

مقاله مروری

رهیافتهایی در استفاده از ترکیبات گیاهی ضدویروسی علیه کووید ۱۹ با بهره‌گیری از تجربیات درمانی در عفونت‌های کروناویروسی حیوانات

مجید غلامی‌آهنگران^{۱*}، جانیک سندرا مانی^۲، جول جانسون^۲، مانی نایکر^۲، آسیه احمدی دستگردی^۳

۱. بخش علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲. بخش سلامت، پزشکی و علوم کاربردی، دانشگاه کوینزلند مرکزی، کوینزلند، استرالیا

۳. گروه علوم و صنایع غذایی، واحد اردستان، دانشگاه آزاد اسلامی، اردستان، ایران

پذیرش: ۲۳ مرداد ۱۴۰۰

دریافت: ۱۵ تیر ۱۴۰۰

چکیده

ترکیبات فیتوژنیک یک منبع با ارزش از ترکیبات موثر با خواص بیولوژیک متنوع هستند که برخی از آن‌ها خواص ضدویروسی دارند. اصلاح ساختار شیمیایی این ترکیبات با شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای قدرت و اثربخشی آن‌ها را افزایش می‌دهد. با توجه به تنوع زیاد گیاهان، یافتن ترکیب گیاهی موثر علیه کروناویروس به "یافتن سوزن در انبار کاه" شبیه است لذا بهره‌گیری از مطالعات گذشته در خصوص کروناویروس‌ها در حیوانات می‌تواند در یافتن ترکیبات فیتوژنیک موثر علیه SARS-CoV 2 کمک‌کننده باشد. در این مطالعه، با جستجوی کلیدواژه‌های مرتبط با درمان‌های گیاهی ضدکروناویروس در پایگاه پاب مد، ۲۸ مقاله مرتبط با درمان‌های گیاهی ضدکروناویروسی در حیوانات گزینش و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مرور مطالعات قبلی نشان می‌دهد برخی از ترکیبات کلیدی شامل کورکومین، هسپریدین، آرتمیزین، سیلواسترویل، سینثول (اکالیپتول)، آلتوتید، لکتین‌هایی مانند گریفیتسین، GNA (آگلوتنین گل‌برفی)، لیکورین و پلی‌فونلیک‌ها از جمله کوثرستین، اثرات نویدبخشی برای درمان کروناویروس‌ها در حیوانات نشان داده‌اند. قبل از انجام آزمایشات بالینی روی انسان، آزمایشات برون‌تن و درون‌تن برای تعیین سطح ایمنی و بی‌خطر بودن و همچنین تعیین سطح درمانی برای هر ترکیب مورد نیاز است. مطالعات اولیه می‌تواند روی ترکیباتی متمرکز باشد که قبلاً برای مصارف دارویی توسط سازمان‌های ذیربط تأیید شده‌اند. امید است محققان با استفاده از اطلاعات ارائه‌شده، در فرآیند تولید عوامل درمانی ایمن و کارآمد ضد کروناویروس از مشتقات ترکیبات طبیعی بهره‌گیری نمایند.

واژه‌های کلیدی: درمان، فیتوژنیک، کووید ۱۹، کروناویروس حیوانات

مقدمه

است [۱]. این زیرخانواده شامل چهار جنس آلفا کروناویروس، بتا کروناویروس، دلتا کروناویروس و گاما کروناویروس است. نام کروناویروس از برجستگی‌های سطحی خاری شکل^۶ موجود بر غشای سلول ویروس گرفته شده است که در زیر میکروسکوپ الکترونی به شکل تاج (کرونا) دیده می‌شود [۲]. کروناویروس‌ها، عوامل بیماری‌زای مهم برای انسان و سایر مهره‌داران هستند. از اعضای این خانواده در اوایل دهه ۱۹۳۰

کرونا ویروس‌ها ویروس‌های پوشش‌دار با ژنوم RNA^۱ هستند که اندازه ژنوم این ویروس‌ها بین ۲۷۰۰۰ تا ۳۴۰۰۰ نوکلئوتید است. براساس گزارش اخیر کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها^۲ کرونا ویروس متعلق به زیر خانواده ارتوکروناوینه^۳ و از خانواده کروناویریده^۴ و راسته نیدو ویرال^۵

¹ Acid RiboNucleic (RNA)

² ICTV

³ Orthocoronavirinae

⁴ Coronaviridae

⁵ Nidovirales

⁶ Spike

این ویروس را SARS-CoV-2¹⁷ نامگذاری کرد [۷]. با توجه به اهمیت بیماری کووید ۱۹، سازمان جهانی بهداشت در ۳۰ ژانویه ۲۰۱۹ شیوع کروناویروس جدید را به عنوان ششمین عامل وضعیت اضطراری بهداشت عمومی در جهان اعلام کرد. قبلاً موارد آنفولانزای H1N1 (۲۰۰۱)، فلج اطفال (۲۰۱۴)، ابولا در غرب آفریقا (۲۰۱۴)، زیکا (۲۰۱۶) و ابولا در کنگو (۲۰۱۹) را به عنوان وضعیت اضطراری اعلام کرده بود [۶]. قبل از سال ۲۰۱۹ میلادی، تنها شش کروناویروس عفونی کننده انسان شناخته شده بود که باعث بیماری های تنفسی می شدند این کروناویروس های انسانی عبارت بودند از HCoV-NL63، HCoV-OC43، HCoV-229E، HCoV-HKU1، مرس و سارس که چهار گونه آن ایجاد بیماری خفیف تنفسی می کرد و دو گونه سارس و مرس توانایی ایجاد بیماری شدید تنفسی را دارا بودند. اگرچه تا ظهور کووید ۱۹، شش عامل کروناویروس انسانی به شکل تنفسی ظاهر شده بود اما بیماری کووید همانند سارس و مرس توانایی ایجاد بیماری تنفسی شدید در انسان را داشت و از واگیری بالاتری نیز برخوردار بود [۴، ۵].

از کروناویروس های شناخته شده در انسان گونه های HCoV-229E و HCoV-NL63 از جنس آلفا کروناویروس هستند و HCoV-OC43، HCoV-HKU1، سارس، مرس و کووید متعلق به بتا کروناویروس ها هستند [۳]. معمولاً کرونا ویروس های انسانی ابتدا در مخاط مژکدار تنفسی در ناحیه حلق و بینی ایجاد عفونت می کنند و علائمی شبیه سرماخوردگی معمولی بروز می نمایند اما سویه هایی مانند سارس، مرس و کووید ۱۹ توانایی آلودگی ریه و ایجاد بیماری شدید تنفسی را دارند [۵]. سارس و کووید ۱۹ قادر هستند از طریق گیرنده های تنظیم کننده فشار خون^{۱۸} که عمدتاً در سلول های تنفسی، کلیوی، قلبی و کبدی موجود هستند وارد سلول شوند و عمده عوارض خود را بروز دهند. بنابراین، به نظر می رسد کووید ۱۹ یک بیماری چند سیستمی است و فقط محدود به دستگاه تنفس نمی باشد [۷]. بنا به بررسی های مولکولی در مورد ویروس عامل بیماری کووید ۱۹ و سایر کروناویروس های انسانی به نظر می رسد منشأ همه کروناویروس های انسانی حیوانات هستند که پس از تغییر ژنوم قابلیت بیماریزایی

عامل بیماری برونشیت عفونی در ماکیان شناسایی شد. بعد از آن گاستروانتریت قابل انتقال در خوک (۱۹۴۶) و هپاتیت موش و جوندگان (۱۹۴۹) جدا شد [۳، ۴]. در دهه ۱۹۶۰ مشخص شد که بسیاری از ویروس های عامل بیماری تنفسی در انسان نیز متعلق به این گروه هستند. از آن پس کرونا ویروس ها به عنوان یکی از عوامل ایجاد کننده بیماری تنفسی و گوارشی در انسان و حیوانات مورد توجه قرار گرفتند [۳، ۵]. کروناویروس های مختلف دارای طیف وسیعی از میزبان ها و گرایش های بافتی هستند. معمولاً آلفا کروناویروس ها و بتا کروناویروس ها پستانداران را آلوده می کنند در حالی که گاما کروناویروس ها و دلتا کروناویروس ها پرندگان و آبزیان را عفونی می کنند اما برخی از آن ها می توانند حتی پستانداران را نیز آلوده کنند [۴، ۶].

سابقه شناسایی کروناویروس ها در انسان به دهه ۱۹۶۰ برمی گردد که این ویروس از مخاط بینی افراد مبتلا به سرماخوردگی جدا شد. دو کرونا ویروس HCoV-OC43⁷ و HCoV-229E⁸ در دهه ۱۹۶۰ کشف شدند و عامل عفونت تنفسی در انسان شناخته شدند [۳، ۷]. در سال ۲۰۰۲، در استان گوانگ دونگ^۹ چین ویروس سارس^{۱۰} ظاهر شد و با ظهور سارس، دو کرونا ویروس دیگر انسانی (HCoV-HKU1¹¹ و HCoV-NL63¹²) شناسایی شدند. در سال ۲۰۱۲ یک تیپ جدید کروناویروس به عنوان عامل بیماری تنفسی شدید در انسان ردیابی شد. اولین مورد یک مرد ۶۰ ساله از عربستان سعودی با علائم تنفسی بود و این ویروس مرس^{۱۳} نامگذاری شد [۳، ۵]. در ۲۹ دسامبر ۲۰۱۹، موارد غیرمعمولی از پنومونی در ووهان^{۱۴} چین گزارش شد که به دنبال بررسی های تکمیلی عامل بیماری به عنوان یک کرونا ویروس شناخته شد و موقتاً 2019-nCoV¹⁵ نامگذاری شد. تا اینکه در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰ سازمان جهانی بهداشت^{۱۶} نام بیماری را رسماً کووید ۱۹ اعلام کرد و در همان روز کمیته بین المللی طبقه بندی ویروس ها نام

⁷ Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43)

⁸ Human coronavirus 229E (HCoV-229E)

⁹ Deng

¹⁰ Severe Acute Respiratory Syndrome

¹¹ Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1)

¹² Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63)

¹³ Middle East respiratory syndrome

¹⁴ Wuhan

¹⁵ 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV)

¹⁶ WHO

¹⁷ Sever acute respiratory syndrome- coronavirus 2 (SARS-CoV2)

¹⁸ Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)

در انسان را پیدا کرده‌اند. منشأ HCoV-HKU1 و HCoV-OC43 را جوندگان و مابقی کروناویروس‌های انسانی را خفاش می‌دانند. بررسی‌ها در مورد کروناویروس عامل بیماری سارس و مرس نشان داد این کروناویروس‌ها با منشأ خفاش از طریق یک میزبان واسطه به انسان منتقل شده است که در مورد سارس، گربه سیوت و در مورد مرس شتر تک‌کوهانه شناسایی گردیده است [۴]. با شیوع کووید ۱۹ نیز بررسی‌ها برای شناسایی میزبان اصلی ویروس شروع شد و مشخص شد که این ویروس با منشأ خفاش (ویروس تشابه ۲٪ با کروناویروس خفاش نشان داده است)، احتمالاً از طریق یک میزبان واسطه به انسان منتقل شده است زیرا فردی که علائم بیماری را برای اولین بار نشان داده است در بازار دریایی ووهان چین حضور داشته اما هیچ گونه تماسی با خفاش نداشته است. بنابراین به نظر می‌رسد یک میزبان واسطه در این انتقال نقش داشته است که بر اساس آزمایشات تکمیلی پنگولین (مورچه خوار)، راسو، لاک‌پشت و مار به عنوان میزبان‌های احتمالی شناخته شدند که با توجه به مثبت شدن ۷۰٪ پنگولین‌ها و قرابت بیشتر از ۹۹٪ ویروس ردیابی شده در پنگولین با عامل بیماری کووید ۱۹ به نظر می‌رسد پنگولین به عنوان میزبان واسطه این ویروس باشد [۸]. به‌هرحال به‌نظر می‌رسد خفاش منشأ بیشتر آلفا و بتا کروناویروس‌ها باشد که می‌توانند در انسان و حیوانات اهلی ایجاد آلودگی کنند. برای مثال، در سال ۲۰۱۶ کرونا ویروس عامل اسهال حاد در خوک (SADS-CoV) که یک کروناویروس با منشأ خفاش بود باعث شیوع گسترده بیماری کشنده در خوک‌ها در جنوب چین شد و بیش از ۲۴۰۰۰ توله خوک را تلف کرد. این اولین سرایت اثبات شده کروناویروس از خفاش به دام با ایجاد بیماری شدید بود [۹]. از آنجایی که منشأ بیشتر موارد آلودگی کروناویروسی در انسان، حیوانات و پرندگان یکسان است به‌نظر می‌رسد این ویروس‌ها خواص بیولوژی مشترکی داشته باشند. بنابراین، این تصور وجود دارد که داروهای موثر بر یک گونه کروناویروسی می‌تواند بر گونه دیگر نیز موثر باشد. با این فرض، می‌توان بیان کرد که پیشینه درمان در بیماری‌های کروناویروسی در دام و طیور که قدمت بالایی دارد می‌تواند چشم‌انداز مناسبی در فرایند درمان علیه کووید ۱۹ ایجاد کند و از این تجربیات در بوته آزمایش علیه کووید ۱۹ استفاده شود.

داروهای گیاهی به دلیل منشأ طبیعی، دارای عوارض جانبی

کمتری نسبت به مواد شیمیایی هستند. معمولاً به‌دلیل مشکلاتی که به دنبال مصرف داروهای شیمیایی بوجود می‌آید استقبال از مصرف داروهای گیاهی افزایش یافته است. امروزه گیاهان دارویی به عنوان منبع ارزشمندی از ترکیبات طبیعی برای استفاده در تولید داروهای ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی در نظر گرفته می‌شوند. مشاهدات علمی نشان داده‌اند گیاهان دارای خواص گوناگونی از جمله خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد تشنج و ضد تب هستند و وجود ترکیباتی همچون ترکیبات پلی‌فنلی‌ها به عنوان ترکیبات مؤثر در درمان انواع بیماری‌ها معرفی شده‌اند [۱۰]. به‌دلیل مقاومت‌های دارویی که در اثر جهش‌زایی ویروس‌ها مشاهده شده، درمان ضد ویروسی علیه بسیاری از عوامل عفونی همراه با شکست بوده و به‌همین دلیل بشر نیازمند یافتن ترکیبات ضد ویروسی جدید است. بهترین داروی ضد ویروس، دارویی است که در غلظت‌های کم و بدون عوارض جانبی بتواند مراحل خاص بیوستز ویروس را تحت تأثیر قرار دهد و مانع تکثیر ویروس شود [۱۱]. در این راستا، محققان حوزه گیاهان دارویی از گیاهان در درمان ویروس سارس استفاده کردند که طبق گزارشات، گیاهان می‌توانند اثرات محدودکننده‌ای را بر کروناویروس عامل مرس داشته باشند و گروه بی‌فلاونوئیدها در گیاه فعالیت و تکثیر کروناویروس سارس را کاهش داده است [۱۲]. علاوه بر این، دانشمندان اتصال مولکولی پروتئاز با سه مولکول با منشأ طبیعی (کروسین، داجتوجین، بی‌ایودسمول) را به‌عنوان مهارکننده کووید ۱۹ معرفی کرده‌اند [۱۳]. گروهی از ترکیبات طبیعی مانند لک‌تین‌های گیاهی، جهت مقابله با ویروس سارس، آنفولانزا و هرپس مورد آزمایش قرار گرفتند که اثر ضد ویروسی این ترکیبات مشاهده شد و از آن به‌عنوان یک ضد ویروس طبیعی نام برده‌اند [۱۴].

در این مرور سعی شده است ترکیبات گیاهی را که در مطالعات مختلف کروناویروس‌های دام و طیور مورد بررسی قرار گرفته و از اثر بخشی مناسبی برخوردار بوده است معرفی گردد. امید است مورد توجه محققین محترم برای بررسی بیشتر در درمان علیه کووید ۱۹ قرار بگیرد.

مواد و روش‌ها

از پایگاه داده پاپ مد^{۱۹} برای یافتن مقالاتی با کلید

¹⁹ PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

کلاترین را مهار کند، بنابراین از ورود ویروس به سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کند [۲۱]. سایر ترکیبات ضدویروسی که میزبان را هدف قرار می‌دهند ممکن است پاسخ ایمنی را تحریک و تقویت کنند [۲۲].

جدول ۱ خلاصه‌ای از مطالعات گزارش شده درخصوص فعالیت ضدویروسی ترکیبات مشتق شده از گیاهان در برابر طیف وسیعی از سویه‌های مختلف کرونا ویروس را نشان می‌دهد. به‌منظور مقایسه بهتر فعالیت زیستی ترکیبات مطالعات مختلف، این جدول براساس کروناویروس‌های مختلف حیوانات مرتب شده است. درموارد شناسایی شده، ترکیبات کلیدی مسئول فعالیت ضدویروسی و مکانیسم فعالیت آن‌ها ارائه شده است. لازم به ذکر است که اصطلاح EC₅₀ (غلظت موثر^{۳۱}) برای سنجش‌های مبتنی بر سلول به کار برده می‌شود، درحالی‌که IC₅₀ (غلظت مهار^{۳۲}) برای سنجش‌های مبتنی بر آنزیم یا سنجش‌های بیوشیمیایی کاربرد دارد. شاخص دیگری که در تجزیه و تحلیل داده‌ها کمک‌کننده است CC₅₀ (غلظت سیتوتوکسیک^{۳۳}) است که نسبت CC₅₀ به IC₅₀ تحت عنوان شاخص انتخاب یا SI^{۳۴} بیان شده است. قاعدتاً ترکیباتی که از شاخص SI بالاتری برخوردار باشند با سمیت کمتر اثر بیشتری را خواهند داشت [۲۳].

ترکیبات گیاهی ضدویروس برونشیت عفونی پرندگان^{۳۵}

بیماری برونشیت عفونی پرندگان یک بیماری تنفسی بسیار حاد و مسری در ماکیان است که هم‌اکنون در تمام جهان گسترش پیدا کرده و سالیانه باعث تلفات بالایی در مراکز پرورش ماکیان می‌شود [۲۴]. این ویروس با سروتیپ‌ها و واریانت‌های مختلف در ایران نیز پراکنده شده است [۲۵]. عامل بیماری یک کروناویروس از جنس گاما کروناویروس است که دارای ۲۷۶۰۰ نوکلئوتید بوده و برخلاف آلفا و بتا کروناویروس‌ها که عمدتاً پستانداران را آلوده می‌کند، گاما و بتا کروناویروس‌ها بیشتر خانواده پرندگان را مبتلا می‌سازد [۲۶]. فعالیت ضدویروسی عصاره‌های گیاهی علیه سویه‌های

واژه‌های کروناویروس^{۲۰}، طب سنتی^{۲۱}، حیوان^{۲۲}، گیاهان دارویی^{۲۳}، پرندگان^{۲۴}، گاوسانان^{۲۵}، خوک‌سانان^{۲۶}، گربه سانان^{۲۷} استفاده شد. مقالات عمدتاً بر فعالیت ضدویروسی داروهای سنتی چینی متمرکز بودند، که از مطالعه حاضر حذف شدند. در مجموع ۲۸ مقاله در مورد کروناویروس‌های حیوانات برگزیده شدند و در این مرور مورد استفاده قرار گرفتند.

ترکیبات گیاهی ضد کروناویروس‌های حیوانات

سویه‌های کروناویروسی حیوانات مسئول رخداد بیماری‌های شدید در دامنه وسیعی از حیوانات خانگی و دام‌ها هستند که منجر به ضرر و زیان عمده اقتصادی در سراسر جهان می‌شود [۱۷-۱۵]. تنوع ژنومی همراه با توانایی جهش در کرونا ویروس، چالش منحصر به فردی را در درمان ضدویروسی جدید علیه این ویروس ارائه می‌دهد. از این رو درمان‌های جایگزین و بهره‌گیری از سایر روش‌های کنترل، می‌تواند به‌طور بالقوه در بسیاری از موارد موثر باشد. از آنجاکه مواد شیمیایی طبیعی در طیف وسیعی از عوامل بیماری‌زای ویروسی و از جمله کروناویروس‌ها فعالیت دارند [۱۸]، لذا در مطالعه اخیر بر مرور این مواد پرداخته می‌شود. اکثر ترکیبات گیاهی در این مرور ضد ویروس‌های اختصاصی هستند که از طریق مهار مستقیم برخی از قسمت‌های ویروس مانند پروتئازها یا پروتئین‌های خاری عمل می‌کنند. به‌عنوان مثال، سیلوسترول^{۲۸} از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند و به‌طور اختصاصی RNA هلیکاز سویه eIF4As را مهار می‌کند [۱۹]، در حالی که گریفیتسین^{۲۹} مستقیماً به پروتئین S متصل می‌شود و از ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری می‌کند [۲۰]. با این حال، ضدویروس‌های اختصاصی در هر میزبان هدف، گروه مهم دیگری از ترکیبات ضدویروسی را تشکیل می‌دهند. به‌عنوان مثال، عصاره سویه‌های سینامومی^{۳۰} مسیر اندوسیتوز وابسته به

²⁰ Coronavirus

²¹ Traditional Medicine

²² Animal

²³ Herbal Medicine

²⁴ Avian

²⁵ Bovine

²⁶ Porcine

²⁷ Feline

²⁸ Silvestrol

²⁹ Griffithsin

³⁰ Cinnamomi sp.

³¹ Effective Concentration

³² Inhibitory Concentration

³³ Cytotoxic concentration

³⁴ Selectivity Index

³⁵ Infectious bronchitis virus (IBV)

جدول ۱- مطالعات مرتبط با فعالیت ضدویروسی ترکیبات طبیعی علیه سویه‌هایی از کروناویروس حیوانات

منبع	فعالیت زیستی	ترکیبات کلیدی موجود (در صورتی که شناسایی شده باشد)	SI	IC50 یا EC50 بر حسب میکرومول (مگر اینکه واحد دیگری ذکر شده باشد)	بخش گیاه/ ماده استحصال شده	گونه های گیاهی	روش سنجش	سویه ویروسی
۲۸	آلستوتید یک: با پروتئین‌های غشایی و اسپایک تداخل می‌کند اما پروتئین های نوکلئوکپسید را مختل نمی‌کند	آلستوتید یک ^{۳۷} آلستوتید سه	$2/8 <$ $1/8 <$	۳۵ ۵۵	جدا شده از عصاره اتانولی ۵۰٪	درخت شیطان ^{۳۶}	سنجش پلاک	ویروس برونشیت عفونی پرنده‌گان
۱۸	تخریب ساختار ویرون و یکپارچگی غشا	احتمالاً فلاونوئیدها یا لکترین	نامعلوم	نامعلوم	عصاره اتانولی ۷۰٪	آقطی سیاه ^{۴۰}	سنجش CPE ^{۳۹} و پلاک	سویه بیودتی ^{۳۸} ویروس برونشیت عفونی پرنده‌گان
۱۸	احتمالاً از طریق تخریب غشا ویروس یا تداخل با پروتئین های غشایی ویروسی	نامعلوم	نامعلوم	رقت ۱۰۰۰۰ برابری عصاره	امولسیون اولئوزین و روغن ضروری	نامعلوم	سنجش CPE و کارآزمایی بالینی در جوجه	سویه بیودتی ویروس برونشیت عفونی پرنده‌گان
۱۶	احتمالاً به طور مستقیم غیرفعال سازی ساختار غشا ویروس	نامعلوم	۶۷/۵ ۶۳/۱ ۱۷/۱	۰/۰۰۴ ۰/۰۱۰ ۰/۰۱۷ (میکروگرم در میلی لیتر)	عصاره اتانولی ۴۰٪	نعناع فلفلی ^{۳۲} آویشن باغی ^{۳۳} دزمودیوم کانادایی ^{۳۴}	سنجش CPE (MTT) ^{۴۱}	سویه بیودتی ویروس برونشیت عفونی پرنده‌گان

³⁶ *Alstonia scholaris*³⁷ *Alstotide*³⁸ *Beaudette*³⁸ *Beaudette*⁴⁰ *Sambucus nigra*³⁸ *Beaudette*⁴² *Mentha piperita*⁴³ *Thymus vulgaris*⁴⁴ *Desmodium canadense*

جدول ۱- مطالعات مرتبط با فعالیت ضدویروسی ترکیبات طبیعی علیه سویه‌هایی از کروناویروس حیوانات

منبع	فعالیت زیستی	ترکیبات کلیدی موجود (در صورتی که شناسایی شده باشد)	SI	IC50 یا EC50 بر حسب میکرومول (مگر اینکه واحد دیگری ذکر شده باشد)	بخش گیاه/ ماده استحصال شده	گونه های گیاهی	روش سنجش	سویه ویروسی
۳۱	نامعلوم	ترکیب اصلی: متیل- نونیل-کتون ^{۴۶}	< ۲۵۷	۰/۹۷ میلی گرم در میلی لیتر	اسانس های روغنی و محلول سدیم کلرید	گیاه دم مارمولک ^{۴۵}	سنجش پلاک سنجش پلاک، کارآزمایی بالینی در جوجه و داخل تخم مرغ	سویه بیودتی ویروس برونشیت عفونی پرندگان
۲۹	تداخل در اتصال پروتئین نوکلئوکسید ویروس برونشیت عفونی و RNA	اوکالپیتول (۱،۸-سینتول)	< ۱۶/۳۹	۰/۰۷ ± ۰/۶۱ میلی مول	استاندارد شیمیایی	گیاهان متعددی از جمله اکالپیتوس	سنجش MTT	سویه گری ^{۴۷} ویروس برونشیت عفونی پرندگان
۳۰	احتمالاً سرکوب پروتئین N و ممانعت از فرآیند اتصال بین RNA و پروتئین N ویروس برونشیت عفونی	آلفا پینن بتاپینن	< ۱۰/۲۰ < ۷/۵۸	۰/۲۵ ± ۰/۹۸ ۱/۱۱ ± ۰/۳۲ (میلی مول)	استاندارد شیمیایی	در درختان با برگ سوزنی (به عنوان محصولات جانبی صنعت خمیر کاغذ)	سنجش MTT	سویه گری ویروس برونشیت عفونی پرندگان
۲۷	به نظر می رسد بر سیگنالینگ سلول تأثیر می گذارد	فورسیتوزید ^{۵۱}	نامعلوم	۰/۶۴ میلی مول (مهار کامل ^{۵۰})	استانداردهای شیمیایی	در یاس زرد ^{۴۹} یافت می شود	سنجش CPE و RT-qPCR ^{۴۸}	سویه M41 ویروس برونشیت عفونی پرندگان

⁴⁵ *Houttuynia cordata*⁴⁶ methyl-nonyl-ketone⁴⁷ Gray⁴⁸ Quantitative reverse transcription PCR⁴⁹ *Houttuynia cordata*⁵⁰ complete inhibition⁵¹ Forsythoside A

جدول ۱- مطالعات مرتبط با فعالیت ضدویروسی ترکیبات طبیعی علیه سویه‌هایی از کروناویروس حیوانات

منبع	فعالیت زیستی	ترکیبات کلیدی موجود (در صورتی که شناسایی شده باشد)	SI	IC50 یا EC50 بر حسب میکرومول (مگر اینکه واحد دیگری ذکر شده باشد)	بخش گیاه/ ماده استحصال شده	گونه های گیاهی	روش سنجش	سویه ویروسی
۱۷	نامعلوم	رز جزیره ونکوور: اطلاعاتی در دسترس نیست. ازگیل کانادایی: احتمالاً پروناسین ^{۵۴}	نامعلوم	> ۲۰۰ میکروگرم در میلی لیتر (برای هر دو)	عصاره متانولی	رز جزیره ونکوور ^{۵۳} ازگیل کانادایی	سنجش CPE	کرونا ویروس گاوی ^{۵۲}
۳۳	اتصال به پروتئین های خاری و غشایی	آگلوتنین گل برفی ^{۵۶}	< ۲۱۸	۰/۰۰۸۸ نانومول	استاندارد تجاری	گل برفی ^{۵۵}	سنجش CPE	FCoV- NTU156
۳۴	نامعلوم	کوئرستین	نامعلوم	< ۱۰	استاندارد تجاری	نامعلوم	سنجش CPE	FIPV1146 و FECV1683 (از کروناویروس های گربه)
		کورکومین		< ۱۰				
		روتین		< ۲۵				
		گلی سیریزیک اسید		< ۲۵				
		هسپریدین		< ۵۰				
		هسپریتین		< ۵۰				
		بایکالین		< ۱۰				
		آرتمیزین		< ۲۵				

⁵² *Rosa nutkana*⁵³ *Rosa nutkana*⁵⁴ Prunasin⁵⁵ *Galanthus nivalis*⁵⁶ Galanthus nivalis agglutinin

جدول ۱- مطالعات مرتبط با فعالیت ضدویروسی ترکیبات طبیعی علیه سویه‌هایی از کروناویروس حیوانات

منبع	فعالیت زیستی	ترکیبات کلیدی موجود (در صورتی که شناسایی شده باشد)	SI	بر حسب میکرومول (مگر اینکه واحد دیگری ذکر شده باشد)	بخش گیاه/ماده استحصال شده	گونه های گیاهی	روش سنجش	سویه ویروسی
۳۵	مهار 3CLpro	استیک تیک اسید ۷- متیل لوتئولین ^{۵۷} کوئرستین ۷- رامتوزید ۷- بنزیل لوتئولین استوبول	نامعلوم	۲۹/۴ ± ۴/۶ ۲۸/۵ ± ۴/۲ ۷۷/۲ ± ۱۳/۸ >۵۰۰ >۵۰۰	استاندارد تجاری	در گل‌سنگ و چندین گونه گیاهی	آزمایش مجازی و به دنبال آن سنجش مهار 3CLpro	FIPV1146 (کروناویروس گربه)
۳۶	مهار همانندسازی ویروس هپاتیت موش	فرولیک و ایزوفرولیک اسید ^{۶۳} توزندانین ^{۶۴} بربرین؟ آکالوئید های پروتوبربرین ماترین ^{۶۵} اکسی ماترین ^{۶۶} سوفورانون ^{۶۷} و سوفوکارپین ^{۶۸}	۱۲/۳ ۲۵/۶ ۳۴/۹ ۱۳/۴ ۱۱/۱	۱۹/۴ ۱۳/۰ ۲/۰ ۱۰/۴ ۳۷/۵ (میکروگرم در میلی لیتر)	عصاره متانولی	کوهش سیاه ^{۵۹} زیتون تلخ ^{۶۰} گونه های کاپتیدیس ^{۶۱} پتوس ^{۶۲} تلخ بیان	سنجش پلاک	MHV-A59 (کروناویروس عامل هپاتیت موش ^{۵۸})

⁵⁷ 7-Methyluteolin⁵⁸ Mouse hepatitis virus⁵⁹ *Cimicifuga racemosa*⁶⁰ *Melia* sp.⁶¹ *Coptidis* sp.⁶² *Phellodendron* sp.⁶³ Ferulic & isoferulic acid⁶⁴ Toosendanin⁶⁵ Matrine⁶⁶ Oxymatrine⁶⁷ sophoranone⁶⁸ sophocarpine

جدول ۱- مطالعات مرتبط با فعالیت ضدویروسی ترکیبات طبیعی علیه سویه‌هایی از کروناویروس حیوانات

منبع	فعالیت زیستی	ترکیبات کلیدی موجود (در صورتی که شناسایی شده باشد)	SI	IC50 یا EC50 بر حسب میکرومول (مگر اینکه واحد دیگری ذکر شده باشد)	بخش گیاه/ ماده استحصال شده	گونه های گیاهی	روش سنجش	سویه ویروسی
۳۷	احتمالاً مهارکننده RNA پلیمراز وابسته به RNA یا سایر فعالیت های پروتئازی	نامعلوم	۶۹۶ ۱۸۸/۹ ۱۰۵ ۱۹۵/۶	۰/۸ ۰/۹ ۳/۷ ۰/۸ (میکروگرم در میلی لیتر)	عصاره متانولی	تلخ بیان گونه های اکتانوپاناسیس ^{۶۹} گونه های سنگوبیسربا ^{۷۰} گونه های ماستونک	سنجش پلاک	MHV-59
۴۵	احتمالاً تداخل با گلیکوپروتئین های خاری سطحی	احتمالاً پلی فنول ها	نامعلوم	< ۲۰۰ میکروگرم در میلی لیتر	آب انار و عصاره آبی/ اتانولی پودر انار	انار ^{۷۱}	سنجش پلاک	MHV-A59
۴۶	مهار تکثیر ویروس از طریق مکانیسم ناشناخته	نامعلوم	نامعلوم	نامعلوم	عصاره اتانولی	سیاه دانه ^{۷۲} ، بابونه شفاف ^{۷۳} پرتقال ^{۷۴}	RT-qPCR	MHV-A59
۴۷	نامعلوم	جوبانین جی ^{۷۶} جوبانین اچ ^{۷۷} نومولازین ب	> ۲۰ ۴۷/۱۱ ۲۶/۷۵	۱۳/۴۱ ۴/۴۹ ۶/۱۷ (میکروگرم در میلی لیتر)	عصاره متانولی	عناپ ^{۷۵}	CPE سنجش	PEDV (ویروس اسهال اپیدمیک خوک)

⁶⁹ *Acanthopanax* sp.⁷⁰ *Sanguisorba* sp.⁷¹ *Punica granatum*⁷² *Nigella sativa*⁷³ *Anthemis hyaline*⁷⁴ *Citrus sinensis*⁷⁵ *Ziziphus jujuba*⁷⁶ Jubanine G⁷⁷ Jubanine H

جدول ۱- مطالعات مرتبط با فعالیت ضدویروسی ترکیبات طبیعی علیه سویه‌هایی از کروناویروس حیوانات

سویه ویروسی	روش سنجش	گونه های گیاهی	بخش گیاه/ ماده استحصال شده	بر حسب میکرومول (مگر اینکه واحد دیگری ذکر شده باشد)	SI	ترکیبات کلیدی موجود (در صورتی که شناسایی شده باشد)	فعالیت زیستی	منبع
PEDV CV 777	سنجش CPE	کینکو ^{۷۸}	پلی ساکاریدهای استخراج شده از عصاره اتانولی ۹۸ درصدی	$1/3 \pm 1/7$ میکروگرم در میلی لیتر	$58/8 <$	مخلوط پلی ساکاریدها	مهار کنندگی وابسته به دوز، ظاهراً در اتصال ویروس و مرحله ورود ویروس به سلول	۴۸
PEDV CV 777	سنجش CPE	گیاه دم مارمولک	ترکیبات جدا شده از عصاره متانولی	نامعلوم	نامعلوم	کوئرستین ۷- رامنوزید	نامعلوم	۴۹
PEDV CV 777	سنجش پلاک	گیاه دم مارمولک	ترکیبات جدا شده از عصاره متانولی	$0/03 \pm 0/01$	۷۱۴۳	کوئرستین ۷- رامنوزید	نامعلوم	۴۱
				$5/6 \pm 2/6$	۲۱۵	کوئرستین		
				$0/4 \pm 0/4$	۳۷۰	آپیجنین ^{۷۹}		
PEDV (KPEDV- 9)	سنجش CPE	گیلاس ژاپنی ^{۸۱}	عصاره متانولی ۸۰٪	$0/7 \pm 0/7$	۳۲/۷	لوتئولین ^{۸۰}	نامعلوم	۵۰
				$1/95$ میکروگرم در میلی لیتر	نامعلوم	احتمالاً پلی فنول ها		
PEDV (NJ-PEDV)	سنجش ایمونوفلورسنت و RT-qPCR	گونه هایی از جلبک قرمز	ترکیب خالص	۰/۰۸	نامعلوم	گریفیتسین	جلوگیری از اتصال ویروس به سلول میزبان	۲۷

⁷⁸ *Ginkgo biloba*⁷⁹ Apigenin⁸⁰ Luteolin⁸¹ *Prunus serrulata* var. *spontanea*

فلاونوئیدها یا لکتین‌ها به‌عنوان عوامل احتمالی فعالیت ضدویروسی پیشنهاد شدند [۱۸].

ترکیبات گیاهی ضد کروناویروس گربه

کروناویروس گربه یکی از کروناویروس‌های گروه آلفا کروناویروس‌ها است که باعث ایجاد یک بیماری کشنده در گربه‌ها می‌شود و هیچ درمان ضدویروسی موثری برای آن در دسترس نیست [۳۲]. در یک مطالعه، ^{۸۷}GNA استخراج شده از گل برفی^{۸۸} به‌عنوان یک لکتین، یک مهارکننده قوی کرونا ویروس گربه سانان (FCoV) شناسایی شد [۳۳]. این ترکیب با داشتن EC50 برابر ۰/۰۰۸۸ نانومتر و شاخص انتخاب بالا (< ۲۱۸)، یک پروتئین متصل به کربوهیدرات است که از کلیه عوامل ضدویروسی صناعی بهتر عمل می‌کند. به‌عنوان مثال، بازدارنده پروتاز نلفیناویر^{۸۹} EC50 برابر با ۸/۱۹ میکرومولار و شاخص انتخابی آن فقط ۱/۴ است. مانند سایر آگلوتینین‌ها، آگلوتینین گل برفی به پروتئین‌های خاری و غشای کرونا ویروس گربه‌سانان متصل می‌شود و از اتصال آن‌ها به سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کند [۳۳].

مک دوناک^{۹۰} و همکاران (۲۰۱۴) یک مطالعه غربالگری را بر روی ۱۹ ترکیب انجام دادند که این ترکیبات قبلاً خاصیت ضدویروسی علیه سایر کروناویروس‌ها و یا سایر ویروس‌های RNA دار نشان داده بودند. در این مطالعه چندین ترکیب طبیعی مانند کوئرستین^{۹۱}، کورکومین^{۹۲}، روتین^{۹۳}، اسید گلیسیریزیک^{۹۴}، هسپریدین^{۹۵}، هسپرتین^{۹۶}، بائیکالین^{۹۷} و آرتیمیسینین^{۹۸} بررسی شده است. با این حال، هیچ یک از این ترکیبات در غلظت‌های آزمایش شده به EC50 نرسیدند. اسید گلیسیریزیک امیدوارکننده‌ترین ترکیب بود که باعث کاهش ۲۶/۷ درصدی اثرات سایتوپاتیک^{۹۹} در غلظت ۲۵ میکرومولار

ویروس برونشیت عفونی پرندگان به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است [۳۱-۳۶، ۱۵]. با توجه به مطالعات انجام‌شده بر روی ویروس برونشیت عفونی پرندگان که مکانیسم‌های مهار این ویروس را بررسی کرده‌اند، به نظر می‌رسد مکانیسم اصلی از طریق اختلال در غشای ویروس یا تداخل با پروتئین خاری باشد (جدول ۱). یک استثنا قابل توجه ترکیبات ترپنوئیدی ۱،۸-سینئول، آلفا پینن^{۸۲} و بتا پینن^{۸۳} است که به پروتئین نوکلئوکسپید ویروس برونشیت عفونی متصل می‌شوند [۳۱، ۲۹] و تعامل آن با RNA ژنومی ویروس را مهار و منجر به شکست چرخه همانندسازی ویروس برونشیت عفونی می‌شوند. این مشاهدات توسط مدل‌های ساختاری اتصال ترپنوئیدها به محل فعال در انتهای N پروتئین نوکلئوکسپید تقویت شده است، که نشان می‌دهد این ترکیبات پتانسیل اتصال قوی به پنج اسید آمینه در این مکان را دارند (تیروزین ۹۲، پرولامین ۱۳۴، فنیل‌آلانین ۱۳۷، آسپارتیک‌اسید ۱۳۸ و تیروزین ۱۴۰) [۲۹ و ۳۰]. از آنجاکه این اسیدهای آمینه بین سوبه‌های ویروس برونشیت عفونی بسیار محافظت می‌شوند و تقریباً ثابت هستند [۲۹]، انتظار می‌رود این ترپنوئیدها در برابر اکثر یا تمام سوبه‌های ویروس برونشیت عفونی اثربخشی بالایی نشان دهند و آن‌ها را به‌عنوان هدفی معقول برای تحقیقات بیشتر تبدیل کند. با این وجود، پروتئین غشایی^{۸۴} (E) ویروس برونشیت عفونی پرندگان همچنان هدف اصلی بیشتر محققان است. پروتئین غشایی کروناویروس، در بسیاری از مراحل چرخه زندگی ویروسی از جمله مونتاژ، جوانه‌زدن، تشکیل غشا و بیماری‌زایی اثر دارد [۲]. جالب است که چن^{۸۵} و همکاران (۲۰۱۴) غیرفعال سازی دو ویروس با آنتی ژن‌های سطحی متفاوت (ویروس برونشیت عفونی و آنفلوانزا پرندگان) را با عصاره آقطی سیاه^{۸۶}، گزارش دادند، که نشان می‌دهد عصاره آقطی سیاه ممکن است پتانسیل گسترده‌ای از اثرات ضد ویروسی را علیه بسیاری از ویروس‌های دیگر داشته باشد. اگرچه نویسندگان احتمال عمل هم افزایی ترکیبات بازدارنده درون عصاره را مطرح کردند، اما هیچگونه آزمایش فیتوشیمیایی از این ترکیبات وجود ندارد با این حال،

⁸⁷ *Galanthus nivalis* agglutinin (GNA)

⁸⁸ *Galanthus nivalis*

⁸⁹ Nelfinavir

⁹⁰ McDonagh

⁹¹ Quercetin

⁹² Curcumin

⁹³ Rutin

⁹⁴ Glycyrrhizic acid

⁹⁵ Hesperidin

⁹⁶ Hesperitin

⁹⁷ Baicalin

⁹⁸ Artemisinin

⁹⁹ Cytopathic Effect (CPE)

⁸² Alpha- Pinnene

⁸³ Beta- Pinnene

⁸⁴ Envelope protein (E)

⁸⁵ Chen

⁸⁶ *Sambucus nigra*

شد. از آنجاکه فقط یک غلظت واحد برای هر ترکیب آزمایش شده است (بسته به ترکیب ۵۰-۱۰ میکرومولار متفاوت است)، بررسی بیشتر این ترکیبات در برابر کرونا ویروس گربه‌سانان مورد نیاز است [۲۹].

در یک مطالعه در سال ۲۰۲۰ یک رویکرد متفاوت با کمک رایانه در غربالگری علیه ویروس پریتونیت عفونی گربه^{۱۰۰} (یک شکل جهش یافته از نوع کروناویروس گوارشی گربه) اتخاذ شده است. در مرحله اول، ترکیباتی که توانایی اتصال به پروتئاز CL^۳ را داشتند انتخاب شدند و سپس ۱۵ ترکیب امیدوارکننده با استفاده از روش مهارکننده پروتئاز در برابر FIPV 3CLpro در شرایط آزمایشگاه^{۱۰۱} مورد ارزیابی قرار گرفتند. از بین ترکیبات طبیعی آزمایش شده، کمترین مقادیر IC₅₀ توسط ۷-متیلوتولین ($28/5 \pm 4/2$ میکرومولار) و اسید استیتیک^{۱۰۲} ($29/4 \pm 4/6$ میکرومولار) نشان داده شد. کوئرستین^{۱۰۳} و ۷-رامنوزید نیز مهار متوسطی نشان داد (IC₅₀ برابر $13/8 \pm 77/2$ میکرومولار). با این حال، ۷-بنزیل لوتئولین^{۱۰۴} و استیویل^{۱۰۵} هیچ مهاری نشان ندادند ($IC_{50} > 500$). میکرومولار). آزمایشات بعدی ترکیبات فعال با استفاده از روش سیتوپاتیک در کشت ویروس نشان داد که فقط سلول‌های تریث شده با اسید استیتیک از مرگ ناشی از ویروس محافظت می‌شوند (EC₅₀ برای درمان قبل از ورود ویروس $1/33 \pm 16/24$ میکرومولار و شاخص انتخاب ۲۳ می‌باشد) [۳۵].

ترکیبات گیاهی ضد ویروس اسهال آندمیک خوک

ویروس عامل اسهال آندمیک خوک متعلق به آلفا کروناویروس‌ها است. چندین مطالعه در خصوص فعالیت ضد ویروسی ترکیبات گیاهی علیه کرونا ویروس موش (سویه MHV-A59) وجود دارد که گسترده‌ترین آن‌ها توسط کیم^{۱۰۵} و همکاران (۲۰۰۸) [۳۶] و کیم و همکاران (۲۰۱۰) [۳۷] انجام شده است. با این وجود، هیچ یک از این مطالعات نتوانستند ترکیبی را معرفی کنند که به‌طور قاطع خاصیت مهارکنندگی ویروس را داشته باشد، بلکه ترکیباتی را بر اساس فراوانی آن‌ها در عصاره‌های مورد آزمایش پیشنهاد کرده است. کمترین

غلظت مهاری در این مطالعات کمتر از یک میکروگرم در میلی‌لیتر از عصاره‌های به‌دست‌آمده از سوبه‌های تلخ بیان^{۱۰۶}، جینسیگ سیبری^{۱۰۷}، ماستونک^{۱۰۸} می‌باشد که به‌نظر می‌رسد پتانسیل قابل توجهی را نشان داده‌اند. به ویژه، شاخص انتخاب بالا (SI= ۶۹) در استفاده از عصاره ریشه تلخ بیان نشان می‌دهد که می‌توان آن را به‌عنوان یک کاندید اصلی برای مطالعات آینده در مورد غربالگری و جداسازی ترکیبات از گونه‌های فوق در نظر گرفت. نویسندگان اظهار داشتند که فعالیت ضد ویروسی این سه گونه احتمالاً از طریق مهار ریونوکلیک اسید پلیمرز وابسته به ریونوکلیک اسید یا سایر فعالیت‌های پروتئاز رخ می‌دهد [۳۶، ۳۷].

در شش مطالعه، خواص ضد ویروسی عوامل طبیعی فعال علیه ویروس اسهال آندمیک خوک^{۱۰۹} مورد بررسی قرار گرفته است. مخصوصاً، فعالیت ضد ویروسی گریفیتسین و کوئرستین و مشتقات آن علیه ویروس اسهال آندمیک خوک به‌خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. از آنجایی که این ترکیبات دارای فعالیت ضد ویروسی علیه کروناویروس‌های انسانی هستند [۳۸، ۳۹، ۴۰]. بیشتر مورد توجه بوده است. علاوه بر آن، کوئرستین یکی از ترکیباتی بود که توسط ژانگ^{۱۱۰} و همکاران (۲۰۲۰) بررسی شده است [۴۰]. در غربالگری مجازی از مهارکننده‌های پروتئازهای کروناویروس عامل کوید ۱۹، در برابر ویروس اسهال آندمیک خوک استفاده شده است که نتایج نشان داده است کوئرستین-۷-رامنوزید، یک دی ساکارید گلوکوزید، با مهار فعالیت ویروس در غلظت $0/03$ میکرومولار، تقریباً ۱۸۷ برابر کمتر از کوئرستین فعالیت دارد [۴۱]. با این حال، ویژگی کوئرستین-۷-رامنوزید فوق‌العاده بالا بود (با شاخص انتخاب ۷۱۴۳) که نشان‌دهنده پتانسیل آن برای استفاده در حیوانات یا آزمایشات بالینی است. این مطالعه بار دیگر اهمیت توجه به همه ساختاری‌های احتمالی یک ترکیب، از جمله گلیکوزیدها را به‌منظور شناسایی گونه‌های شیمیایی زیست فعال برجسته می‌کند [۴۱].

اگرچه مکانیسم عمل کوئرستین یا کوئرستین-۷-رامنوزید در برابر ویروس اسهال آندمیک خوک مشخص نشده است،

¹⁰⁰ Feline infectious peritonitis virus (FIPV)

¹⁰¹ in vitro

¹⁰² Stitic Acid

¹⁰³ Benzyl luteolin

¹⁰⁴ Steviol

¹⁰⁵ Kim

¹⁰⁶ Sophorae sp

¹⁰⁷ Acanthopanax sp

¹⁰⁸ Torilis sp

¹⁰⁹ Pig Endemic Diarrhea Virus (PEDV)

¹¹⁰ Zhang

ترکیب‌های استخراج شده نسبتاً قطبی در مقایسه با نمونه‌های غیرقطبی عموماً حاوی سطح بالاتری از ترکیبات فعال‌زیستی و ضد میکروبی هستند [۴۲-۳۹]. این امر ممکن است حاکی از افزایش فعالیت‌زیستی ترکیبات گلیکوزیده‌ی قطبی باشد که قبلاً در مقایسه فعالیت ضد ویروسی کوثرستین و کوثرستین-۷ را منویزید مشاهده شده است [۴۱]. در مورد ترکیباتی که به صورت خوراکی تجویز می‌شوند، بیشتر ترکیبات قطبی، درون بدن تقسیم می‌شوند و سرعت دفع آن‌ها کاهش می‌یابد. با این حال، تغییرات شیمیایی بالقوه‌ای که می‌تواند در نتیجه شرایط اسیدی معده و میزان جذب در روده رخ دهد، باید به طور جداگانه برای هر ترکیب مورد بررسی قرار گیرند.

ملاحظات مالی

پژوهش حاضر هیچگونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

غ. آ.: طراحی مطالعه، جستجوی مقالات، ترجمه، نگارش و ویرایش مقاله فارسی و انجام اصلاحات داوری؛ ج. س. م.: جستجوی منابع و همکاری در نگارش مقاله به زبان انگلیسی؛ ج. ج.: جستجو، دسته بندی مقالات و استخراج اطلاعات؛ م. ن.: نگارش مقاله اصلی به زبان انگلیسی و ویرایش مقاله؛ آ. ا. د.: همکاری در ترجمه، ویرایش و خدمات نرم‌افزاری.

فهرست منابع

- [1] Haan CAM, Vennema H, Rottier PJM, Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *J Virol* 74 (2000) 4967-4978.
- [2] Schoeman D, Fielding BC, Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 16 (2019): 69-75.
- [3] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY, Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 16 (2020): 1686-1692.
- [4] Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C, Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res* 100 (2018) 163-188.

کارهای قبلی مدل‌سازی رایانه‌ای نشان داده است که کوثرستین به پروتئازهای PLpro و CLpro3 کرونا ویروس سارس متصل می‌شود و آن را مهار می‌کند [۴۰]. همانطور که قبلاً مشخص شده است، گریفیتسین به پروتئین خاری کرونا ویروس متصل می‌شود و از اتصال به سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کند [۳۸، ۲۰].

به طور کلی، بیشتر نویسندگان هنگام جستجوی فعالیت ضد ویروسی در ترکیبات طبیعی، ارزیابی و پایش نتایج را بر روی چند کرونا ویروس توصیه می‌کنند اما ممکن است عملکرد اختصاصی علیه یک گونه کرونا ویروسی دیده شود. همانطور که توسط چندین مطالعه مشخص شده است، ترکیباتی وجود دارند که در برابر کرونا ویروس‌ها و از جمله کرونا ویروس انسانی فعال هستند (به عنوان مثال، گریفیتسین و کوثرستین) [۳۹، ۳۸]. لذا استفاده از ترکیباتی با خصوصیت ضد کرونا ویروس انسانی، پتانسیل استفاده علیه سایر عفونت‌های کرونا ویروسی حیوانات مانند بیماری برونشیت عفونی پرندگان و اسهال آندمیک خوک را فراهم می‌کند و حتی برعکس.

اهمیت قطبیت مواد استحصال شده فیتوژنیک

در سوبه‌های انسانی و حیوانی کرونا ویروس، تمایل فراوان برای استفاده از ترکیبات شیمیایی قطبی مشهود است. در مطالعات مختلف، اتانول یا یک ترکیب اتانولی/آبی به عنوان حلال استخراج کننده ماده موثره گیاهان بیشترین استفاده را داشته است و پس از آن بیشترین استفاده مربوط به متانول یا ترکیب متانول/آب است و فقط در تعداد محدودی از مطالعات از آب یا حلال‌های نسبتاً غیر قطبی (مانند دی‌امینوپروپان، کلروفرم و استون) استفاده شده است. قبلاً نشان داده شده است که

- [5] Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S, Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther* 5 (2020) 1-16.
- [6] Mullen L, Potter C, Gostin LO, Cicero A, Nuzzo JB, An analysis of international health regulations emergency committees and public health emergency of international concern designations. *BMJ Global Health* 5 (2020) e002502.
- [7] Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surgery* 76 (2020) 71-76.
- [8] Wong MC, Cregeen SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF, Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *BioRxiv*

- 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>
- [9] Niederwerder MC, Hesse RA, Swine enteric coronavirus disease: a review of 4 years with porcine epidemic diarrhoea virus and porcine deltacoronavirus in the United States and Canada. *Transbound Emerg Dis* 65 (2018) 660-675.
- [10] Gholami-Ahangaran M, Rangsz N, Azizi S, Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) effect on biochemical and pathological parameters of liver and kidney in chicken aflatoxicosis. *Pharm Biol* 54 (2016) 780-787.
- [11] Reichling J, Schnitzler P, Suschke U, Saller R, Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties—an overview. *Complement Med Res* 16 (2009) 79-90.
- [12] Ryu YB, Jeong HJ, Kim JH, Kim YM, Park JY, Kim D, Lee WS, Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. *Bioorgan Med Chem* 18 (2010) 7940-7947.
- [13] Aanouz I, Belhassan A, El-Khatibi K, Lakhli T, El-Idrissi M, Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. *J Biomol Struct Dyn* 39 (2021) 2971-2979.
- [14] Ahmad A, Rehman MU, Alkharfy KM. An alternative approach to minimize the risk of Coronavirus (Covid-19) and similar infections. *Europ Rev Med Pharmacol Sci* 24 (2020) 4030-4034.
- [15] Jackwood MW, Rosenbloom R, Petteruti M, Hilt DA, McCall AW, Williams SM, Avian coronavirus infectious bronchitis virus susceptibility to botanical oleoresins and essential oils in vitro and in vivo. *Virus Res* 149 (2010) 86-94.
- [16] Lelesius R, Karpovaite A, Mickiene R, Drevinskas T, Tiso N, Ragazinskiene O, In vitro antiviral activity of fifteen plant extracts against avian infectious bronchitis virus. *BMC Vet Res* 15 (2019) 178-185.
- [17] McCutcheon AR, Roberts TE, Gibbons E, Ellis SM, Babiuk LA, Hancock RE, Antiviral screening of British Columbian medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 49 (1995) 101-110.
- [18] Chen C, Zuckerman DM, Brantley S, Sharpe M, Childress K, Hoiczky E, *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res* 10 (2014) 24-30.
- [19] Müller C, Obermann W, Schulte FW, Lange-Grünweller K, Oestereich L, Elgner F, Comparison of broad-spectrum antiviral activities of the synthetic rocaglate CR-31-B (-) and the eIF4A-inhibitor silvestrol. *Antiviral Res* 175 (2020) 104706.
- [20] O'Keefe BR, Giomarelli B, Barnard DL, Shenoy SR, Chan PK, McMahon JB, Broad-spectrum in vitro activity and in vivo efficacy of the antiviral protein griffithsin against emerging viruses of the family Coronaviridae. *J Virol* 84 (2010) 2511-2521.
- [21] Zhuang M, Jiang H, Suzuki Y, Li X, Xiao P, Tanaka T, Ling H, Yang B, Saitoh H, Zhang L, Qin C, Sugamura K, Hattori T, Procyanidins and butanol extract of *Cinnamomi Cortex* inhibit SARS-CoV infection. *Antiviral Res* 82 (2009) 73-81.
- [22] Lau KM, Lee KM, Koon CM, Cheung CS, Lau CP, Ho HM, Lee MY, Au SW, Cheng CH, Lau CB, Tsui SK, Wan DC, Waye MM, Wong KB, Wong CK, Lam CW, Leung PC, Fung KP, Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *J Ethnopharmacol* 118 (2008) 79-85.
- [23] Yepes-Perez AF, Herrera-Calderón O, Oliveros CA, Flórez-Álvarez L, Zapata-Cardona MI, Yepes L, The hydroalcoholic extract of *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw) inhibits the infection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vitro. *Evid-Based Complement Alternat Med* (2021) 6679761.
- [24] Gholami Ahangaran M, Charkhkar S, Shoushtari A, Bozorgmehrifard MH, Eshratbadi F, Molecular identification and determination of infectious bronchitis virus type in cases of respiratory syndrome of broilers in Isfahan province. *Iran J Vet Sci* 5 (2008) 476-469 [In Persian].
- [25] Gholami Ahangaran M, Shoushtari A, Doosti A, Fathi-Hafshjani A, Zia-Jahromi N, Identification of 4/91 type of infectious bronchitis virus in broilers of Chaharmahal-va-Bakhtiari province. *J Vet Med-IAU (Tabriz Branch)* 2 (2012) 1537-1533 [In Persian].
- [26] Jalahi M, Gholami Ahangaran M, Molecular detection of coronavirus causing infectious bronchitis in laying hens with cystic oviduct and quantitative and qualitative reduction of egg production. *J Anim Physiol Develop* 14 (2021) 77-89 [In Persian].
- [27] Li H, Wu J, Zhang Z, Ma Y, Liao F, Zhang Y, Forsythoside an inhibits the avian infectious bronchitis virus in cell culture. *Phytother Res* 25 (2011) 338-342.
- [28] Nguyen PQ, Ooi JS, Nguyen NT, Wang S, Huang M, Liu DX, Antiviral cystine knot alpha-amylase inhibitors from *Alstonia scholaris*. *J Biol Chem* 290 (2015) 31138-31150.
- [29] Yang Z, Wu N, Fu Y, Yang G, Wang W, Zu Y, Anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of 1,8-cineole: effect on nucleocapsid (N) protein. *J Biomol Struct Dyn* 28 (2010) 323-330.
- [30] Yang Z, Wu N, Zu Y, Fu Y, Comparative anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of (-)- pinene: effect on nucleocapsid (N) protein. *Molecules* 16 (2011) 1044-1054.
- [31] Yin J, Li G, Li J, Yang Q, Ren X, In vitro and in vivo effects of *Houttuynia cordata* on infectious bronchitis virus. *Avian Pathol* 40 (2011) 491-498.
- [32] Felten S, Hartmann K, Diagnosis of feline infectious peritonitis: a review of the current literature. *Viruses* 11 (2019) 1068-1075.
- [33] Hsieh LE, Lin CN, Su BL, Jan TR, Chen CM, Wang CH, Synergistic antiviral effect of *Galanthus nivalis* agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Res* 88 (2010) 25-30.
- [34] McDonagh P, Sheehy PA, Norris JM, Identification and characterisation of small molecule inhibitors of feline coronavirus replication. *Vet Microbiol* 174 (2014) 438-447.
- [35] Theerawatanasirikul S, Kuo CJ, Phetcharat N, Lekcharoensuk P, In silico and in vitro analysis of small molecules and natural compounds targeting the 3CL protease of feline infectious peritonitis virus. *Antiviral Res* 174 (2020) 104697.
- [36] Kim HY, Shin HS, Park H, Kim YC, Yun YG, Park S, In vitro inhibition of coronavirus replications by the traditionally used medicinal herbal extracts, *Cimicifuga rhizoma*, *Melaleuca cortex*, *Coptidis rhizoma*, *Phellodendron cortex*. *J Clin Virol* 41 (2008) 122-128.
- [37] Kim HY, Eo EY, Park H, Kim YC, Park S, Shin HJ, Medicinal herbal extracts of *Sophora radix*, *Acanthopanax cortex*, *Sanguisorba radix* and *Torilis fructus* inhibit coronavirus replication in vitro. *Antivir Ther* 15 (2010) 697-709.

- [38] Millet JK, Seron K, Labitt RN, Danneels A, Palmer KE, Whittaker GR, Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. *Antiviral Res* 133 (2016) 1-8.
- [39] Wen CC, Shyur LF, Jan JT, Liang PH, Kuo CJ, Arulselvan P, Traditional Chinese medicine herbal extracts of Cibotium barometz, Gentiana scabra, Dioscorea batatas, Cassia tora, and Taxillus chinensis inhibit SARS-CoV replication. *J Tradit Compl Med* 1 (2011) 41-50.
- [40] Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B, In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *J Integr Med* 18 (2020) 152-158.
- [41] Choi HJ, Kim JH, Lee CH, Ahn YJ, Song JH, Baek SH, Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus. *Antiviral Res* 81 (2009) 77-81.
- [42] Han T, Li HL, Zhang QY, Han P, Zheng HC, Rahman K, Bioactivity-guided fractionation for anti-inflammatory and analgesic properties and constituents of Xanthium strumarium L. *Phytomed* 14 (2007) 825-829.
- [43] Tian F, Li B, Ji B, Yang J, Zhang G, Chen Y, Antioxidant and antimicrobial activities of consecutive extracts from Galla chinensis: The polarity affects the bioactivities. *Food Chem* 113 (2009) 173-179.
- [44] Wigmore SM, Naiker M, Bean DC, Antimicrobial Activity of Extracts from Native Plants of Temperate Australia. *Phcog Commn* 6 (2016) 80-84.
- [45] Sundararajan A, Ganapathy R, Huan L, Dunlap JR, Webby RJ, Kotwal GJ, Influenza virus variation in susceptibility to inactivation by pomegranate polyphenols is determined by envelope glycoproteins. *Antiviral Res* 88 (2010) 1-9.
- [46] Ulasli M, Gurses SA, Bayraktar R, Yumrutas O, Oztuzcu S, Igci M, The effects of Nigella sativa (Ns): Anthemis hyalina (Ah) and Citrus sinensis (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. *Mol Biol Rep* 41 (2014) 1703-1711.
- [47] Kang KB, Ming G, Kim GJ, Ha TK, Choi H, Oh WK, Cyclopeptide alkaloids from the roots of Ziziphus jujuba. *Phytochem* 119 (2015) 90-95.
- [48] Lee JH, Park JS, Lee SW, Hwang SY, Young BE, Choi HJ, Porcine epidemic diarrhea virus infection: inhibition by polysaccharide from Ginkgo biloba exocarp and mode of its action. *Virus Res* 195 (2015) 148-152.
- [49] Song JH, Shim JK, Choi HJ, Quercetin 7-rhamnoside reduces porcine epidemic diarrhea virus replication via independent pathway of viral induced reactive oxygen species. *Virol J* 8 (2011) 460-468.
- [50] Yook HS, Kim KH, Park JE, Shin HJ. Antioxidative and antiviral properties of flowering cherry fruits (Prunus serrulata L. var. spontanea). *Am J Chin Med* 38 (2010) 937-948.

Review paper

Approaches to the use of herbal antiviral compounds against Covid 19 using therapeutic experiences in coronavirus infections of animals

Majid Gholami-Ahangaran^{1*}, Janice Sandra Mani², Joel Johnson², Mani Naiker², Asiye Ahmadi-Dastgerdi³

1. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2. School of Health, Medical and Applied Sciences, Central Queensland University, Queensland, Australia

3. Department of Food Science and Technology, Ardestan Branch, Islamic Azad University, Ardestan, Iran

Received: 6 July 2021

Accepted: 14 August 2021

Abstract

Phytogenic compounds are a valuable and powerful source of effective compounds with diverse biological properties that some of which have good antiviral properties. Modifying the chemical structure of these compounds with computer-based simulations may increase their strength or effectiveness. Due to the great variety of plants, finding an effective plant compound against coronavirus is practically similar to "finding a needle in a haystack". So, considering previous studies on coronaviruses in animals can help in finding of effective plants and phytogenic compounds against SARS-CoV 2. In this study, 28 articles related to anti-coronavirus herbal treatments in animals were selected and analyzed by searching for keywords related to anti-coronavirus herbal treatments in PubMed database. Previous studies have shown that some of the key compounds have shown promising effects in the treatment of coronaviruses including curcumin, hesperidin, artemisinin, silosterol, cineole (eucalyptol), alstotide, lectins such as griffithsin, GNA (*Galanthus nivalis* agglutinin), lycorine and polyphenolics e.g. quercetin. Before conducting clinical trials in humans, *in vitro* and *in vivo* tests are needed to determine the level of immunity, safety, and therapeutic level for each compound. Preliminary studies may focus on compounds that have already been approved for pharmaceutical use or have been identified as safe compound. Researchers may use natural derivatives to produce safe and effective anti-coronavirus agents using the information presented in this review.

Keywords: Treatment, Phytogenic, Covid 19, Animal coronavirus

Please cite this article as follows:

Gholami-Ahangaran M, Mani JS, Johnson J, Naiker M, Ahmadi-Dastgerdi A, Approaches to the use of herbal antiviral compounds against Covid 19 using therapeutic experiences in coronavirus infections of animals. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 62-77.

*Corresponding author: gholami.m@iaushk.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-2725-1091)