

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

**Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

3

ТАШКЕНТ – 2022

Аманова Н.Т., Исмаилова А.А. Некоторые аспекты состояния адаптации новорожденных, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 инфекцию
Арипова Т.У., Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Рахимджанов А.А., Шер Л.В., Акбаров У., Адылов Д.Г. Результаты изучения влияния противовирусного растительного вещества (флавоноида) на различные факторы иммунитета in vitro

ОНКОЛОГИЯ

Камышов С.В., Израильбекова К.Ш., Баленков О.Ю. Изучение молекулярно-генетических особенностей метастазного рака молочной железы
Ражабова З.А., Алимов Т.Р. Гематологические злокачественные новообразования, часто встречающиеся у пациентов с первичными иммунодефицитами
Сабиров Д.Р. Наш мультимодальный оптимизированный подход к терапии рака с применением радиоволны диапазона средней частоты

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ханова Х.Н., Арипова Т.У., Розумбетов Р.Ж., Камалова А., Шер Л.В., Рахимджанов А.А., Петрова Т.А., Алимova Д.Б., Исмаилова А.А. Описание первого клинического случая первичного иммунодефицита у ребенка
Салиев И.Ф., Юсупов А.Ф., Мухамедова Н.И., Захидов А.Б. Рефракционная замена хрусталика с имплантацией трифокальных интраокулярных линз при миопии высокой степени

101 *Amanova N.T., Ismailova A.A.* Some aspects of the adaptation status of newborns born from mothers who have undergone COVID-19 infection
104 *Aripova T.U., Ilchibayeva A.B., Ismailova A.A., Petrova T.A., Rakhimdzhanov A.A., Sher L.V., Akbarov U., Adylov D.G.* Results of studying the effect of antiviral plant matter (flavonoids) on various immunity factors in vitro

ONCOLOGY

109 *Kamishov S.V., Izrailbekova K.Sh., Balenkov O.Yu.* Study of molecular-genetic features
112 *Rajabova Z.A., Alimov T.R.* Common hematological malignancies in patients with primary immunodeficiencies
123 *Sabirov D.R.* Our multimodal optimized approach to cancer therapy using radio waves of the medium frequency range

TO PRACTITIONER AID

130 *Khanova Kh.N., Aripova T.U., Rozumbetov R.J. Kamalova A., Sher L.V., Rakhimdzhanov A.A., Petrova T.A., Alimova D.B., Ismailova A.A.* Description of the first clinical case of primary immunodeficiency in a child
134 *Saliev I.F., Yusupov A.F., Mukhamedova N.I., Zakhidov A.B.* Refractive lens replacement with implantation of trifocal intraocular lenses in high myopia.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА (ФЛАВОНОИДА) НА РАЗЛИЧНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА IN VITRO

Арипова Т.У., Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Рахимджонов А.А., Шер Л.В., Акбаров У., Адылов Д.Г.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади. Ўсимликлардан олинган вирусга қарши таъсир кўрсатувчи доривор флавоноидни *in vitro* шароитида иммунитетнинг турли омилларига кўрсатган таъсирини аниқлаш.

Олинган натижалар. *In vitro* шароитида дори воситаларни, хусусан флавоноидларни кўрсатган натижалари нафақат илмий балки, иммунотроп диагностикасида бўлган муҳим амалий аҳамиятга эга.

Хулосалар. Ўрганилган вирусларга қаршилик кўрсатган флавоноид тажрибада *in vitro* шароитида 100 мг дозада яққол иммуностимулловчи таъсирга эга эмас, бу ҳолат эрта активацияни белгиловчи CD38+ экспрессиясини пасайишида намоён бўлди. *In vitro* шароитида флавоноидни интерферон-индуцирловчи хусусиятини текширишни кўрсатишича 100 мг дозада мазкур восита альфа интерферонини индуктори бўла олмайди. Лекин гамма интерферонини бир оз ишлаб чиқарилишини кўпайиши кузатилди.

Калим сўзлар: *In vitro*, клиникадан тадқиқотлардан аввалги текширув, эллаготаннинлар комплекси, полифеноллар, флавоноидлар, иммунитет, иммунотроп хусусиятлар.

Анализ данных литературы показал, что последние десятилетия ознаменовались возрастающим интересом со стороны специалистов в области иммунофармакологии и иммунологии к механизмам регуляции иммунных функций, которые происходят в организме на различных уровнях – от органных и тканевых до молекулярных и рецепторных. Вообще изучение флавоноидов началось давно, но сегодня интерес исследователей связан с пандемией коронавирусной инфекции и с тем, что от состояния иммунной системы зависит течение многих заболеваний, в том числе, острых вирусных процессов [2,5,9,12]. Известно, что благодаря развитию биотехнологии, молекулярной биологии сформировалась унифицированная идеология так называемой таргетной, или мишень-направленной терапии [8,9,11,15]. Считается, что именно препараты из группы флавоноидов могут обладать уникальными таргетными противовирусными свойствами. Сегодня разработка менее токсичных и более специфичных иммуномодулирующих лекарственных средств является одним из перспективных направлений развития иммунофар-

SUMMARY

The aim of the study. The study of the effect of a plant antiviral medicinal flavonoid on various immunity factors *in vitro*, so, the study is aimed at identifying the immunotropic properties of the substance on some immunity factors.

Research results. The results obtained by us have both scientific and important practical significance in the immunotropic diagnosis of *in vitro* drugs, in particular, flavonoids.

Conclusions. The studied flavonoid, which has an antiviral effect, does not have a pronounced immunostimulating effect at a dose of 100 mg in an *in vitro* experiment, which is evident from the low expression of the early activation marker CD38+. *In vitro* studies of the interferon-inducing properties of the flavonoid have shown that at a dose of 100 mg it is not an inducer of interferon alpha. However, there is a slight production of interferon gamma with induced production.

Keywords: *in vitro*, preclinical studies, ellagotannin complex, polyphenols, flavonoids, immunity, immunotropic properties

макологии, особенно в нашей стране, богатой растительной лекарственной флорой.

Согласно современным представлениям, на место идеальных иммуномодуляторов могут претендовать растительные лекарственные препараты, обладающие противовирусными свойствами и в то же время не оказывающие стимулирующий эффект на иммунитет [5,7,11,12]. Самое главное, чтобы препараты не обладали иммуностимулирующим действием, так как доказано, что иммуностимуляция может сопровождаться активацией защитных иммунных сил, оказывая повреждающее действие.

Так, в медицине препаратам растительного происхождения, среди которых высокой биологической активностью обладают флавоноиды, всегда уделялось пристальное внимание. Известно, что флавоноиды составляют большую группу полифенольных соединений, присутствующих в высших растениях. В животных клетках флавоноиды не обнаруживаются, однако огромное количество экспериментов посвящено их исследованию именно в этих биологических системах. В настоящее время имеются сведения о

противовоспалительных, детоксицирующих, противоопухолевых, антиканцерогенных и других эффектов этих веществ [7-9,13,15,18].

В качестве возможных механизмов различных биологических эффектов флавоноидов рассматривается их способность ингибировать *in vitro* внутриклеточные сигнальные молекулы: ферменты и факторы транскрипции, а как следствие, и активацию, ключевых молекул сигнальных путей в животных клетках, что может лежать в основе иммуносупрессивного действия некоторых классов флавоноидных соединений [7,13-15].

Таким образом, на сегодняшний день единая концепция, объясняющая механизмы иммуотропных эффектов флавоноидов, отсутствует. Следовательно, необходимо изучение механизмов иммуотропной активности соединений на основе флавоноидов и экспериментальное обоснование их фармакологической эффективности в моделях на животных. Трудности создания препаратов, избирательно подавляющих репродукцию вирусов и не затрагивающих процессы жизнедеятельности клеток, объясняют то, что количество эффективных специфических противовирусных терапевтических препаратов пока весьма ограничено. С другой стороны, наличие специфических ферментов, участвующих в репликации вируса, в ряде случаев значительно облегчает задачу разработки и внедрения в практику этиотропных методов терапии вирусных инфекций, что представляет собой одно из главных направлений современной биологии и медицины. Если, по данным литературы, первыми противовирусными препаратами были ингибиторы специфических ДНК- и РНК-полимераз, участвующих в репликации вирусов, которые отличаются от соответствующих ферментов клетки, то в последние годы появились соединения, ингибирующие активность ряда других вирусных ферментов. Именно с этой точки зрения и интересны флавоноиды, обладающие противовирусными свойствами. В настоящее время поиск противовирусных препаратов идет по двум направлениям: скрининг имеющихся и вновь синтезированных соединений, а также направленный поиск с использованием современных методов компьютерного моделирования [1,2,4,5,8]. Помимо направленного поиска и скрининга синтетических соединений, обладающих противовирусной активностью, существенное внимание уделяется и поиску эффективных в противовирусном плане веществ природного происхождения, а также широкому изучению иммуотропных свойств флавоноидов.

И все же вещества растительного происхождения остаются одним из основных источников для прототипов антимикробных и противовирусных препаратов [3,4,7,9]. Особое место среди них занимают растительные полифенолы, в частности флавоноиды. Эти соединения широко распространены в растительном мире. Так, природные флавоноиды, обладающие противовирусной активностью, известны еще с 40-

лет. Уже давно исследуются противовирусные и иммуотропные свойства ряда веществ этого класса [6,9,12,14]. Стало понятным, что многочисленные эффекты флавоноидов в клетках зависят не от их классических антиоксидантных свойств, а от способности оказывать модулирующее действие на различные компоненты каскадов внутриклеточной передачи сигналов, включая каскады тирозинкиназ, MAP-киназ, протеинкиназы С и др. [11,13,15,18].

В экспериментах *in vitro* показано непосредственное ингибирование флавоноидами природного происхождения ферментативной активности 3CLpro в системе коронавирусной инфекции. Данные по вычислению энергии связывания лигандов с ферментом, полученные с применением компьютерного моделирования, подтвердили эффекты, выявленные при непосредственном определении ингибирующей активности этих веществ. Показана зависимость эффективности ингибирования от структуры флавоноидов, аффинность связи которых с 3CLpro SARS-CoV обеспечивается благодаря ароматическим циклам и гидрофильным гидроксильным группам [4,6]. Помимо главной протеазы коронавируса, исследуются также другие возможные мишени, в частности нуклеокапсидный белок SARS-CoV, являющийся структурным белком вириона, который участвует в процессах транскрипции и сборки вирусных частиц. Этот белок примечателен тем, что он во многом определяет развитие инициированного коронавирусом патологического процесса в организме, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов, блокируя реакции врожденного иммунитета и вызывая апоптоз клеток.

При исследовании ряда флавоноидов показано, что катехин и галлокатехин блокируют взаимодействие нуклеокапсидного белка SARS-CoV со специфическими олигонуклеотидами, что может быть важно для разработки ингибиторов, блокирующих функциональную активность этого белка [1,8,13,15]. Так, учеными Института биорганической химии АН РУз создано вещество, обладающее противовирусными свойствами, которое по своему происхождению является комплексом эллаготанинов, выделенных из дерева сумахи дубильного. Оно оказывает эффективное ингибирующее воздействие на различные штаммы вируса гриппа и может конкурировать с аналогами, применяемыми в медицине. Однако на сегодняшний день важным этапом исследования терапевтических лекарственных веществ, особенно при коронавирусной инфекции, является изучение влияния на иммунную систему, то есть на факторы активации и стимуляции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния растительного противовирусного лекарственного флавоноида на различные факторы иммунитета, то есть выявление иммуотропных свойств вещества.

Сотрудниками лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики

человека АН РУз проведены иммунологические исследования по изучению иммуотропных свойств растительного лекарственного вещества *in vitro* (доклинические исследования).

Задача исследования явилось изучение иммуотропной активности *in vitro* растительного лекарственного вещества флавоноида в дозе 100 мг на фактор ранней активации лимфоцитов CD38+ в эксперименте *in vitro*. Также изучено действие лекарственного вещества в дозе 100 мг на продукцию ИФН- α и ИФН- γ в эксперимент *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужил флавоноид, выделенный из растения Сумаха дубильного *Rhus coriaria* (Totum), который относится к классу эллаготанинов. Предыдущими исследованиями установлено, что он оказывает эффективное ингибирующее воздействие на различные штаммы вируса гриппа и может конкурировать с аналогами, применяемыми в медицине. Самым важным критерием оценки лекарственных препаратов являются результаты токсикологических исследований. После проведения таких исследований и получения положительных результатов были изучены иммуотропные свойства лекарственного препарата.

Токсикологические исследования показали, что флавоноид относится к V классу нетоксичных веществ, не обладает кумулятивными свойствами, при длительном применении не оказывает токсического влияния на параметры периферической крови, патоморфологию почек, печени и внутренних органов у экспериментальных животных. Исследования специфической токсикологии показали, что препарат не обладает местнораздражающим, аллергическим, мутагенным, иммуотоксическим, тератогенным и эмбриотоксическим свойствами.

Материалом для исследования иммуотропной активности лекарственного растительного вещества послужила периферическая кровь 26 практически здоровых лиц и 18 пациентов с острой коронавирусной инфекцией.

Для изучения иммуотропных свойств использовали моноклональные антитела CD38+ производства ООО «Сорбент» (Москва, Россия), а для изучения продукции основных интерферонов α и γ использовали иммуоферментные тест-системы для определения ИФН- α и ИФН- γ производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Исследования проводились в эксперименте *in vitro*, для чего использовали тест-наборы производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) для суточной культуры иммуокомпетентных клеток. Экспериментальную дозу изучаемого вещества рассчитывали, исходя из терапевтической дозы, придерживались экспериментальных подходов в исследованиях *in vitro*.

Из периферической венозной крови выделили клетки иммунной системы (лимфоциты), затем ин-

кубировали с исследуемым препаратом. Внутренним контролем служили лимфоциты, инкубированные с добавлением физиологического раствора. Инкубировали в течение одного часа при температуре +37°C. Затем проводили статистические исследования с расчетом M и m.

Для определения спонтанной продукции интерферонов пробирку с венозной кровью оставляли при +37°C на 24 часа, затем собирали плазму, в которой определяли содержание спонтанной продукции интерферонов α и γ . Для определения индуцирующей активности исследуемого вещества в пробирку с венозной кровью добавляли флавоноид в терапевтической дозе, пробирку оставляли при +37°C на 24 часа, затем собирали плазму, в которой определяли содержание продукции интерферонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучены основные маркеры иммунной системы, такие как экспрессия маркера ранней активации CD38+ для выявления наличия иммуотропных свойств у изучаемого лекарственного вещества. Результаты показали, что в группе практически здоровых лиц экспрессия CD38+ в среднем составила $26,41 \pm 1,53\%$, что указывает на среднее значение экспрессии данного маркера на лимфоцитах, и свидетельствует об активации лимфоцитов в пределах нормы. В группе лиц с коронавирусной инфекцией экспрессия CD38+ в среднем составила $33,6 \pm 1,55\%$, что проявляется в напряжении клеточного звена иммунитета на фоне острой вирусной инфекции. При воздействии изучаемым растительным веществом в дозе 100 мг на иммунные клетки практически здоровых лиц, достоверных изменений не выявлено. Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что экспрессия раннего маркера активации на лимфоцитах CD38+ с наиболее низким значением наблюдалось в группе пациентов с вирусной инфекцией при инкубации препарата в дозе 100 мг.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым изменения со стороны клеточных факторов иммунитета у практически здоровых лиц под воздействием иммуотропных лекарственных веществ не наблюдается, что еще раз свидетельствует о том, что в норме иммуотропные лекарственные вещества не влияют на иммунные показатели. Полученные нами результаты показали, что исследуемый препарат не влияет на экспрессию CD38+ на иммунных клетках у практически здоровых лиц.

Далее изучена интерферон-индуцирующая активность флавоноида в дозе 100 мг. Исследование продукции ИФА- α и ИФН- γ под влиянием лекарственного вещества на иммунные клетки здоровых лиц, то есть группы контроля, не выявило достоверных изменений, что свидетельствует о том, что препарат не оказывает эффекта индукции ИФН- α клетками иммунной системы, тем самым не активируя продукцию их и не вызывая их активацию в группах

как здоровых лиц, так и у лиц с острой вирусной инфекцией. В группе лиц с острой коронавирусной инфекцией сывороточная и спонтанная концентрация ИФН- α была незначительно увеличена, что характеризует физиологическое течение вирусного процесса. Спонтанная продукция послужила показателем внутреннего контроля и оказалась истинной продукцией у пациентов с инфекцией. С точки зрения иммунологии такая раскладка в отсутствие дополнительной продукции ИФН- α является достаточно удачной, так как не стимулирует выработку самого мощного провоспалительного белка [1,2,5,11], а его уровень должен полностью контролироваться иммунной системой организма. Так, индукции ИФН- α по сравнению с контролем не наблюдалось. У пациентов с вирусной инфекцией наблюдается незначительная спонтанная продукция. Но под воздействием лекарственного вещества индукция ИФН- α не произошла, что еще раз свидетельствует о том, что нами не выявлена выработка ИФН- α .

Известно, что интерфероны участвуют в антимикробной и противоопухолевой защите, обладают антипролиферативными, иммуномодулирующими и радиопротективными свойствами. К 1-му типу относят ИФН- α и β , ко 2-му – ИФН- γ [3,9,10,14,15].

Индукторами образования интерферонов являются вирусы (РНК- и ДНК-содержащие), бактериальные продукты, полиэлектролиты, производные пиридина, которые оказывают иммунорегуляторное действие, что, скорее всего, реализуется в естественных условиях *in vivo* [1,8,10,12,15].

Источником ИФН- γ служат активированные Т-лимфоциты и ЕКК (в качестве активаторов выступают в первую очередь антигены и митогены). Среди Т-лимфоцитов продуцентами ИФН- γ являются как цитотоксические CD8 $^{+}$, так и хелперные CD4 $^{+}$ -клетки, однако при дифференцировке последних на ТХ1 и ТХ2 способность вырабатывать интерферон гамма сохраняют только ТХ1-клетки [2,3,6,8,10]. Важнейшей функцией интерферона γ является его участие в опосредовании взаимосвязей между лимфоцитами и макрофагами и в регуляции соотношения клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа.

Таким образом, интерфероны образуют группу полифункциональных белковых факторов с ярко выраженным противовирусным и противоопухолевым действием. В основе их эффектов лежат разнообразные влияния на процессы транскрипции и трансляции, пролиферации и дифференцировки, экспрессии мембранных антигенов и т.д. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что цитокины служат важнейшими факторами иммунопатогенеза широкого круга заболеваний человека.

Изучение уровня ИФН- γ показало, что также не наблюдается достоверной выработки ИФН- γ под влиянием флавоноида в дозе 100 мг. Но имеется тенденция к незначительной продукции ИФН- γ . Принято считать, что такая незначительная продукция мо-

жет быть важной у лиц с низкой продукцией ИФН- γ , то есть с низким содержанием спонтанной продукции (часто ситуация с низким спонтанным уровнем ИФН- γ характерна для лиц с хроническими вирусными заболеваниями часто рецидивирующего течения, например, герпетические инфекции). Так, в сыворотке периферической крови больных уровень ИФН- γ составил $4,99 \pm 0,64$ пг/мл, при спонтанной индукции без препарата – $12,59 \pm 2,68$ пг/мл. В результате суточной инкубации с препаратом в дозе 100 мг продукция ИФН- γ была незначительно повышена, но не достоверно при сравнении с внутренним контролем (со спонтанной продукцией). Уровень ИФН- γ составил при инкубации с препаратом в дозе 100 мг $14,99 \pm 2,82$ пг/мл. Следовательно, индукции ИФН- α не наблюдается под влиянием препарата 100 мг, а продукция ИФН- γ оказалась незначительной.

Полученные нами результаты имеют как научное, так и важное практическое значение в иммунологической диагностике.

ВЫВОДЫ

1. Изученный нами флавоноид, обладающий противовирусным действием, не оказывает выраженное иммуностимулирующее действие в дозе 100 мг в эксперименте *in vitro*, что видно по низкой экспрессии раннего маркера активации CD38 $^{+}$.

2. Исследование *in vitro* интерферон-индуцирующих свойств флавоноида показало, что в дозе 100 мг не является индуктором ИФН- α . Однако наблюдается незначительная продукция ИФН- γ при индуцированной продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choi H.J., Kim J.H., Lee C.H. et al. Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus // *Virology*. – 2011. – Vol. 8. – P. 460.
2. Clark K.J., Grant P.G., Sarr A.B. et al. An *in vitro* study of theaflavins extracted from black tea to neutralize bovine rotavirus and bovine coronavirus infections // *Veterinary Microbiology*. – 2008. – Vol. 63, №2-4. – P. 147-157.
3. DeClercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2009. – Vol. 33. – P. 307-320.
4. Grum-Tokars V., Ratia K., Begaye A. et al. Evaluating the 3C-like protease activity of SARS Coronavirus: recommendations for standardized assays for drug discovery // *Virus Research*. – 2012. – Vol. 133. – P. 63-73.
5. Guerrero L., Castillo J., Quiñones M. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: structure-activity relationship studies // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 7, №11. – P. e49493.
6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, №2. – P.

- 271-280.
7. Jo S., Kim H., Kim S. et al. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors // *Chem. Biol. Drug. Des.* – 2019. – Vol. 94. – P. 2023-2030.
 8. Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2020-. – Vol. 35, №1. – P. 145-151.
 9. Kawase M., Shirato K., van der Hoek L. et al. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry // *J. Virol.* – 2021. – Vol. 86, №12. – P. 6537-6545.
 10. Keum Y.S., Jeong Y.J. Development of chemical inhibitors of the SARS coronavirus: viral helicase as a potential target // *Biochem. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 84, №10. – P. 1351-1358..
 11. Kilianski A., Baker S.C. Cell-based antiviral screening against coronaviruses: developing virus-specific and broad-spectrum inhibitors // *Antiviral Res.* – 2020. – Vol. 101. –P. 105-112.
 12. Kim Y., Lovell S., Tiew K.-C. et al. Broad-spectrum antivirals against 3C or 3C-like proteases of picornaviruses, noroviruses, and coronaviruses // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 86, №21. – P. 11754-11762.
 13. Lee C., Lee J.M., Lee N.-R. et al. Investigation of the pharmacophore space of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydrochalcone derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2022. – Vol. 19. – P. 4538-4541.
 14. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature.* – 2019. – Vol. 426. – P. 450-454.
 15. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins // *Annu. Rev. Virol.* – 2016. – Vol. 3, №1. – P. 237-261.
 16. Liu X., Zhang B., Jin Z. et al. The crystal structure of COVID-19 main protease in complex with an inhibitor N3. 2022 DOI: 10.2210/pdb6LU7/pdb.
 17. Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H. et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV3CL(-pro) inhibition // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016 Vol. 18, №22. – P. 7940-7947.
 18. Sosa H.M., Sosa Y.J., Phansalkar S., Stieglitz K.A. Structural analysis of flavonoid/drug target complexes: natural products as lead compounds for drug development // *Nat. Prod. Chem. Res.* – 2021. –Vol. 5. – P. 2.
-