. este folosit ca remediu pentru tratamentul căilor respiratorii, în special în cazurile de tuse iritantă cu congestie bronșică. Tratează bronșita, **tusea uscată**, tusea convulsivă, tuberculoza, astmul și răgușeală, pneumonia [70, 71].

Astfel, dintre plantele analizate, *Althaea officinalis* L., *Malva sylvestris* L., *Plantago major* L., *Verbascum thapsus* L. au demonstrat efect antitusiv în tusea uscată, ceea ce indică asupra posibilității utilizării acestor plante în atenuarea tusei în Covid-19.

Medicamentele pe bază de plante au demonstrat capacitate antivirală în cazul mai multor boli, dovedind eficiență în combaterea unei infecții virale provocate de diverși viruși. Unii dintre metaboliții secundari sintetizați de plante au prezentat activitate antivirală puternică împotriva diferitor tulpini virale, inclusiv coronavirus, herpes simplex, virusul gripal, virusul imunodeficienței umane, SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) și MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) [72].

S-a atestat că diferite produse pe bază de plante și moleculele purificate își pot exercita acțiunile anti-SARS-CoV-2 prin inhibarea directă a replicării sau intrării virusului în celule. Acestea prezintă o capacitate de a bloca legarea virusului SARS la ACE-2, crescând simultan activitatea și expresia ACE-2. S-a demonstrat că principiile active din plante modulează nivelurile citokinelor inflamatorii, în special IL-1 IL-1 $\beta$  și HMGB1. Se presupune că adaptabilitatea medicamentelor pe bază de plante la diferite roluri de inhibare a proteinelor ar putea fi parțial datorată unei structuri comune de imitare a glicanului compușilor fenolici [47].

De asemenea, s-a demonstrat că unele extracte din plante pot bloca receptorul TMPRSS2, necesar SARS-CoV-2 pentru a infecta celulele umane. Mai multe studii au demonstrat că produsele naturale ar putea regla sau suprima TMPRSS2. S-a demonstrat că kaempferolul a reușit să inactiveze expresia TMPRSS2 cu 49,14 și 79,48% la 5 și, respectiv, 15  $\mu$ M concentrație. Formule standardizate de flavonoide, inclusiv luteolină, quercetină și kaempferol, au suprimat semnificativ expresia TMPRSS2 [73].

În plus, s-a stabilit că unele produse naturale inhibă proteinele legate de ciclul de viață al SARS-CoV-2, cum ar fi proteazele asemănătoare papainei sau chimotripsinei, afectând mecanismul de asamblare a virusurilor. Aceasta sugerează că produsele naturale ar putea fi utilizate singure, sau în combinație, ca medicamente alternative pentru tratarea/prevenirea infecției cu Covid-19. Mai mult decât atât, componentele lor pot oferi indicii pentru dezvoltarea medicamentelor anti-SARS-CoV-2.

Astfel, în tratamentul Covid-19, principalele ținte moleculare ale SARS-CoV-2 includ ACE2, TMPRSS2, proteaza asemănătoare 3-chimotripsinei (3CLpro), proteaza asemănătoare papainei (PLpro), ARN polimeraza ARN-dependență și proteinele spike (S) [74]. În funcție de mecanismul țintă-receptor, terapiile Covid-19 sunt direcționate spre a ataca direct coronavirusul prin inhibarea activităților enzimatiche-cheie sau spre blocarea intrării și replicării virusului într-o celulă umană. O altă abordare implică stimularea sistemului imunitar sau inhibarea procesului inflamator care provoacă leziuni pulmonare [75].

În baza celor menționate, strategiile terapeutice sugerate în lupta împotriva SARS-CoV-2 sunt împărțite în 4 categorii diferite:

- 1) prevenirea sintezei de ARN SARS-CoV-2, inhibarea replicării virusului, prin acțiune asupra proteinelor și enzimelor cu funcții vitale;
- 2) împiedicarea atașării proteinelor S ale virusului la receptorii celulari sau suprimarea autoasamblării virusului;
- 3) stimularea imunității gazdei prin producerea de factori de virulență;
- 4) blocarea intrării virusului în celulele gazdă prin acțiunea asupra enzimelor gazdei sau a receptorului de intrare celulară [74,76].

Deoarece, la momentul dat, nu se cunoaște durata imunității în Covid-19, dar se știe că în infecțiile cauzate de alte coronavirusuri imunitatea nu este de durată, posibile vaccinuri și unele tratamente medicamentoase specifice fiind în curs de investigare și aplicare, îngrijirea de susținere și prevenirea complicațiilor este o strategie importantă pentru a minimiza daunele cauzate de SARS CoV-2.

Cu toate că mai multe surse bibliografice atestă proprietăți antivirale ale unor plante medicinale, doar în cazul unor puține plante acestea au fost confirmate prin dovezi științifice. Și mai puține dovezi au fost atestate cu referire la posibilitatea utilizării acestor plante ca antivirale în tratamentul bolilor respiratorii. Astfel, analiza surselor bibliografice a arătat că extractele din *A. officinalis* transgenică au prezentat activitate antivirală înaltă împotriva virusului stomatitei veziculare, *A. officinalis* fiind specia cea mai potrivită pentru obținerea plantelor transgenice cu activitate antivirală ridicată [77,78]. Efecte antivirale au fost observate și la pretratamentul virusurilor cu hibiscus. Acțiunea antivirală a acestora s-a datorat unui efect direct asupra particulelor virale, care au provocat modificări morfologice în structura virusului și disfuncția proteinelor suprafeței virale (HA), indicat de lipsa legării anticorpului anti-H5 HA. În experimente efectuate pe puii de găină s-a demonstrat că tratamentul cu hibiscus duce la incapacitatea de aglutinare a globulelor roșii [79].

D.Sylvera (2020) susține că, deși utilizarea tradițională a *A. officinalis* L. în terapia răcelilor în contextul afecțiunilor respiratorii superioare nu este susținută de date clinice solide, se poate deduce o utilizare potențială a plantei în ameliorarea simptomelor timpurii ale Covid-19 [37].

Pentru a identifica noi compuși împotriva coronavirusurilor, a fost elaborată o bibliotecă fitochimică din 11 plante medicinale. Compușii fitochimici au fost supuși andocării moleculare pentru două enzime Mpro și ACE2. Pe baza studiului de andocare moleculară au fost selectate șapte plante, printre care și *Inula helenium* L., care au avut în compoziția lor compuși ce prezintă o legătură strânsă și semnificativă cu acești receptori [78].

*Leonurus cardiaca* L. Planta a demonstrat activitate antivirală datorită componentelor sale: acidul ursolic, quercetina, hiperosida, apigenin-7-glucozida și rutina [60]. Acidul ursolic a inhibat HCV, HPV-18; quercetina – HSV-1, poliovirus 1, RSV; hiperosida – DHBV; apigenina – HSV-2; rutina – HIV-1. A fost demonstrată activitatea antiherpes a extractelor de *L. cardiaca* împotriva HSV-1 și HSV-2 prin influențarea ciclului de replicare virală [80]. *In vitro*, Fokina (1991) a demonstrat că extractele apoase din *L. cardiaca* au inhibat aproape complet virusul encefalitei transmise prin căpușe în culturile de celule SPEV la porcine [18,62,81]. Mai mult decât atât, s-a stabilit că flavonoidele (quercetina și rutozida) reduc fragilitatea vaselor sangvine, majorează elasticitatea eritrocitelor, normalizează coagularea sângelui și fluxul sangvin capilar, protejează țesuturile de acțiunea radicalilor liberi. De asemenea, administrarea intravenoasă a extractului a prezentat reducerea agregării trombocitelor și a nivelurilor de fibrinogen [82]. S-a stabilit că *L. cardiaca* potențiază efectele antitrombotice și antiplachetare, accentuând efectul warfarinei, prin inhibarea agregării plachetare [83].

Extractele de *Malva sylvestris* L. și fracțiile acestor extracte au fost examinate pentru activitatea anti-HIV. S-a demonstrat că extractele de plante cu activitate antivirală puternică pot fi utilizate pentru a spori activitatea compușilor sintetici și pot fi utilizați în calitate de agenți anti-HIV. Frația apoasă a prezentat activitate antivirală *in vitro* pe liniile de celule epiteliale și sangvine și a arătat un potențial antiviral accentuat asupra celulelor TZM-bl cu scoruri de reducere mai mari de 60% a infecției, reducând semnificativ numărul de particule virale. De asemenea, extractele de *M. sylvestris* au demonstrat activitate imunomodulatorie asupra markerilor inflamatorii: IL1-alfa, IL-beta, IL-6, IL-8 și GM-CSF. În special, IL-6 a avut niveluri mai mici de expresie în loturile *Malva* în comparație cu grupul control. Mecanismul de acțiune a derivaților naturali ai *M. sylvestris* a fost explicat prin inhibarea activității enzimei reverstranscriptaza. Autorii concluzionează că *M. sylvestris* conține componente anti-HIV-1 BaL promițătoare și poate fi considerată o sursă potențială pentru noi preparate microbicide topice [20].

Activitatea antivirală a extractelor de *Marrubium vulgare* L. a fost demonstrată pe studiile asupra HSV-1. Extractele în metanol, în hexan și în cloroform au arătat activitate antivirală cu indici de selectivitate de 3,11, 2,8 și, respectiv, de 1,28. Studiul a relevat că fracția de hexan perturbă etapele timpurii ale replicării ciclice, inclusiv atașamentul HSV-1, într-o manieră dependentă de doză [84]. Mecanismul de acțiune a fost asociat cu capacitatea extractelor de a inhiba expresia a trei clase de gene ale virusului HSV-1: IE (*gene instantanee timpurii*), Clasa E (*gene timpurii*) și L-grad (*gene târzii*) ale căror produse reprezentate de proteine formează structura virionului. Conform studiului de andocare moleculară raportată de un șir de compuși chimici, printre care kaempferolul, quercetina, luteolina, apigenina, catehina, epicatechin-galatul etc., aceștia ar putea inhiba 3CLpro; prin urmare, pot acționa ca agenți anti-Covid-19 [85]. De menționat că prezența acestor compuși a

fost pusă în evidență de studiile fitochimice efectuate și pe *M. vulgare*. În studii de andocare verbascosidul din *Marrubium vulgare* a atins cel mai mare scor XP, fiind atașat de site-ul activ PLpro prin legături de hidrogen cu Glu167, Tyr171, Met208, Tyr268, Tyr273 și Thr301 și, suplimentar, prin interacțiuni dintre sarcinile negative cu Glh203 și Asp164. De asemenea, s-a stabilit că verbascosidul se leagă de cele două proteaze PLpro și 3CLpro selectate, având scoruri de andocare XP ridicate. Aceste inhibiții cu efect dublu asupra țintelor moleculare susțin posibilitatea utilizării verbascosidului ca sursă potențială anti-Covid-19 [86]. Un alt compus, acidul caftaric – un component al *Marrubium vulgare*, a prezentat o inhibare dublă a țintei SARS-CoV-2: PLpro și RdRp, datorate resturilor de aminoacizi hidrofobi, precum Tyr455, Ala554, Val557 și Cys622, ce alcătuiesc un mediu relativ hidrofob, care favorizează legarea compusului. De asemenea, interacțiunile  $\pi - \pi$  cu Arg553, Arg624, legăturile de hidrogen cu Lys545, Arg553, Thr556, Asp623 și interacțiunea polară cu Ser682 stabilizează conformația sa în centrul activ. Mai mult decât atât, evaluarea activității hemostatice prin metoda recalcifierii plasmatică a confirmat efectul anticoagulant dependent de doză al extractului apos de *M. vulgare*. O corelație liniară pozitivă între parametrii studiați, conținutul de taninuri condensate și activitatea hemostatică a fost utilizată pentru a evidenția proprietatea puternică de vasoconstricție a acestor compuși [86].

S-a stabilit că  $\beta$ -carotenu și acidul linoleic extras din *Origanum vulgare* L. a redus activitatea virusului gripal prin inhibarea hemaglutinării [87,88]. Efecte antivirale împotriva virusului respirator sincițial (RSV), virusului Coxsackie B3 (CVB3) și virusului herpes simplex de tip 1 (HSV-1) au fost atestate prin test de reducere a efectului citopatic [89]. Uleiul de oregano și expunerea murinelor, timp de 1 oră, la carvacrol a demonstrat eficiență în inactivarea MNV. S-a demonstrat că extractele din oregano acționează direct asupra capsidului viral, provocând dezintegrarea acesteia, iar mai apoi inhibă activitatea ARNazei și, respectiv, inhibă sinteza ARN-ului [90]. S-a constatat că atât carvacrolul, cât și uleiul din oregano au fost eficiente împotriva mai multor virusuri încapsulate: HSV-1, virusul sincițial respirator uman, herpesvirusul bovin 2, virusul diareei virale bovine [91]. Carvacrolul a prezentat o activitate antivirală semnificativă prin inhibarea procesului de proliferare a HSV-2 și a nivelului crescut de TNF- $\alpha$  indus de către HSV-2, scăderea expresiei proteinelor RIP3 și MLKL prin calea de necroză intracelulară mediată de RIP3, implicând ca mecanism molecular acțiunea carvacrolului asupra sistemului ubiquitin-proteasomic [92].

*Plantago major* L., datorită compuşilor activi – acidului cafeic și acidului chlorogenic, a demonstrat efecte antivirale asupra HSV-1, HSV-2, ADV-3 și ADV-2 [93]. Studiile efectuate pe o serie de virusuri (herpesvirusuri: HSV-1, HSV-2 și adenovirusuri: ADV-3, ADV-8, ADV-11) au arătat că extractul apos de *P. major* posedă o ușoară activitate împotriva virusului herpes. În schimb, anumiți compuși purificați, aparținând celor cinci clase diferite de substanțe chimice găsite în extractele acestei plante, au prezentat o activitate antivirală puternică. Printre acestea, acidul cafeic a prezentat cea mai puternică activitate împotriva HSV-1, HSV-2 și ADV-3, în timp ce acidul clorogenic a avut cea mai puternică activitate anti-ADV-11, compușii puri ai *P. major* ce posedă activități antivirale fiind derivați în principal din compușii fenolici (în special acidul cafeic), modul de acțiune împotriva HSV-2 și ADV-3 realizându-se la etapele de multiplicare [94].

Extractele de *Primula veris* L. au prezentat activitate împotriva virusului gripal (A2 / Japonia 305), inhibând activitatea COX-1 și COX-2 [26].

*Silybum marianum* L. Silibinina (silibina A și silibina B), componenta activă primară a *S. marianum*, a demonstrat activitate antivirală împotriva virusului herpes simplex, tip 2 (HSV-2) [95]. Silimarina, de asemenea, a inhibat sau a blocat VHC la diferite etape: fuziune, asamblare și de transmisie. Diverse activități antivirale ale silimarinei și ale derivaților acesteia au fost puse în evidență asupra agenților patogeni hepatici și non-hepatici. Studii recente au documentat activitățile antivirale ale silimarinei și ale derivaților săi împotriva mai multor virusuri, inclusiv flavivirusurile (virusul hepatitei C și virusul dengue), togavirusurile (virusul Chikungunya și virusul Mayaro), virusul gripal, virusul imunodeficienței umane și virusul hepatitei B [96]. Administrat intravenos, un derivat modificat chimic și solubil al silibininei a redus puternic nivelurile de ARN ale virusului hepatitei C (VHC) *in vivo*. S-a demonstrat că silimarina și silibinina inhibă infecția cu VHC în cultura celulară, vizând mai mulți pași din ciclul de viață al virusului. Remarcabil este faptul că acest derivat a inhibat activitatea ARN polimerazei dependente de ARN (RdRp) mai puternic decât silibinina. De asemenea, compușii studiați au inhibat producția de particule virale [97]. S-a stabilit, de asemenea, că terapia intravenoasă cu silibinina prezintă activitate antivirală semnificativă la pacienții infectați cu VHC în perioada de peri-transplant [98]. Silimarina a prezentat activitate antivirală semnificativă împotriva CHIKV, reducând atât eficiența replicării virusului, cât și producția de proteine virale implicate în replicare [99] Totodată, este-

rificarea silibinei flavonoide cu acizi grași lipofili a ameliorat proprietățile antioxidante și antivirale ale acesteia [100]. Se estimează că silibinina, asemănător remdesivirului, un inhibitor al ARN-polimerazei dependente de ARN (RdRp) – componenta centrală a mecanismului de replicare / transcriere a SARS-CoV-2 – va reduce încărcătura virală și va modula răspunsul imun, în special sinteza de interferon întârziată. Abilitatea duală a silibininei de a se implica atât în furtuna de citokine declanșată de gazdă, cât și în mecanismul de replicare a virusului, oferă o justificare solidă pentru testarea clinică a silibininei împotriva Covid-19.

În baza testului activității antivirale s-a stabilit că extractele apoase de *Thymus vulgaris* L. au redus semnificativ sarcina virusurilor la porcine atât în etapele pre-infecționistă, cât și post- infecționistă *in vitro* [101], compușii cimbrului având proprietatea de a interacționa cu glicoproteinele anvelopei virale. Activitatea inhibitoare a extractelor de *T. vulgare* împotriva virusului Herpes simplex tip 1 (HSV-1), tip 2 (HSV-2) și o tulpină rezistentă la aciclovir de HSV-1 (ACV (res)) a fost testată *in vitro* pe celule RC-37, la diferite stadii ale infecției. Toți compușii testați au prezentat o activitate antivirală ridicată împotriva HSV-1, HSV-2 și ACV (res). Rezultatele au demonstrat că extractele afectează HSV înainte de intrarea virusurilor în celule, dar nu au niciun efect asupra replicării intracelulare a virusului, oferind șansa de a le utiliza pentru aplicații terapeutice topice împotriva infecțiilor herpes recurente [102]. Vaporii uleiului esențial de cimbru manifestă activitate antigripală, prezentând activitate inhibitoare 100% la o concentrație de 3,1 μL / mL, hemaglutinina (proteina virusului) fiind o țintă majoră în inactivarea virusului gripal. Astfel, uleiul de cimbru ar putea avea beneficii terapeutice pentru persoanele care suferă de gripă sau alte virusuri respiratorii [103].

*Tussilago farfara* L. A fost stabilit că extracte metanolice sunt utile pentru tratamentul virusului gripal H1N1 [104,105].

*Verbascum thapsus* L. Extractul metanolic de *V. thapsus* a fost evaluat pentru activitatea sa antivirală împotriva tulpinii de virus al pseudorabiei. Rezultatele obținute sugerează că extractul metanolic de *Verbascum thapsus* poate conține compuși bioactivi care afectează PrV mai ales în faza de adsorbție [106]. De asemenea, extractele de *V. thapsus* au manifestat activitate antiherpes [107] și antigripală [108], suprimând virusurile gripale A2 și B [109,110].

Activitatea antivirală împotriva virusului gripal A a fost menționată la 20 de extracte cu concentrații non-citotoxice [107]. Infuzia preparată din flori de *Verbascum thapsiforme* a redus randamentele infecțioase și de hemaglutinare ale unei game de virusuri gripale în culturile de țesuturi. Clorhidratul de amantadină este un inhibitor selectiv acceptat și bine studiat al reproducerii virusului gripal. *In vitro*, aplicarea combinată a preparatului vegetal și a trei derivați de amantadină a dus la o îmbunătățire marcată a efectului inhibitor al fitopreparatului asupra reproducerii virusului gripal A în culturile celulare de fibroblaste de embrioni de pui. Activitatea antivirală a fost determinată de diferența dintre titrurile infecțioase de control și virusurile tratate [111].

A fost studiată activitatea antivirală a extractelor alcoolice din specii aparținând familiilor Asteraceae, Lamiaceae, Plantaginaceae, Schisandraceae, Apiaceae, Usneaceae și Verbenaceae. Testele au fost efectuate în sistemul Vero celis-pseudorabies virus CR / 79 (herpes suis virus). Opt extracte de plante (*Achyrocline satureioides*, *Ambrosia tenuifolia*, *Baccharis articulata*, *Eupatorium buniifolium*, *Mynthostachys verticillata*, *Plantago brasiliensis*, *Plantago major* și *Verbascum thapsus*) au reușit să inhibe substanțial virulența agentului patogen [112]. Extractele de *M. piperita*, *D. canadense* și de *T. vulgaris* au demonstrat efect pronunțat de inhibare a replicării virale, prin blocarea completă a producției virionilor de la 1 la 0,25 log<sub>10</sub> CC50 [113].

Studii *in vitro* au stabilit că *V. thapsiforme* manifestă activitate inhibitoare și antivirală împotriva virusului Herpes simplex, dar nu a inactivat tulpinile gripale [114].

### Concluzii

În ultimul timp se atestă un interes sporit față de plantele medicinale [115,116], efortul cercetătorilor fiind îndreptat spre identificarea preparatelor pe bază de plante, eficiente în profilaxia și tratamentul bolilor cauzate de coronavirusuri. Ca rezultat al investigațiilor noastre, pentru toate plantele luate în studiu au fost prezentate dovezi științifice cu referire la potențialul antiviral al acestora. De asemenea, rezultatele studiului au permis a identifica plante medicinale cu activitate antivirală și/sau antitusivă, care ar putea servi ca surse potențiale de profilaxie / tratament al bolilor cauzate de coronavirusuri. Dintre plantele analizate, răspândite în flora spontană a Republicii Moldova, produsele vegetale de la speciile *Althaea officinalis* L., *Malva sylvestris* L., *Plantago major* L. și *Verbascum thapsus* L. au demonstrat efect antitusiv în tusea uscată, ceea ce indică asupra posibilității utilizării acestor plante în atenuarea tusei în Covid-19.

## Referințe:

- PETROVSKA, B.B. Historical review of medicinal plants' usage. In: *Pharmacogn Rev.*, 2012, vol. 6(11), p.1-5.
- MATVEEVA, T., KHAFIZOVA, A., SOKORNOVA, S. In Search of Herbal Anti-SARS-Cov2 Compounds. In: *Front. Plant Sci.*, 2020.
- World Health Organization. Programme on Traditional Medicine. (2002). WHO traditional medicine strategy 2002-2005. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67163>.
- WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Geneva: World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- TELEUȚĂ, A., COLȚUN, M., MMIHĂILESCU, C., CIOCÂRLAN, N. *Plante medicinale*. Chișinău: Litera Internațional, 2008. 336 p.
- LODHI, S., VADNERE, G.P., SHARMA, V.K., USMAN, M.R. Marrubium vulgare L.: A review on phytochemical and pharmacological aspects. In: *J. Intercult. Ethnopharmacol.*, 2017, p.429-452.
- CRĂCIUN, F., ALEXAN, M., ALEXAN, C. *Ghidul plantelor medicinale uzuale*. București: Editura Științifică, 1992. 238 p.
- KHAN, T., KHAN, M.A., MASHWANI, Z., ULLAH, N., NADHMAN, A. Therapeutic potential of medicinal plants against COVID-19: The role of antiviral medicinal metabolites. In: *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, 2021, no.31, p.101890.
- GONCEARIUC, M. *Plante medicinale și aromatice cultivate*. Chișinău. Centrul Editorial al UASM, 2008. 226 p.
- MOSCOVICI, M. și al. *Ghid de procesare primară a plantelor medicinale și aromatice*. București, 2012. 22 p.
- BOJOR, O. *Ghidul plantelor medicinale și aromatice de la A la Z*. București: Fiat Lux, 2003. 268 p.
- EU. O.J.O.T.E. Union "Amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use", in DIRECTIVE 2004/24/EC (Strasbourg: European Parliament, Council Of The European Union), 2004.
- SRIVASTAVA, A.K, CHAURASIA, J.P. Role of Medicinal Plants of Traditional Use in Recuperating Devastating COVID-19 Situation. In: *Medicinal & Aromatic Plants*, 2020, vol.9(5), no.395.
- BARA, I., TARHON, P., FLORIA, F. *Plantele – izvor de sănătate*. Chișinău: Știința, 1993. 93 p.
- ФОРМАЗЮК, В. *Энциклопедия пищевых лекарственных растений: Культурные и дикорастущие растения в практической медицине*. /Под ред. Н.П. Максютинной. Киев: Издательство А.С.К., 2003. 792 с.
- MIHĂIESCU E. și al. *Dicționarul plantelor de leac*. București: Călin, 2008. 158 p.
- EMA "Assessment report on *Althaea officinalis* L., radix," in EMA/HMPC/436680/2015 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) (London: European Medicines Agency), 2016. 42 p.
- EMA/HMPC/127430/2010. Assessment report on *Leonurus cardiaca* L., herba. 35 p.
- EMA/HMPC/749518/2016 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Malva sylvestris* L. and/or *Malva neglecta* Wallr., folium and *Malva sylvestris* L., flos. 2018. 39 p.
- BENSO, B., ROSALEN, P.L., PASETTO, S., MARQUEZIN, M.C.S., FREITAS-BLANCO, V., MURATA, R.M. *Malva sylvestris* derivatives as inhibitors of HIV-1 BaL infection. In: *Nat. Prod. Res.*, 2019, vol.20. p.1-6.
- EMA — European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Community Herbal Monograph on *Marrubium vulgare* L., herba. HMPC; London, UK: 2013. EMA/HMPC/604271/2012. Assessment report on *Marrubium vulgare* L., herba. 27 p.
- ALEXANDRIU-PEIUDESCU, M., POPESCU, H. *Plante medicinale în terapia modernă*. București: Ceres, 1978. 289 p.
- EMA/HMPC/437858/2010 Corr. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Community herbal monograph on *Plantago lanceolata* L., folium. 2014. 8 p.
- EMA/HMPC/437859/2010 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium. 2011. 24 p.
- MÂRZA, M., CIUBUC, N., BURACINSCHI, N., NOVAC, Gh. Specii vernale erbacee cu valoare ornamentală din flora pădurilor Republicii Moldova. În: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2019, nr.6(126), p.31-37.
- EMA/HMPC/113577/2012 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Primula veris* L. and/or *Primula elatior* (L.) Hill, radix, 2012. 21 p.
- BĄCZEK, K., PRZYBYŁ, J.L., MIRGOS, M., KOSAKOWSKA, O., SZYMBORSKA-SANDHU, I., WĘGLARZ, Z. Phenolics in *Primula veris* L. and *P. elatior* (L.) Hill Raw Materials. In: *Int. J. Anal. Chem.*, 2017.
- EMA (2016). "European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus," in EMA/HMPC/294187/2013 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) (London: European Medicines Agency), 2016. 8 p.
- WHO (2009). Monographs on selected medicinal plants 4 (Geneva: World Health Organization).
- EMA/HMPC/52980/2017 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., aetheroleum, 2019. 29 p.
- EMA/HMPC/893108/2011 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs), 2014. 24 p.

32. EMA/HMPC/611531/2016 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Verbascum thapsus* L., *V. densiflorum* Bertol. (*V. thapsiforme* Schrad) and *V. phlomooides* L., flos., 2018. 20 p.
33. CHIANG, L.C., CHIANG, W., CHANG, M.Y., LIN, C.C. In vitro cytotoxic, antiviral and immunomodulatory effects of *Plantago major* and *Plantago asiatica*. In: *Am. J. Chin. Med.*, 2003, vol.31(2), p.225-234.
34. MUKHTAR, M., ARSHAD, M., AHMAD, M., POMERANTZ, R.J., WIGDAHL, B., PARVEEN, Z. Antiviral potentials of medicinal plants. In: *Virus Res.*, 2008, vol.131(2), p.111-120.
35. BEN-SHABAT, S., YARMOLINSKY, L., PORAT, D., DAHAN, A. Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. In: *Drug Delivery and Translational Research*, 2020, vol.10, p.354-367.
36. GHILDIYAL, R., PRAKASH, V., CHAUDHARY, V.K., GUPTA, V., GABRANI, R. Phytochemicals as Antiviral Agents: Recent Updates. In: Swamy M.K., editor. *Plant-Derived Bioactives*. 1st ed. Vol.12. *Springer Nature*, Singapore, 2020, p.279-295.
37. SYLVEIRA, D., JOSE, M.P.G., BOYLAN, F., ESTRADA, O., FONSECA-BAZZO., MASROUAH, J.C., MAGALHÃES, P.O., PEREIRA, E.O., TOMCZYK, M., HEINRICH, M. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy. In: *Farmacol. frontal.*, 2020, no.11, p.581840.
38. WANG, L., CHEN, J., WANG, B., WU D., LI, H., LU, H., WU, H., CHAI, Y. Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx. In: *Exp. Biol. Med.*, 2014, vol.239, p.1653-1662.
39. WANG, W., HE, J., LIE, P., HUANG, L., WU, S., LIN, Y., LIU, X. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis, *medRxiv*, 2020.
40. HONG-ZHI, D.U., HOU, X.Y., MIAO, Y.H., HUANG, B.S., LIU, D.H. Traditional Chinese Medicine: an effective treatment for 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). In: *Chin. J. Nat. Med.*, 2020, vol.18(3), p.226-230.
41. HAN, Y.Y., ZHAO, M.R., SHI, B., SONG, Z.H., ZHOU, S.P., HE, Y. Application of Integrative Medicine protocols on treatment of coronavirus disease 2019. In: *Chi Tradit. Herbal Drugs*, p.1-5.
42. CHEN, Y., LIU, Q., GUO, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. In: *J. Med. Virol.*, 2020, vol.92, p.418- 423.
43. QAMAR, M.T.U., ALQAHTANI, S., ALAMRI, M.A., CHEN L.L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. In: *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020, vol.10(4), p.313-319.
44. ZUMLA, A., CHAN, J.F., AZHAR, E.I., HUI, D.S., YUEN, K.Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. In: *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2016, vol.15, p.327-347.
45. KUBA, K., IMAI, Y., PENNINGER, J.M. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. In: *Circ. J.*, 2013, vol.77(2), p.301-308.
46. HAMMING, I., TIMENS, W., BULTHUIS, M.L., LELY, A.T., NAVIS, G., VAN GOOR, H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. In: *J. Pathol.*, 2004, vol.203(2), p.631-637.
47. WYGANOWSKA-SWIATKOWSKA, M., NOHAWICA, M., GROCHOLEWICZ, K., NOWAK, G. Influence of Herbal Medicines on HMGB1 Release, SARS-CoV-2 Viral Attachment, Acute Respiratory Failure, and Sepsis. A Literature Review. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol.21(13), p.4639.
48. HOFFMANN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., KRÜGER, N., HERRLER, T., ERICHSEN, S., SCHIERGENS, T. S., HERRLER, G., WU N.H., NITSCHKE, A., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. In: *Cell.*, 2020, vol.181, p.271-280.
49. INFECȚIA cu coronavirus de tip nou (COVID-19). Protocol Clinic Național Provizoriu. Chișinău, 2020, p.49.
50. VERMA, J., SUBBARAO, N. A comparative study of human betacoronavirus spike proteins: structure, function and therapeutics. In: *Archives of Virology*, 2021, vol.166, p.697-714.
51. MATSUYAMA, S., NAGATA, N., SHIRATO, K., KAWASE, M., TAKEDA, M., TAGUCHI, F. Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2. In: *J. Virol.*, 2010, vol.84, p.12658-12664.
52. RESTIAN, A. Posibilitățile și limitele medicinei actuale în prevenirea și combaterea noului coronavirus Possibilities and limitations of current medicine in preventing and combating the new coronavirus. In: *Romanian Journal of Medical Practice*, 2020, vol.XV, no.1(70), p.3-8.
53. TANG, Y., LIU, J., ZHANG, D., XU, Z., JI, J., WEN, Ch. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. In: *Front. Immunol.*, 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
54. XU, Z., SHI, L., WANG, Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. In: *Lancet. Respir. Med.*, 2020, vol.8(4), p.420-422.
55. BONNY, V., MAILLARD, A., MOUSSEAU, C., PLAÇAIS, L., RICHIER, Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. In: *Rev. Med. Intern.*, 2020, vol.41(6), p.375-389.



56. BARNES, L.A.J., LEACH, M., ANHEYER, D., BROWN, D., et al. The effects of *Hedera helix* on viral respiratory infections in humans: A rapid review. In: *Adv. Integr. Med.*, 2020, vol. 7(4), p.222-226.
57. SARASWATHY, G.R., SATHIYA, R., ANBU, J., MAHESWARI, E. Antitussive Medicinal Herbs – An Update Review. In: *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2014, vol.6(1), p.12-19.
58. MAHBOUBI, M. Marsh Mallow (*Althaea officinalis* L.) and Its Potency in the Treatment of Cough. In: *Complementary Medicine Research*, 2019, vol.27(3), p.1- 9.
59. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2003. 556 p.
60. TODOROV, D., HINKOV, A., SHISHKOVA, K., SHISHKOV, S. Antiviral potential of Bulgarian medicinal plants. In: *Phytochemistry Reviews*, 2014, vol.13, no.2, p.525-538.
61. IVANCHEVA, S., STANTCHEVA, B. Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2000, vol.69(2), p.165-172.
62. FIERASCU, R.C., FIERASCU, I., ORTAN, A., FIERASCU, I.C., ANUTA, V., VELESCU, B.S., PITURU, S.M., DINU-PIRVU, C.E. *Leonurus cardiaca* L. as a Source of Bioactive Compounds: An Update of the European Medicines Agency Assessment Report (2010). In: *BioMed Research International*, 2019. 13 p.
63. ESCOP Monographs 2nd ed. *Malvae Flos. Mallow flower*. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Editor Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2009, p.157-158.
64. CAVERO, R.Y., CALVO, M.I. Medicinal plants used for respiratory affections in Navarra and their pharmacological validation. In: *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, vol.158, p.216-220.
65. ГАММЕРМАН, А.Ф., КАДАЕВ, Г.Н., ЯЩЕНКО-ХМЕЛЕВСКИЙ, А.Д. *Лекарственные растения*. Москва: Высшая школа, 1983, с.40.
66. ZARGARI, A. *Medicinal plants*. 5th ed. Vol.4. Tehran: Tehran University, 1992. 969 p.
67. *Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в новых независимых государствах (ниг)*. Всемирная организация здравоохранения, 2010. 451 с.
68. WEGENER, T., KRAFT, K. Plantain (*Plantago lanceolata* L.): anti-inflammatory action in upper respiratory tract infections. In: *Wien Med. Wochenschr*, 1999, vol.149(8-10), p.211-216.
69. LIU, Y., WANG, H.J.S., HOU, A., MAN, W., ZHANG, J., GUO, X., YANG, B., KUANG, H., WANG, Q. *Discovering the Major Antitussive, Expectorant, and Anti-Inflammatory Bioactive Constituents in Tussilago farfara* L. Based on the Spectrum–Effect Relationship Combined with Chemometrics. 2020. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/3/620/htm>.
70. GRIEVE, M. *A Modern Herbal*. Vol.2. New York: Dover publications Inc, 1981, p.562-566.
71. TURKER, A.U., COMMON MULLEIN, E.G (*Verbascum thapsus* L.): Recent Advances in Research. In: *Phyther. Res.*, 2005, vol.19, p.733 - 739.
72. XIAN, Y., ZHANG, J., BIAN, Z., ZHOU, H., ZHANG, Z., LIN, Z., XU, H. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective. In: *Acta Pharmaceutica Sinica B.*, 2020, vol.10(7), p.1163-1174.
73. DA, J., XU, M., WANG, Y., LI, W., LU, M., WANG, Z. Kaempferol Promotes Apoptosis While Inhibiting Cell Proliferation via Androgen-Dependent Pathway and Suppressing Vasculogenic Mimicry and Invasion in Prostate Cancer. In: *Anal. Cell Pathol. (Amst.)*, 2019, 1907698.
74. WU, C., LIU, Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. In: *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020, vol.10(5), p.766-788.
75. TU, Y., CHIEN, C., YARMISHYN, A.A., LIN, Y., LUO, Y.H., LIN, Y.T., LAI, W.Y., YANG, D.M., CHOU, S.J., YANG, Y.P., WANG, M.L., CHIOU, S.H. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol.21, p.2657.
76. SHAWKY, E., NADA, A.A., IBRAHIM, R.S. Potential role of medicinal plants and their constituents in the mitigation of SARS-CoV-2: identifying related therapeutic targets using network pharmacology and molecular docking analyses. In: *RSC Advances* (RSC Publishing). Issue 47, 2020.
77. MATVIEIEVA, N.A., KUDRYAVETS, YU.I., LICHOVA, O.O., KVASKO, O.YU., SHACHOVSKY, A.M. Comparison of antiviral activity of extracts from transgenic chicory, lactuca and marshmallow plants. In: *Cell, gene and molecular biotechnologies*, 2013, vol.12.
78. JOSHI, T., JOSHI, T., SHARMA, P., MATHPAL, S., PUNDIR, H., BHATT, V., CHANDRA, S. In silico screening of natural compounds against COVID-19 by targeting Mpro and ACE2 using molecular docking. In: *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, no.24, p.4529-4536.
79. BAATARTSOGT, T., VUONG, N. BUI, DAI, Q. TRINH, EMI YAMAGUCHI, DULYATAD GRONSANG, RAPEEWAN THAMPAISARN, HARUKO OGAWA, KUNITOSHI IMAI. High antiviral effects of hibiscus tea extract on the H5 subtypes of low and highly pathogenic avian influenza viruses. In: *J. Vet. Med. Sci.*, 2016, vol.78(9), p.1405-1411.
80. KOSTOVA, K., TODOROV, D., DIMITROVA, M. et al. Efficacy of extracts from medical plant *Leonorus cardiaca* in herpes simplex-infected cells. In: Zeleva A. (ed). *Proceedings of the 20th international scientific conference on "Stara Zagora-2010"*, Vol.III, *Medical biology studies*, Bulgaria, 2010, p.50-54.

81. URITU, C.M., MIHAI, C.T., STANCIU, G.D., DODI, G., ALEXA-STRATULAT, T., LUCA, A., LEON-CONSTANTIN, M.M., STEFANESCU, R., BILD, V., MELNIC, S., TAMBA, B.I. Medicinal Plants of the Family Lamiaceae in Pain Therapy: A Review. In: *Pain. Res. Manag.*, 2018, 7801543.
82. ANADÓN, A., MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.R., ARES, I., MARTÍNEZ, M.A. Interactions between nutraceuticals/nutrients and therapeutic drugs. In: Gupta R.C., editor. In: *Nutraceuticals. Efficacy, Safety and Toxicity*. 1st. Academic Press, 2016, p.855–874.
83. LEITE, P.M., MARTINS, M.A.P., CASTILHO, R.O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. In: *Biomed. Pharmacother*, 2016, vol.83, p.14-21.
84. FAYYAD, A.S.F., IBRAHIM, N., YAAKOB, W.A. Phytochemical screening and antiviral activity of *Marrubium vulgare*. In: *Malays. J. Microbiol*, 2014, vol.10, p.106-111.
85. KHAERUNNISA, S., KURNIAWAN, H., AWALUDDIN, R., SUHARTATI, S., SOETJIPTO, S. *Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (M<sup>pro</sup>) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study*. Preprints, 2020. 030226.
86. KARUNANITHI, P., DHANOTA, P., ADDISON, J.B., TONG, S., FIEHN, O., ZERBE, F. Functional characterization of the cytochrome P450 monooxygenase CYP71AU87 indicates a role in marrubiin biosynthesis in the medicinal plant *Marrubium vulgare*. In: *BMC Plant Biol.*, 2019, vol.25, no.19(1), p.114.
87. MANCINI, D.A.P., PINTO, J.R., ZUCATELLI MENDONÇA R.M., ORICO, L. Evaluation of compounds from oregano (*Origanum vulgare*) that inactivate the influenza virus in host animals. In: *UEPG – Ciências Exatas e da Terra Agrarias e Engenharias*, 2009, vol.15(1), p.45-52.
88. BLANK, D.E., HUBNER, S., ALVES, G. CARDOSO, C. Chemical Composition and Antiviral Effect of Extracts of *Origanum vulgare*. In: *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2019, vol.10(07), p.188-196.
89. ZHANG, X.-L., GUO, Y.-S., WANG, C.-H., LI, G.-Q., XU, J.-J., CHUNG, H.Y., YE, W.-C., LI, Y.-L., WANG, G.-C. Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. In: *Food Chemistry*, 2014, no.152, p.300-306.
90. GILLING, D.H., KITAJIMA, M., TORREY, J.R., BRIGHT, K.R. Antiviral efficacy and mechanisms of action of oregano essential oil and its primary component carvacrol against murine norovirus. In: *J. Appl. Microbiol.*, 2014, p.1149-1163.
91. PILAU, M.R., ALVES, S.H., WEIBLEN, R., ARENHART, S., CUETO, A.P., LOVATO, L.T. Antiviral activity of the *Lippia graveolens* (Mexican oregano) essential oil and its main compound carvacrol against human and animal viruses. In: *Braz. J. Microbiol*, 2011, p.1616-1624.
92. WANG, L., WANG, D., WU, X., XU, R., LI, Y. Antiviral mechanism of carvacrol on HSV-2 infectivity through inhibition of RIP3-mediated programmed cell necrosis pathway and ubiquitin-proteasome system in BSC-1 cells. In: *BMC Infect Dis.*, 2020, vol.20(1), p.832.
93. SAMUELSEN, A.B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. In: *Journal of Ethnopharmacol*, 2000, vol.71(1-2), p.1-21.
94. CHIANG, L., CHIANG, W., CHANG, M., NG, L., LIN, C. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro. In: *Antiviral Res.*, 2002, vol.55, p.53-62.
95. CARDILE, A.P., MBUY, G.K.N. Anti-herpes virus activity of silibinin, the primary active component of *Silybum marianum*. In: *Journal of Herbal Medicine*, 2013, vol.3(4), p.132-136.
96. LIU, C.H., HSU, H.Y., JASSEY, A., LIN, L.T. Antiviral Activities of Silymarin and Derivatives. In: *Molecules*, 2019, vol.24(8), p.1552.
97. WAGONER, J., MORISHIMA, C., GRAF, T.N., OBERLIES, N.H., TEISSIER, E., PECHEUR, E.I., TAVIS J.E., et al. Differential in vitro effects of intravenous versus oral formulations of silibinin on the HCV life cycle and inflammation. In: *PLoS One*, 2011, no.6, p.16464.
98. MARIÑO, Z., CRESPO, G., D'AMATO, M., BRAMBILLA, N., GIACOVELLI, G., ROVATI, L., COSTA, J., NAVASA, M., FORNS, X. Intravenous silibinin monotherapy shows significant antiviral activity in HCV-infected patients in the peri-transplantation period. In: *Journal of Hepatology*, 2013, vol.58, p.415- 420.
99. LANI, R., HASSANDARVISH, P., CHIAM, C.W., MOGHADDAM, E., CHU, J.J.H., RAUSALU, K., MERITS, A., HIGGS, S., VANLANDINGHAM, D., BAKAR, S.A., ZANDI, K. Antiviral activity of silymarin against chikungunya virus. In: *Scientific Reports*, 2015, vol.5(1), p.1421-11421.
100. GAŽÁK, R., PURCHARTOVÁ, K., STAMATIS, H., KOLISIS, F.N. Antioxidant and antiviral activities of silybin fatty acid conjugates. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, vol.45(3), p.1059-1067.
101. KAEWPROM, K., CHEN, Y.H., LIN, C.F., CHIOU, M.T. Antiviral activity of *Thymus vulgaris* and *Nepeta cataria* hydrosols against porcine reproductive and respiratory syndrome virus. In: *Thai J. Vet. Med.*, 2017, vol.47(1), p.25-33.
102. NOLKEMPER, S., REICHLING, J., STINTZING, F.C., CARLE, R., SCHNITZLER, P. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against Herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro. In: *Planta Med.*, 2006, vol.72(15), p.1378-1382.
103. VIMALANATHAN, S., HUDSON, J. Anti-influenza virus activity of essential oils and vapors. In: *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 2014, vol.2(1), p.47-53.

104. LEE, J.H., DINH, V.N., MA, J.Y., KIM, Y.B. Screening of Antiviral Medicinal Plants against Avian Influenza Virus H1N1 for Food Safety. In: *Korean journal for food science of animal resources*, 2010, vol.30(2), p.345-350.
105. CHIANG, Y.W., YEH, C.F., YEN, M.H., LU, C.Y., CHIANG, L.C., SHIEH, D.E., CHANG, J.S. Flos Farfarae inhibits enterovirus 71-induced cell injury by preventing viral replication and structural protein expression. In: *Am. J. Chin. Med.*, 2017, vol.45(2), p.299-317.
106. ESCOBAR, F.M., SABINI, M.C., ZANON, S.M., TONN, C.E., SABINI, L.I. Antiviral effect and mode of action of methanolic extract of *Verbascum thapsus* L. on pseudorabies virus (strain RC/79). In: *Nat. Prod. Res.*, 2012, vol.17, no.26(17), p.1621-1625.
107. MCCUTCHEON, A.R., ROBERTS, T.E., GIBBONS, E., ELLIS, S.M., BABIUK, L.A., HANCOCK, R.E., and TOWERS, G.H. Antiviral screening of British Columbian medicinal plants. In: *J. Ethnopharmacol.*, 1995, vol.49(2), p.101-110.
108. RAJBHANDARI, M., MENDEL, R., JHA, P.K., CHAUDHARY, P.R., BHATTARAI, S., GEWALI, M. B., KARMACHARYA, N., HIPPE, M., LINDEQUIST, U. Antiviral Activity of Some Plants Used in Nepalese Traditional Medicine. In: *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2009, vol.6(4), p.517-522.
109. ALPER, S., BASARAN, D. Antimicrobial activity of the leaves of *Verbascum sinuatum* L. on microorganisms isolated from urinary tract infection. In: *Afr. J. Microb. Res.*, 2009, vol.3(11), p.778-781.
110. ALI, N., ALI SHAH, S.W., SHAH, I., AHMED, G., GHAS, M., KHAN, I., ALI, W. Anthelmintic and relaxant activities of *Verbascum Thapsus* Mullein. In: *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012, vol.12(1), p.29.
111. SERKEDJIEVA, J. Combined antiinfluenza virus activity of Flos verbasci infusion and amantadine derivatives. In: *Phytother Res.*, 2000, vol.14(7), p.571-574.
112. ZANON, S.M., CERIATTI, F.S., ROVERA, M., SABINI, L.J., and RAMOS, B.A. Search for antiviral activity of certain medicinal plants from Cordoba, Argentina. In: *Rev. Latinoam. Microbiol.*, 1999, vol.41(2), p.59-62.
113. ORHAN, I.E., SEZER SENOL DENIZ F. Natural Products as Potential Leads Against Coronaviruses: Could They be Encouraging Structural Models Against SARS-CoV-2. In: *Nat. Prod. Bioprospect.*, 2020, vol.10(4), p.171-186.
114. ZGORNIK-NOWOSIELSKA, I., GRZYBEK, J., MANOLOVA, N., SERKEDJIEVA, J., ZAWILINSKA, B. Antiviral activity of Flos verbasci infusion against influenza and Herpes simplex viruses. In: *Arch. Immunol. Ther Exp. (Warsz)*, 1991, vol.39(1-2), p.103-108.
115. SYTAR, O., BRESTIC, M., HAJIHASHEMI, S., SKALICKY, M., KUBEŠ, J., LAMILLA-TAMAYO, L., IBRAHIMOVA, U., IBADULLAYEVA, S., LANDI, M. COVID-19 Prophylaxis Efforts Based on Natural Antiviral Plant Extracts and Their Compounds. In: *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2020, p.1-12.
116. ANG, L., SONG, E., LEE, H.W., LEE, M.S. Herbal Medicine for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *J. Clin. Med.*, 2020, vol.9(5), p.1583.

*Notă: Lucrarea a fost efectuată în cadrul Proiectului instituțional înscris în Registrul de Stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 20.70086.06/COV(70105).*

#### **Date despre autori:**

**Ana BÎRSAN**, doctor în biologie, conferențiar universitar, Facultatea de Biologie și Ecologie, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** birsanana@mail.ru

**ORCID:** 0000-0003-1696-080X

**Aurelia CRIVOI**, doctor habilitat, profesor universitar, Facultatea de Biologie și Ecologie, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** crivoi.aurelia@mail.ru

**ORCID:** 0000-0002-1917-1278

**Iurie BACALOV**, doctor în științe biologice, conferențiar universitar; șef LCS „Ecofiziologie Umană și Animală”, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** iurabacalov@mail.ru

**ORCID:** 0000-0002-1651-9056

**Maria FRUNZĂ**, doctor în biologie, conferențiar universitar. Facultatea de Biologie și Ecologie, Universitatea de Stat din Moldova.

**E-mail:** frunzamar@gmail.com

**ORCID:** 0000-0003-3668-956X

**Silvia STRATULAT**, doctor în medicină, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

**E-mail:** silvia.stratulat@usmf.md

**ORCID:** 0000-0003-0985-307X

**Vera SALI**, medic de laborator. Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

**Drăgălina BÎRSAN**, medic–rezident, anul II; Spitalul Clinic Favoriten Viena (Austria).

*Prezentat la 26.03.2021*