

CZU: 616.2-085.322

EFECTUL ANTIINFLAMATOR AL UNOR PLANTE 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, Veaceslav REVA, Silvia STRATULAT¹, Drăgălina BÎRSAN²

Universitatea de Stat din Moldova

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²Spitalul 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. Sursele de specialitate au fost analizate pornind de la principalele plante medicinale utilizate în tratamentul bolilor respiratorii: *Althaea officinalis* L., *Hedera helix* L., *Hippophae rhamnoides* L., *Inula helenium* L., *Malva sylvestris* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Plantago major* L., *Primula veris* L., *Sambucus nigra* L., *Silybum marianum* L., *Taraxacum officinale* L., *Thymus vulgaris* L., *Tussilago farfara* L. Rezultatele studiului au permis identificarea plantelor medicinale cu activitate antiinflamatoare, 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 antiinflamator al acestora, ceea ce indică asupra posibilității de utilizare a acestor plante în atenuarea simptomaticii în Covid-19.

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

THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME 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

In view of analysing this topic, specialised literature sources available in the MSU library and in the NCBI, MedPUB, Google scholar databases were selected. The analysis of these sources was carried out starting from the main medicinal plants used in the treatment of respiratory diseases: *Althaea officinalis* L., *Hedera helix* L., *Hippophae rhamnoides* L., *Inula helenium* L., *Malva sylvestris* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Plantago major* L., *Primula veris* L., *Sambucus nigra* L., *Silybum marianum* L., *Taraxacum officinale* L., *Thymus vulgaris* L., and *Tussilago farfara* L. The results of the study allowed the identification of medicinal plants with anti-inflammatory 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 anti-inflammatory activity, which indicates on the possibility of using these plants in mitigating the symptoms in COVID-19.

Keywords: medicinal plants, respiratory diseases, anti-inflammatory activity, SARS-CoV-2; COVID-19.

Introducere

Având în vedere provocările unice de sănătate ale secolului XXI, într-o situație dificilă și controversată, precum actuala pandemie Covid-19, preparatele pe bază de plante, ușor disponibile și a căror siguranță a fost deja dovedită, revin în atenția cercetătorilor ca sursă potențială pentru a preveni infectarea cu noul virus, dar și ca sursă de metaboliți secundari în tratamentul bolii și al afecțiunilor adiacente [1-3]. De menționat că, în prezent, elaborarea tratamentelor eficiente împotriva coronavirusurilor necesită luni și ani, considerent din care mai mulți savanți accentuează necesitatea orientării spre tratamente de origine naturală, pe bază de plante medicinale și aromatice care conțin compuși ce au capacitatea de a stopa Covid-19 [4-7], dar și de a restabili funcțiile dereglate ale organismului în perioada de convalescență.

Posibilitatea utilizării plantelor medicinale și/sau ale produselor naturale pentru a preveni sau chiar a trata Covid-19 a fost analizată în mai multe studii teoretice și practice [3-9]. În China, locul izbucnirii Covid-19, diverse medicamente tradiționale pe bază de plante au fost testate atât pe persoane sănătoase, cât și pe pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Aceste medicamente tradiționale s-au dovedit a fi eficiente și au permis recuperarea a 90% dintre pacienții tratați. În afară de aceasta, unele medicamente tradiționale, pe bază de plante, au prevenit infecția cu SARS-CoV-2 a persoanelor sănătoase și au îmbunătățit starea de sănătate a pacienților cu simptome

ușoare sau severe [10]. Aceasta sugerează faptul că unele specii de plante medicinale ar putea fi utilizate în prevenirea infecției în caz de risc sporit (personalul medical și membrii familiilor acestora, persoanele care trăiesc în zonele de focar Covid-19 etc.). Mai mult ca atât, se consideră că plantele medicinale, produsele naturale, unele molecule extrase din acestea ar putea fi utilizate, singure sau în diverse combinații, ca principii biologice active alternative pentru prevenirea/tratarea infecției Covid-19, componentele lor oferind indicii pentru obținerea de medicamente anti-SARS-CoV-2 [4]. Totuși, în căutarea unei abordări raționale a Covid-19, specialiștii atenționează că ar trebui să se ia în considerare următoarele 4 aspecte: 1) factorii de risc; 2) caracteristicile clinice; 3) markerii genomici și markerii specifici fiecărei etape a bolii; 4) tratamentul în funcție de etapa bolii [11].

Deoarece afectarea sistemului imunitar uman de către SARS-CoV-2 este cea mai importantă cauză de deces în Covid-19 [12,13], se afirmă că preparatele cu efect antiinflamator, emolient, antitusiv și antiviral ar putea ameliora starea de sănătate a pacienților, evitând/prevenind traumatismul căilor respiratorii, emfizemul interstițial pulmonar, diverse alte complicații care pot apărea în Covid. Astfel, începând cu a patra versiune a protocoalelor de tratament, diferite medicamente pe bază de plante utilizate în sistemul TCM (*Traditional Chinese Medicine*) au fost recomandate pentru tratamentul Covid-19, ținându-se cont de stadiul bolii și de diferențierea simptomelor [14].

În contextul pandemiei Covid-19, pentru prevenirea, iar în unele cazuri pentru tratarea infecției, prezintă interes screeningul plantelor întâlnite în flora spontană a Republicii Moldova. 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 la pacienții cu SARS [15], scopul acestui studiu a constat în descrierea activității antiinflamatoare a unor plante medicinale întâlnite în flora spontană a Republicii Moldova în vederea elaborării/abordării de noi opțiuni pentru a oferi suport științific de utilizare a acestor plante în ameliorarea stării de sănătate a bolnavilor, în caz de infecții respiratorii, inclusiv cu virusul SARS-CoV-2.

În studiul bibliografic de față am efectuat review-ul literaturii cu referire la efectul și rolul diferitor plante medicinale sau componente bioactive în elaborarea răspunsului imun al organismului și posibilul lor mecanism de acțiune, în caz de inflamații.

Material și metode

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 efectuat pornind de la cuvintele-cheie: plante medicinale, boli respiratorii, *Althaea officinalis* L., *Hedera helix* L., *Hippophae rhamnoides* L., *Inula helenium* L., *Malva sylvestris* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Plantago major* L., *Primula veris* L., *Sambucus nigra* L., *Silybum marianum* L., *Taraxacum officinale* L., *Thymus vulgaris* L., *Tussilago farfara* L., activitate antiinflamatoare, SARS-CoV-2, Covid-19.

Rezultate și discuții

Din punct de vedere clinic, SARS-CoV-2 determină o pneumonie, o infecție respiratorie denumită Covid-19 (*Coronavirus infectious disease – 2019*). Boala este caracterizată prin: febră, tuse seacă, cefalee, hemoptizie, dispnee de severitate variabilă și poate evolua către pneumonie bilaterală interstițială, insuficiență respiratorie sau detresă respiratorie acută (ARDS) care este principala cauză a mortalității. Cel mai comun simptom la pacienții care suferă de Covid-19 este tusea seacă și febra. Virusul SARS-CoV-2 duce la diverse dereglări, complicația principală în Covid-19 fiind ARDS (o reacție inflamatoare acută la variate forme de injurie pulmonară), caracterizată prin afectarea alveolară difuză, inclusiv apariția de membrane hialinice, indusă viral și de starea inflamatoare sistemică [16]. S-a demonstrat că pacienții infectați cu SARS-CoV-2 prezintă infiltrate inflamatorii mononucleare interstițiale, dominate de limfocite în ambii plămâni. Pe măsură ce starea pacienților se agravează, se observă un răspuns disproporționat, o inflamație severă condusă de furtuna de citokine [17]. Ulterior, pacienții se pot decompensa rapid cu dezvoltarea detresei respiratorii acute ce duce la creșterea permeabilității vasculare pulmonare și la dezvoltarea unui edem pulmonar non-cardiogen, prezența infiltratelor pulmonare bilaterale fiind evidențiată radiologic, apariția acidozei metabolice refractare, disfuncțiilor de coagulare, insuficienței renale, insuficienței cardiace, șocului septic, disfuncției multiorganice etc. Astfel, în mai multe cazuri severe, numeroase surse bibliografice au raportat că, în timpul internării în spital, mai mult de 90% dintre pacienții cu Covid-19 au primit un diagnostic de pneumonie, urmat de ARDS [7]. Majoritatea pacienților diagnosticați au prezentat limfocitopenie periferică, trombocitopenie și leucopenie.

Pacienții cu boală severă au avut, de asemenea, niveluri crescute de proteine C reactive serice și, mai rar, niveluri crescute de transaminaze hepatice. Analizele de laborator, efectuate cu scopul de a distinge boala severă sau ușoară la adulți, au atestat că markerii inflamatori circulatori, inclusiv interleukina IL-6, feritina și D-dimerul, au fost strâns legați de formele severe de Covid-19. Aceste date au fost în concordanță cu un scenariu clinic în care prezența hipercitocinemiei (sindromul de furtună de citokine) și limfopenia au un rol principal cauzal în timpul tranziției de la primele simptome Covid-19 la septicemie virală și leziuni pulmonare induse de o pneumonită, ARDS, insuficiență respiratorie, șoc și potențial deces [7,16].

În mecanismul infecției cu SARS-CoV-2 se evidențiază trei faze: infecția/ legarea virusului la celule țintă și incubarea; eliberarea virusului și furtuna de citokine; infiltrarea masivă de limfocite asociată cu leziuni pulmonare acute – faze similare cu gripa [18]. Pe baza studiilor efectuate pe modelele cu șobolani infectați cu SARS-CoV s-a presupus că la pacienții infectați cu coronavirusuri, dar și cu alte virusuri respiratorii, cinetica rapidă a replicării virale însoțită de semnalizarea întârziată de tip I IFN duce la acumularea exagerată de monocite-macrofage inflamatorii (IMM), rezultând niveluri ridicate de citokine / chemokine pulmonare (furtună de citokine) și răspunsuri dereglate ale celulelor T, aceste răspunsuri fiind specifice virusului [19]. În cazurile moderate de Covid-19 se atestă o creștere a IL-6 și o scădere a numărului total de celule T, în special celule T CD4 + și CD8 + [12,20,21]. Astfel, după ce au recunoscut virusul, macrofagele prezintă antigenul coronavirusului unor limfocite T, ce vor sintetiza o serie de citokine și de interleukine, cum sunt IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β și MCP-1, care vor amplifica răspunsul imun, precum și o serie de interferoni (IFNs), care se vor opune replicării virale [22]. 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 cauzată de 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 [12,13,17,22].

Ca răspuns la virus, celulele epiteliale traheobronșice și alveolare infectate încep să genereze citokine și chemokine inflamatorii. Numeroase studii au raportat majorarea citokinelor proinflamatorii, cum ar fi interleukina-1 β (IL-1 β), factorul de necroză tumorală (TNF) și interleukina-6 (IL-6), furtuna de citokine care duce la sindromul de detresă respiratorie acută, fiind declanșată și exacerbată de nivelurile ridicate din sânge ale TNF- α , IL-6 și IL-10 [19]. Aceasta apare ca rezultat al unei dereglări necontrolate a apărării imune a gazdei ce determină pierderea funcției mai multor organe [23]. La instalarea bolii, în afară de creșterea nivelului de IL-1 β și IL-6 s-a atestat de asemenea, majorarea nivelului de IL-18 (care intensifică producția de interferon gamma (IFN- γ)), ligandului chemokin CC 5 (CCL5), ligandului chimiochinei CXC 10 și a factorului nuclear kappa-amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate (NF- κ B). În câteva ore de la debutul infecției se secretă factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), 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 [24-26], unele dintre cazurile severe prezentând niveluri ridicate de citokine proinflamatorii, inclusiv IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α și TNF α , care agravează severitatea bolii [27]. Prin urmare, inhibarea citokinelor proinflamatorii specifice poate diminua hiperinflamarea implicată în patogeneza Covid-19 [28], leziunile pulmonare acute (ALI) și forma mai gravă, sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), ca afecțiuni respiratorii cu rate ridicate de mortalitate, fiind în mare parte asociate cu inflamațiile acute și severe la plămâni.

Se știe că răspunsul inflamator reprezintă răspunsul fiziologic al organismului la diverși agenți patogeni și nepatogeni. Se crede că inflamația necontrolată a plămânilor sau a întregului corp este cauza principală în ALI (*acute lung injury*) / ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) [29]. În aceste procese sunt implicate diverse celule: neutrofilele polimorfonucleate (PMN), macrofagii, celulele endoteliale vasculare (VEC) și celulele epiteliale alveolare. PMN, VEC, macrofagele și trombocitele pot fi activate pentru a produce factori proinflamatori: TNF- α , IL-1, IL-9 și IL-8, mediatori inflamatori: elastină, catepsine, collagenaze și gelatinaze, citokine, chemokine și alți transmițători inflamatori, care provoacă leziunea celulelor, în special a celulelor epitelului alveolar. Atunci când celulele endoteliale alveolare sunt deteriorate, rezultă o permeabilitate crescută a barierelor microvasculare, care este asociată cu acumularea extravasculară de lichid interstițial

bogat în proteine, precum și cu transferul de leucocite, eritrocite și citokine în spațiul alveolar. În procesul inflamator al ALI / ARDS se implică mai multe căi de transducție a semnalului, în care participă factorul nuclear kappa-B (NF- κ B), proteinkinaza mitogen-activată (MAPK), receptorii TLR, receptorii adrenergici și căile de semnalizare JAK / STAT. S-a demonstrat că inhibarea expresiei NF- κ B poate inhiba, la rândul său, expresia citokinelor inflamatorii, reducând semnificativ răspunsul inflamator în plămâni, majorând astfel rata de supraviețuire a șobolanilor cu leziuni pulmonare acute induse de lipopolizaharide (LPS). O cale importantă este calea de semnalizare MAPK (JNK, ERK și p38) care controlează răspunsurile inflamatorii. Activarea MAPK poate amplifica inducerea citokinelor inflamatorii, COX-2, iNOS și VCAM-1, rezultând un răspuns inflamator, iar blocarea activității MAPK poate fi un tratament pentru ALI / ARDS [30,31]. Totodată, s-a stabilit că un rol important în inflamație, la etapa de atașare a virusului la celule țintă, îl are enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE-2), implicată în conversia peptidei proinflamatorii angiotensină II (Ang) în angiotensină 1-7 (Ang 1-7), o peptidă care se opune acțiunilor Ang II [32-34]. În cazul infecției Covid-19, coronavirusul reduce expresia ACE-2. O astfel de reducere crește nivelul de Ang II, ducând la inflamații necontrolate. Astfel, infecția cu SARS-CoV-2 poate duce la o reacție imunitară neadaptată și la o coagulopatie responsabilă de apariția sepsisului viral [35]. Dat fiind faptul că Covid-19 este o viroză pulmonară asociată cu inflamația, preparatele antiinflamatorii sunt necesare pentru a reduce substanțial mortalitatea și pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Prin urmare, compușii naturali, servind ca surse potențiale în obținerea medicamentelor, ar putea fi utili și pentru tratamentul Covid-19 [35,36].

Reieșind din cele menționate anterior, accentuăm că medicamentele pe bază de plante au demonstrat capacitate antivirală și antiinflamatoare în cazul mai multor boli, dovedind eficiență în combaterea unor infecții virale provocate de diverși virusi, inclusiv de SARS. Acestea prezintă capacitatea de a bloca legarea virusului SARS la ACE-2, crescând simultan activitatea și expresia ACE-2. Totodată, s-a demonstrat că principiile active din plante modulează nivelurile citokinelor inflamatorii, în special IL-1 IL-1 β și HMGB1 [18,36].

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 acestea să fie utilizate pentru a vindeca mai multe boli, inclusiv infecțiile virale. 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 [37]. Prin modele de laborator *in vitro* și *in vivo*, macrofagele au fost identificate ca fiind principalul tip de celule din sistemul imunitar înăscut. Pentru a studia răspunsul inflamator au fost utilizate pe scară largă lipopolizaharidele (LPS), cunoscute sub numele de endotoxină a bacteriilor Gram-negative. Acest lucru se datorează faptului că macrofagele activate eliberează NO ca indicator al reacțiilor proinflamatorii ca răspuns la LPS. În timpul procesului proteinele factorului nuclear kappa-B (NF- κ B) se translochează în nucleu din citoplasmă și induc transcrierea mediatorilor și a citokinelor proinflamatorii. Capacitatea NF- κ B de a modula expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2), a sintezei oxidului nitric inductibil (iNOS), a interleukinei 6 (IL-6) și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF α) a permis de a evalua efectul antiinflamator al produselor naturale în răspunsului inflamator [38].

În contextul pandemiei Covid-19, pentru a elucida rolul unor plante medicinale în răspunsul imun al organismului, în studiul de față am selectat 14 plante, întâlnite în diferite regiuni ale lumii, inclusiv pe teritoriul Republicii Moldova [39]. În baza analizei suselor informaționale am descris rolul antiinflamator al preparatelor obținute din 11 plante ierboase (*Althaea officinalis* L., *Inula helenium* L., *Malva sylvestris* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Plantago major* L., *Primula veris* L., *Silybum marianum* L., *Taraxacum officinale* L., *Thymus vulgaris* L., *Tussilago farfara* L.) și 3 plante lemnoase (*Hedera helix* L., *Hippophae rhamnoides* L., *Sambucus nigra* L.). Activitatea antitusivă și antivirală a plantelor ierboase selectate a fost prezentată de noi în articolul anterior [40].

Conform studiilor clinice raportate de mai mulți autori, *Althaea officinalis* L. a demonstrat efect imunostimulator. S-a stabilit că extractul apos obținut din rădăcini stimulează fagocitoza și eliberarea leucotrienelor din neutrofile, precum și eliberarea citokinelor IL-6 și TNF- α din monocitele umane. S-a constatat că extractele de *A. officinalis* acționează mai puternic decât troxerutina în scăderea permeabilității capilare induse de histamină la șobolani [41-43].

Hedera helix L. Compuși din *H. helix* L. au prezentat activitate antiinflamatoare, citokinele proinflamatorii TNF- α , IL-1, IL-6 fiind inhibitate [44]. S-a stabilit că administrarea concomitentă a preparatului oseltamivir (inhibitor de neuraminidază) și a extractului din frunze de *H. helix* a dus la o protecție sporită a șobolanilor infectați cu virusul gripal, sugerând că în condiții de administrare insuficientă a oseltamivirului anume extractul de iederă a permis acestora să depășească infecția, datorită aumentării activității antivirale și antiinflamatorii a oseltamivirului. S-a observat că extractul de iederă și compușii săi, în special hedrasaponina F, au redus semnificativ efectul citopatic în celulele A549 infectate cu PR8 în prezența oseltamivirului și au redus inflamația. Citokinele și chemokinele inflamatorii, inclusiv factorul de necroză tumorală alfa și chemokin ligandul 2 (motiv C-C), au fost reduse prin tratamentul combinat cu oseltamivir și cu extract de iederă. Administrarea concomitentă a fracției de extract de iederă cu oseltamivir a redus infiltrarea celulelor inflamatorii [45,46]. Această combinație a demonstrat beneficii, prin reducerea inflamației pulmonare și prin majorarea potențialului de a elimina virusul gripal. Autorii concluzionează că extractul de *H. helix* poate fi explorat în continuare ca sursă de compuși antivirali, fiind utilizat ca adjuvant în terapia împotriva SARS-CoV-2 și a altor infecții virale [44].

Hippophae rhamnoides L. Flavonoizii din cătina albă au demonstrat activitate antiinflamatoare asupra macrofagilor RAW264.7 stimulate cu lipopolizaharide. Supraproducția de oxid nitric (NO) și de prostaglandină E₂ (PGE₂) indusă de LPS a fost inhibată de flavonoizii din cătină printr-un mecanism legat de efectele modulatorii ale genelor inductibile ale NO-sintazei (iNOS) și ale ciclooxigenazei-2 (COX-2). Flavonoizii din cătină au inhibat expresia ARNm și producția citokinelor proinflamatorii, inclusiv factorul de necroză tumorală alfa, interleukinele IL-6 și IL-1 β . Mai mult decât atât, aceste substanțe au inhibat procesele de fosforilare a căilor MAPK p38 și protein kinază SAPK / JNK, activată de stres, și au redus translocția NF- κ B în nucleu, pentru a preveni activarea acestuia prin blocarea fosforilării și degradării proteinei inhibitoare a NF- κ B α (I κ B- α). Pe baza acestor constatări, se presupune că flavonoizii își pot exercita efectele inhibitoare asupra inflamației prin reglarea eliberării mediatorilor inflamatori prin căile MAPK și NF- κ B [47].

Experimental s-a demonstrat că 1,5-dimetil citratul, obținut din fructele de *H. Rhamnoides*, previne producția de NO indusă de LPS și inhibă semnificativ expresia IKK α / β , I- κ B α , NF- κ B p65, iNOS și COX-2 și activitățile IL-6 și TNF- α , sugerând faptul că acesta ar putea funcționa ca un agent eficient pentru tratamentul bolilor inflamatorii [37].

Inula helenium L. a prezentat activitate antioxidantă și antiinflamatoare. Proprietățile antiinflamatorii ale *I. helenium* s-au observat prin inhibarea expresiei genelor legate de inflamație, inclusiv iNOS și citokinei proinflamatorii IL-6 [48]. B.Gierlikowska (2020) a confirmat capacitatea extractelor și compușilor selectați din *I. helenium* de a suprima legarea neutrofilelor de suprafața epiteliului prin inhibarea integrinei β 2 [49]. Alantolactona, compusul activ din *I. helenium*, a demonstrat o supresie semnificativă a eliberării de IL-8, TNF- α și IL-1 β comparabilă cu budesonida, utilizată ca martor pozitiv. S-a demonstrat că alantolactona a suprimat iNOS și exprimarea ciclooxigenazei-2 prin inhibarea căilor NF- κ B și MAPK în celulele RAW 264.7 activate de LPS [50].

Malva sylvestris L. Extractul din frunzele de *M. sylvestris* a arătat activitate antiinflamatoare *in vitro*, datorită prezenței scopoletinei, acidului cafeic și acidului ferulic, dar și malvidin-3-glucosidului [51,52]. S-a stabilit că acțiunea antiinflamatoare a extractului hidroalcoolic interferează cu producția de IL-1 β și blochează migrația leucocitelor. S-a constatat că extractul apos de *M. sylvestris* are proprietăți imunomodulatoare, acționând ca activator de macrofage, stimulând atât transcrierea genelor responsabile de sinteza IL-12, cât și a interferonului (IFN) [53]. *M. sylvestris* inhibă citokinele proinflamatorii IL-1 β și blochează acumularea leucocitelor, a citokinelor (IL-12, IL-4), sugerând mecanisme de activare a macrofagelor și de stimulare a răspunsului imun, pentru a consolida sistemul imun înăscut. Astfel, extractul apos poate suprima expresia mai multor gene pro-citokine, cum ar fi TNF- α , IL-1 β , COX-2, iNOS, iar extractul cloroformic a redus *in vitro* expresia genelor, inclusiv IL-1 β , IL-6, IL-10, CD14, PTGS, MMP-1 și FOS [54]. A fost raportat că *M. sylvestris* a prezentat efect dual antiinflamator și antimicrobian. Frația apoasă a *M. sylvestris* a demonstrat activitate antivirală *in vitro* pe liniile de celule epiteliale și sanguine, reducând semnificativ numărul de particule virale. De asemenea, extractele de *M. sylvestris* au demonstrat activitate imunomodulatoare asupra markerilor inflamatori: 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 al 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 [55].

Marrubium vulgare L. Esterii fenilpropanoizi glicozidici din *M. vulgare* au inhibat activitatea enzimei ciclooxigenaza (COX), care joacă un rol-cheie în transformarea acidului arahidonic în prostaglandine pro-inflamatorii și este asociată cu inflamația [56]. Evaluarea activității antiinflamatorii a arătat că administrarea orală a extractului de *M. vulgare* determină o scădere semnificativă a inflamației comparativ cu controlul pozitiv standard (diclofenac) [57], iar evaluarea activităților antiinflamatorii împotriva inflamației induse de caragenen și prostaglandina E2 și a activității analgezice induse de *p*-benzoquinonă a arătat că extractele de *M. vulgare* au un efect similar cu indometacina și acidul acetilsalicilic [58].

Se știe că apigenina, dar și luteolina, compuși prezenți și în *M. vulgare*, au un potențial efect de reglare a reacțiilor inflamatorii prin acțiune asupra producției de citokine inflamatorii [59]. Efecte similare a demonstrat și luteolina, care a suprimat expresia TNF- α , IL-8, IL-6, GM-CSF și COX-2 printr-o scădere a nivelurilor intracelulare de Ca²⁺ și a arătat, de asemenea, o suprimare a ERK 1/2, JNK 1/2 și activarea NF- κ B [60]. În unele studii s-a raportat că și marubiina manifestă efecte de agent antiinflamator prin suprimarea căii de semnalizare NF- κ B [61].

Mai mult decât atât, diferite doze de *M. vulgare* au fost implicate în modularea proceselor inflamatorii, evitând infiltrarea neutrofilelor în sânge și în țesutul cardiac. Extractele de *M. vulgare* au prevenit fibroza cardiomiocitelor, indicând efectul protector al acestora asupra arhitecturii țesutului cardiac. Tratamentul cu extract de *M. vulgare* a scăzut activitatea creatin kinazei serice-MB induse de izoproterenol la șobolani [62-64].

De asemenea, au fost demonstrate activități anticoagulante și antiagregante ale principalului compus – marubiina. Studiile efectuate pe modelele de șobolani au arătat că marubiina prelungește semnificativ timpul de tromboplastină parțială activată (APTT) cu formarea fibrinei și a dimerilor D, reducând substanțial nivelul TNF- α și secreția RANTES și suprimând mobilizarea calciului și sinteza TXB2 [65]. Evaluarea activității hemostatice prin metoda recalcifierii plasmatice a confirmat efectul anticoagulant dependent de doză al extractului apos de *M. vulgare* [66].

Totodată, review-ul surselor de specialitate a arătat că diferite molecule izolate din *M. vulgare* contribuie la protecția vaselor sangvine, peste jumătate din compușii izolați având un mecanism de acțiune care implică endoteliul. Totuși, majoritatea acestor metaboliți bioactivi provoacă vasodilatație, fie prin activarea căii oxidului nitric / cGMP, fie prin blocarea canalelor de calciu. Mai mult decât atât, s-a constatat că acești compuși au indus vasodilatația prin mecanisme diferite [67].

Origanum vulgare L. S-a demonstrat că uleiul esențial extras din *O. vulgare* a atenuat expresia IL-1 β , IL-6 și TNF- α în celulele RAW264, ca rezultat al inhibării NADPH oxidazei, sugerând faptul că acesta protejează împotriva răspunsului inflamator celular indus de LPS prin calea NADPH oxidază / ROS [68,69], în timp ce carvacrolul a inhibat producția de NO și PGE2 indusă de IL-1 β , precum și expresia iNOS, COX-2 și MMPs în condrocitele umane prin suprimarea activării căii de semnalizare NF- κ B [70].

Plantago major L. Baicaleina și aucubina, două componente majore biologice active ale *P. major*, s-au dovedit a avea proprietăți antioxidante și antiinflamatoare [71-73]. Proprietăți antiinflamatoare a demonstrat și flavonoidul hispidulina ca inhibitor al 5-lipoxigenazei [72]. Extractele din *P. major* au inhibat ciclooxigenazele și lipoxigenazele, enzime implicate în căile acizilor arahidonici [74]. Acidul ursolic din *P. major* a demonstrat efect inhibitor selectiv al biosintezei prostaglandinelor catalizate de COX-2 [75,76]. Extrasele metanolice din semințele de *P. major*, dar și din alte organe, ce conțineau acidul ursolic, acidul oleanolic și aucubina, au inhibat producția de TNF- α , IL-1 β , IL-6 și IFN- γ . [77]. *In vitro*, extractele de *P. major* au demonstrat activitate imunomodulatoare [78], proprietățile imunomodulatorii ale remediilor din pătlagină datorându-se conținutului sporit de polizaharide.

Primula veris L. Hiperozidele din *P. veris* au indicat activități antiinflamatoare și antioxidante [62], rutozida fiind cunoscută pentru potențialul său antioxidant puternic, precum și pentru activitățile antimicrobiene și antiinflamatoare [79,80]. *In vitro*, preparatele de *P. veris* au redus IFN- γ și au inhibat sinteza prostaglandinei și a leucotrienei [81].

Sambucus nigra L. este indicat pentru febră și inflamație a tractului respirator [82,83]. Florile, fructele, dar și frunzele acestei plante conțin mai multe componente active: flavonoide, lectine, antociani etc. Activitatea imunomodulatoare este atribuită prezenței polizaharidelor, a compușilor polifenolici și a flavonoidelor,

sugerându-se faptul că, datorită mai multor proprietăți terapeutice, printre care și antivirale, această plantă poate fi utilizată împotriva SARS-CoV-2 [84]. Astfel, *in vitro*, constituenții activi ai *S. nigra* inhibă biosinteza citokinelor inflamatorii IL-1a, IL-1b și a FNT- α în celulele mononucleare periferice umane [85].

Preparatul pe bază de plante Sinupret®, în compoziția căruia intră și socul, este frecvent utilizat ca medicament pentru tratarea sinusitei. S-a demonstrat că Sinupretul a redus semnificativ volumul exsudatului și numărul de leucocite în exsudatul pleural după injecția cu caragenină. Acesta a redus semnificativ nivelurile de PGE2 din exudate și a redus cantitățile de COX-2 din plămâni, confirmând raționamentul utilizării terapeutice a acestuia în sinusite și în alte infecții nazale virale / microbiene care sunt asociate cu inflamația [86].

***Silybum marianum* L.** Silibinina, componenta majoră din *S. marianum*, a demonstrat o activitate antiinflamatoare prin inhibarea NF- κ B, precum și a citokinelor inflamatorii [87]. Extractul standardizat de *Silybum marianum* (silimarina) inhibă activitatea ciclooxygenazei și, respectiv, inhibă calea COX, scăzând nivelul de agregare a trombocitelor, atât tromboxanul A₂, cât și formarea malondialdehidelor în sânge. *In silico*, s-a arătat că silicristina și silibinina au conformații care interacționează cu site-ul COX activ ca inhibitori competitivi, blocând posibilitatea legării substratului [88]. Silibinina a prezentat o capacitate terapeutică de a proteja țesuturile deteriorate prin reglarea reactivității celulelor cu rol major în programele reparatorii (de exemplu, cele în care sunt implicate macrofagii, celulele T și astrocitele). La șobolani, pretratarea cu silibinina inhibă semnificativ producerea de celule inflamatorii (macrofage, celule T și neutrofile), precum și producerea de citokine proinflamatorii (IL-1 β , TNF α), protejând astfel împotriva leziunilor pulmonare. În studii model pe șobolani, pentru tratamentul cancerului pulmonar, care imită parțial faza târzie, cu inflamație și fibroză pulmonară în stadiul final, legată de ARDS în Covid-19 sever, s-a constatat că silibinina reduce infiltrarea celulelor inflamatorii în căile respiratorii, atenuează inflamația și fibroza și crește rata de supraviețuire a șobolanilor. Eficacitatea silibininei în tumorile pulmonare implică inhibarea producției și secreției de citokine din macrofagele asociate tumorii într-un mod legat de STAT3. Deoarece silibinina exercită efect inhibitor direct asupra STAT3 – un regulator principal al punctului de control al semnalării citokinelor inflamatorii și al răspunsului imun – s-ar putea aștepta ca silibinina să integreze mecanismele de acțiune a anticorpilor monoclonali direcționați către IL-6 și a inhibitorilor pan-JAK1 / 2 pentru a limita furtuna de citokine și limfopenie cu celule T în cadrul clinic al Covid-19 sever [89].

***Taraxacum officinale* L.** Activitățile antiinflamatorii ale extractelor de *T. officinale*, dar și ale componentelor sale, au fost raportate atât *in vitro*, cât și *in vivo*. Investigarea proceselor inflamatorii acute și cronice la animale [90,91] a demonstrat că *T. officinale* inhibă producerea factorului de necroză tumorală alfa, indus de lipopolizaharide în astrocitele de șobolan prin inhibarea producției de IL-1 [92]. S-a constatat că taraxasterolul are activitate antiinflamatoare *in vitro*. Acesta reglează producția de citokine proinflamatorii, exercitând efect mediator prin suprimarea căilor de semnalizare NF- κ B și MAPK [91,93]. Astfel, extractul metanolic de *T. officinale* reduce expresia moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) și a citokinelor proinflamatorii în celulele endoteliale și scade adeziunea celulelor mononucleare prin suprimarea semnalizării factorului nuclear-kappa B (NF- κ B) [90]. Zhang și colab. (2012) au arătat că taraxasterolul manifestă activitate antiinflamatoare *in vitro* prin reglarea producției de citokine proinflamatorii și are efect mediator prin suprimarea căilor de semnalizare NF- κ B și MAPK [93].

Luteolina și luteolin-7-O-glucozidul, două componente active ale extractelor din florile *T. officinale*, au suprimat semnificativ producția enzimei oxid nitric sintaza inductibilă (iNOS) și a ciclooxygenazei-2 (COX-2) în celulele RAW264.7 ale macrofagelor de șobolani activate de LPS [94], protejând împotriva leziunilor pulmonare acute induse de LPS [95,96]. Autorii menționează că luteolina a inhibat mai puternic producția de oxid nitric (NO) și prostaglandină E₂, precum și expresia iNOS și COX-2 comparativ cu derivatul acesteia – luteolin-7-O-glucozida. Mecanismele moleculare ce stau la baza acestor efecte au fost investigate pentru a determina dacă răspunsul inflamator a fost legat de factorii de transcripție, factorul nuclear (NF- κ B) și proteina activatoare (AP)-1, sau moleculele de semnalizare: protein kinazele activate de mitogen (MAPKs) și fosfoinozid 3-kinaza (PI3K). S-a stabilit că luteolina a diminuat activarea ambilor factori de transcripție, NF- κ B și AP-1, în timp ce luteolin-7-O-glucozida a împiedicat doar activarea NF- κ B. Cu toate acestea, ambii flavonoizi au inhibat fosforilarea Akt într-o manieră dependentă de doză. Ca rezultat, luteolina atenuează mai puternic inflamația indusă de LPS decât luteolina-7-O-glucozida, care ar putea fi atribuită căii NF- κ B / AP-1 / PI3K-Akt activate diferențial în celulele RAW 264.7 [97,98].

Thymus vulgaris L. are capacități antiinflamatoare, imunomodulatoare și antioxidante, aceste efecte fiind atribuite timolului ce se conține în uleiul volatil de cimbru [99]. Se presupune că efectul antiinflamator poate fi datorat apigeninei [100]. Datele *in vitro* au demonstrat că *T. vulgaris* inhibă expresia COX-2, transcripția NF-κB și expresia ulterioară a genei citokinei. Prin inhibarea, *in vivo*, a TNF-α, a influxului de celule induse de lipopolizaharide inflamatorii, IL-6, a concentrației de proteine în lichidul de lavaj bronhoalveolar și a activării NF-κB în plămâni, timolul ar putea fi un agent terapeutic promițător pentru leziunile pulmonare acute [101]. S-a raportat că extractul de *Tymus vulgaris*, dar și de *Althea officinalis*, fortifică sistemul imun înăscut [102]. În afară de aceasta, din efectul terpenoizilor asociat cu capacitățile anestezice ale *T. vulgaris* datorate prezenței timolului care inhibă sintetizarea vitaminei K, fiind implicat în inhibarea agregării plachetare, rezultă o activitate anticoagulantă potențială [103].

Tussilago farfara L. Efectul antiinflamator al *Tussilago farfara* L. a fost demonstrat de Liu Yang (2020) [104]. Se presupune că, în bolile pulmonare inflamatorii, efectele terapeutice ale acestei plante se datorează tusilagonei (TSL) – un sesquiterpenoid izolat din florile de *T. farfara* [105]. S-a demonstrat că tusilagona exercită activități antiinflamatorii la macrofagele murine prin inducerea expresiei hemoxigenazei-1 (HO-1) [106]. De asemenea, TSL a inhibat producția de oxid nitric (NO), a factorului de necroză tumorală (TNF)-α și a prostaglandinei E2 (PGE2), precum și iNOS și COX-2 în celule RAW264.7 stimulate de lipopolizaharide (LPS) [107], atenuând producția de mediatori inflamatori prin cascadele de semnalizare NF-κB și/sau MAPK și P38 MAPK [108,109].

Astfel, s-a sugerat că tusilagona joacă un rol esențial în activitatea antiinflamatoare datorită efectului său antioxidant, care este asociat cu scăderea oxidului azotic (NO), a factorului de necroză tumorală (TNF)-α și a prostaglandinei E2 (PGE2) produse în diferite celule, cum ar fi macrofagele murine, celulele dendritice și celulele microgliale stimulate de LPS [106,110].

Concluzii

Utilizarea plantelor din perspectiva validării cunoștințelor științifice actuale despre efectele plantelor medicinale, preluând unele date din medicina tradițională, confirmate de observația clinică a medicilor specialiști și de raționamentul medical, completează eficacitatea tratamentelor în anumite patologii respiratorii. În acest context, documentarea utilizării plantelor medicinale tradiționale poate furniza informații valoroase despre speciile disponibile la nivel local, care pot acționa ca surse potențiale de noi medicamente sau produse naturale.

Studiul bibliografic efectuat ne-a permis să evidențiem mecanismele de acțiune a principiilor biologice active pentru plantele care au prezentat efecte antiinflamatoare. Toate plantele incluse în prezentul studiu au demonstrat că sunt implicate în răspunsul imun, organismul reacționând prin reacții diferite la prezența principiilor active din plantele examinate.

Astfel, numeroase cercetări au raportat activitate imunosupresivă a unor specii de plante: *Inula helenium* L., *Marrubium vulgare* L., *Origanum vulgare* L., *Primula veris* L., *Silybum marianum* L., *Taraxacum officinale* L., *Tussilago farfara* L.

Hedera helix L., *Hippophae rhamnoides* L., *Malva sylvestris* L., *Plantago major* L., *Sambucus nigra* L., *Thymus vulgaris* L. au prezentat activitate imunomodulatoare, iar *Althaea officinalis* L. – activitate imunostimulatoare.

De rând cu activitatea antiinflamatoare, unele plante, cum ar fi *Marrubium vulgare* L. și *Thymus vulgaris* L., au prezentat o activitate anticoagulantă potențială. Cunoașterea acestor efecte este extrem de importantă, deoarece evoluția infecției cu coronavirus se complică semnificativ ca rezultat al inflamației și al formării crescute a trombilor de sânge, din cauza deteriorării endoteliului vascular.

Referințe:

1. 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, 31:101890.
2. CHEN Z., NAKAMURA T. Statistical evidence for the usefulness of Chinese medicine in the treatment of SARS. In: *Phytother. Res.*, 2004, vol.18(7), p.592-594. 10.1002 / ptr.1485 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. 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, 11: 581840.

4. BENARBA, B., PANDIELLA, A. Medicinal Plants as Sources of Active Molecules Against COVID-19. In: *Front. Pharmacol.*, 2020, vol.11, p.1189.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427466/>
5. 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.
6. 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.
7. GUAN, W.-J., NI, Z.-Y., HU, Y., LIANG, W.-H., OU, C.-Q., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. In: *Engl. J. Med.*, 2020, Apr.30; 382(18):1708-1720.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. MEHRIAN-SHAI, R. A rational approach to COVID-19. In: *Hum. Genomics*, 2020; 14: 47.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753102/>
12. NILE, S.H., NILE, A., QIU, J., LI, L., JIA, X., KAI, G., et al. COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. In: *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, vol.53, 66. DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
13. QIN, C., ZHOU, L., HU, Z., ZHANG, S., YANG, S. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. In: *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol.71, 762. DOI:10.1093/cid/ciaa248
14. 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.*, 1-5.
15. 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), p.395.
16. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL PROVIZORIU. Chișinău, 2020, p.49.
17. 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.
18. 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.
19. DIAO, B., CHENHUI WANG, C., TAN, Y., CHEN, X. et al Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: *Front. Immunol.*, 01 May 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
20. SHANG, W. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. In: *NPJ Vaccines*, 2020; 5:18.
21. WINK, M. Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. In: *Medicines* (Basel), 2015, Sep. 2(3): 251-286.
22. 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.
23. CATANZARO, M., FAGIANI, F., RACCHI, M., CORSINI, E., GOVONI, S., LANNI, C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. In: *Sig. Transduct. Target Ther.*, 2020, vol.5, p.84. DOI:10.1038/s41392-020-0191-1
24. 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. In: *MedRxiv*, 2020.
25. 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>
26. 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.
27. HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
28. WU, C., LIU, Y., YANG, Y., ZHANG P., ZHONG, W., WANG, Y., WANG, Q., XU, Y., LI, M., LI, X., ZHENG, M., CHEN, L., LI, H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. In: *Acta Pharm. Sin.*, B., 2020, vol.10, p.766-788.

29. JANZ, D.R., WARE, L.B. Biomarkers of ALI/ARDS: pathogenesis, discovery, and relevance to clinical trials. In: *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013; 34(4):537-548.
30. YAO, W., LI, H., LUO, G., LI, X., CHEN, C., YUAN, D., CHI, X., XIA, Z., HEI, Z. SERPINB1 ameliorates acute lung injury in liver transplantation through ERK1/2-mediated STAT3-dependent HO-1 induction. In: *Free Radic. Biol. Med.*, 2017;108:542-553. Preluat din: *Pharmacol Res.*, 2020, Sep.29: 105224.
31. HE, Y-Q., ZHOU, C-C., YU, L-Y., WANG, L., DENG, J-L., TAO, Y-L., ZHANG, F., CHEN, W-S. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms. In: *Pharmacol Res.*, 2020: 105224.
32. WANG, J., KAPLAN, N., WYSOCKI, J., YANG, W., LU, K., PENG, H., BATLLE, D., LAVKER, R.M. The ACE2-deficient mouse: A model for a cytokine storm-driven inflammation. In: *The FASEB Journal*, 2020, <https://doi.org/10.1096/fj.202001020R>
33. LI, W., MOORE, M.J., VASILIEVA, N., SUI, J., WONG, S.K., BERNE, M.A., SOMASUNDARAN, M., SULLIVAN, J.L., LUZURIAGA, K., GREENOUGH, T.C., CHOE, H., FARZAN, M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. In: *Nature*, 2003; 426:450-454. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. 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.
35. 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.
36. POUR, P.M., FAKHRI, S., ASGARY, S., FARZAEI, M.H., ECHEVERRÍA, J. The Signaling Pathways, and Therapeutic Targets of Antiviral Agents: Focusing on the Antiviral Approaches and Clinical Perspectives of Anthocyanins in the Management of Viral Diseases. In: *Front. Pharmacol.*, 2019| <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01207> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01207/full>
37. 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.
38. BAEK, S.C., LEE, D., JO, M.S., LEE, K.H., LEE, Y.H., KANG, K.S., YAMABE, N., KIM, K.H. Inhibitory Effect of 1,5-Dimethyl Citrate from Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in RAW 264.7 Mouse Macrophages. In: *Foods*, 2020, vol.9(3), p.269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143571/>
39. TELEUȚĂ, A., COLȚUN, M., MMIHĂILESCU, C., CIOCĂRLAN, N. Plante medicinale. Chișinău: Litera Internațional, 2008. 336 p.
40. BÂRSAN, A., CRIVOI, A., BACALOV, I.U., FRUNZĂ, M., STRATULAT, S., SALI, V., BÎRSAN, D. Activitatea antivirală a unor plante ierboase din flora spontană a Republicii Moldova, utilizate în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii, în contextul Covid-19. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria Științe Reale și ale Naturii*, 2021, vol.141, nr.1, p.11-29.
41. 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.
42. BONE, K. Marshmallow soothes cough. In: *Br. J. Phytother.*, 1993; 3:93.
43. BONATERRA, G.A., BRONISCHEWSKI, K., HUNOLD, P., SCHWARZBACH, H., HEINRICH, E.U. et al. Anti-inflammatory and Anti-oxidative Effects of Phytohusil[®] and Root Extract of *Althaea officinalis* L. on Macrophages *in vitro*. In: *Front. Pharmacol.*, 2020, vol.11, p.290. DOI: 10.3389/fphar.2020.00290. eCollection 2020.
44. DOUGLAS, F.S.M, RODRIGUES, L., FERREIRA, P., et al. Discovery of clinically approved drugs capable of inhibiting SARS-CoV-2 in vitro infection using a phenotypic screening strategy and network-analysis to predict their potential to treat covid-19 // <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.09.196337v1.full.pdf>
45. HONG, E.H., SONG, J.H., SHIM, A., LEE, B.R., KWON, B.E., SONG, H.H., SEO, S.U., et al. Co-administration of *Hedera helix* L. extract enabled mice to overcome insufficient protection against influenza A/PR/8 virus infection under suboptimal treatment with oseltamivir. In: *PloS ONE*, 2015, 10(6), e0131089. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131089>
46. 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.
47. JIANG, F., GUAN, H., LIU, D., WU, X., MINGCHENG, F., HAN, J. Flavonoids from sea buckthorn inhibit the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages through the MAPK and NF-kappa B pathways, Ji. In: *Food Funct.*, 2017, vol.8(3), p.1313-1322.
48. LEE, S-G., KANG, H. Anti-neuroinflammatory Effects of Ethanol Extract of *Inula helenium* L (Compositae). In: *Tropical Journal of Pharmaceutical Research March*, 2016, vol.15(3), p.521-526.

49. GIERLIKOWSKA, B., GIERLIKOWSKI, W., BEKIER, K., SKALICKA-WOŹNIAK, K., CZERWIŃSKA, M.E., KISS, A.K. *Inula helenium* and *Grindelia squarrosa* as a source of compounds with anti-inflammatory activity in human neutrophils and cultured human respiratory epithelium. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2020, Mar 1; 249:112311.
50. CHUN, J., CHOI, R.J., KHAN, S., LEE, D-S., KIM, Y-C., NAM, Y-J., LEE, D-U., KIM, Y.S. Alantolactone suppresses inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by down-regulating NF- κ B, MAPK and AP-1 via the MyD88 signaling pathway in LPS-activated RAW 264.7 cells. In: *International Immunopharmacology*, 2012, vol.14(4), p.375-383.
51. PRUDENTE, A.S., LODDI, A.M.V., DUARTE, M.R., SANTOS, A.R.S., POCHAPSKI, M. T., PIZZOLATTI, M.G., et al. Pre-clinical anti-inflammatory aspects of a cuisine and medicinal millennial herb: *Malva sylvestris* L. In: *Food Cheml. Toxicol.*, 2013, vol.58, p.324-331.
52. SEDDIGHFAR, M., MIRGHAZANFARI, S.M. Analgesic and anti-inflammatory properties of hydroalcoholic extracts of *Malva sylvestris*, *Carum carvi* or *Medicago sativa*, and their combination in a rat model. In: *J. Integr. Med.*, 2020, vol.18, p.181-188. 10.1016/j.joim.2020.02.003
53. EL GHAOU, W.B., GHANEM, E.B., CHEDID, L.A., ABDELNOOR, A.M. The effects of *Alcea rosea* L., *Malva sylvestris* L. and *Salvia libanotica* L. water extracts on the production of anti-egg albumin antibodies, interleukin-4, gamma interferon and interleukin-12 in BALB/c mice. In: *Phytother. Res.*, 2008, vol.22(12), p.1599-1604.
54. BENSO, B., ROSALEN, P.L., ALENCAR, S.M., MURATA, R.M. *Malva sylvestris* Inhibits Inflammatory Response in Oral Human Cells. An *In Vitro* Infection Model, 2015. In: *PLoS ONE*, 10(10): e0140331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140331>
55. 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.
56. SAHPAZ, S., GARBACKI, N., TITS, M., BAILLEUL, F. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium vulgare*. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2002, vol.79, p.389-392. DOI: 10.1016/S0378-8741(01)00415-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
57. GHEDADBA, N., HAMBABA, L., et al. Assessment of hemostatic activity of the aqueous extract of leaves of *Marrubium Vulgare* L. In: *A mediterranean lamiacea* (Algeria), 2016. https://www.researchgate.net/publication/301696279_Assessment_of_hemostatic_activity_of_the_aqueous_extract_of_leaves_of_Marrubium_Vulgare_L_A_mediterranean_lamiacea_algeria
58. KANYONGA, M.P., FAOUZI, M.A., MADDAH, B., MPONA, M., ESSASSI, E.M., CHERRAH, Y. Assessment of methanolic extract of *Marrubium vulgare* for antiinflammatory, analgesic and anti-microbiologic activities. In: *J. Chem. Pharm. Rez.*, 2011, vol.3, p.199-204.
59. KANG, O-H., CHOI, J-G., LEE, J-H., KWON, D-Y. Luteolin Isolated from the Flowers of *Lonicera japonica* Suppresses Inflammatory Mediator Release by Blocking NF- κ B and MAPKs Activation Pathways in HMC-1 Cells. In: *Molecule*, 2010; 15 (1): 385-98.
60. LIANG, Y.C., HUANG, Y.T., TSAI, S.H., LIN-SHIAU, S.Y., CHEN, C.F., LIN, J.K. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. In: *Carcinogenesis*, 1999, vol.20(10), p.1945-1952.
61. EL-BARDAI, S., MOREL, N., WIBO, M., FABRE, N., LLABRES, G., LYOUSSE, B., QUETIN, L. The vasorelaxant activity of marrubenol and marrubiin from *Marrubium vulgare*. In: *Plant. Med.*, 2003, vol.69(1), p.75-77. 10.1055/s-2003-37042.
62. PATEL, V., UPAGANLAWAR, A., ZALAWADIA, R., BALARAMAN, R. Cardioprotective effect of melatonin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats: A biochemical, electrocardiographic and histoarchitectural evaluation. In: *Eur. J. Pharmacol.*, 2010, vol.644(1-3), p.160-168.
63. MNONOI, N., LEVENDAL, R.A., DAVIES-COLEMAN, M.T., FROST, C.L. The cardioprotective effects of marrubiin, a diterpenoid found in *Leonotis leonurus* extracts. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2011, vol.138, p.67-75.
64. YOUSEFI, K., FATHIAZAD, F., SORAYA, H., RAMESHRAD, M., MALEKI-DIZAJI, N., GARJANI, A. *Marrubium vulgare* L. methanolic extract inhibits inflammatory response and prevents cardiomyocyte fibrosis in isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. In: *Bioimpacts*, 2014, no.4(1), p.21-27.
65. LAONIGRO, G., LANZETTA, R., PARRILLI, M., ADINOLFI, M., MANGONI, L. The configuration of the diterpene spiro ethers from *Marrubium vulgare* and from *Leonotis leonurus*. In: *Gazz. Chim. Ital.*, 1979, no.109, p.145-150.
66. 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.
67. LUNA-VÁZQUEZ, F.J., IBARRA-ALVARADO, C., ROJAS-MOLINA, A., ROJAS-MOLINA, I., ZAVALA-SÁNCHEZ, M.A. Vasodilator Compounds Derived from Plants and Their Mechanisms of Action. In: *Molecules*, 2013, no.18(5), p.5814-5857.

68. CHENG, C., ZOU, Z., PENG, J. Oregano Essential Oil Attenuates RAW264.7 Cells from Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response through Regulating NADPH Oxidase Activation-Driven Oxidative Stress. In: *Molecules*, 2018, vol.23(8), p.1857.
69. 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.
70. XIAO, Y., LI, B., JUN LIU, J., MA, X. Carvacrol improves the inflammatory response in human chondrocytes stimulated by interleukin 1 β . In: *Mol. Med. Rep.*, 2018, vol.17(3), p.3987-3992.
71. 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.
72. REINA, E., AL-SHIBANI, N., ALLAM, E., GREGSON, K.S., KOWOLIK, M., WINDSOR, L.J. The effects of *Plantago major* on the activation of the Neutrophil Respiratory Burst. In: *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2013, vol.3(4), p.268-272.
73. 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.
74. STENHOLM, A., GÖRANSSON, U., BOHLIN, L. Bioassay-guided Supercritical Fluid Extraction of Cyclooxygenase-2 Inhibiting Substances in *Plantago major* L. In: *Phytochem. Anal.*, 2013, vol.24(2), p.176-183.
75. RINGBOM, T., SEGURA, L., NOREEN, Y., PERERA, P., BOHLIN, L. Ursolic Acid from *Plantago major*, a Selective Inhibitor of Cyclooxygenase-2 Catalyzed Prostaglandin Biosynthesis. In: *Journal of Natural Products*, 1998, vol.61(10), p.1212-1215.
76. HUSS, U., RINGBOM, T., PERERA, P., BOHLIN, L., VASÄNGE, M. Screening of ubiquitous plant constituents for COX-2 inhibition with a scintillation proximity based assay. In: *J. Nat. Prod.*, 2002; 65(11):1517-1521.
77. KARTINI, K., PIYAVIRIYAKUL, S., THONGPRADITCHOTE, S., SIRIPONG, P. Effects of *Plantago major* Extracts and Its Chemical Compounds on Proliferation of Cancer Cells and Cytokines Production of Lipopolysaccharide-activated THP-1 Macrophages. In: *Pharmacognosy Magazine*, 2017, vol.13(51), p.393-399.
78. CHIANG, L.C., NG, L.T., CHIANG, W., CHANG, M.Y., LIN, C.C. Immunomodulatory activities of flavonoids, monoterpenoids, triterpenoids, iridoid glycosides and phenolic compounds of *Plantago* species. In: *Planta medica*, 2003, vol.69(07), p.600-604.
79. KIM, S.-J., UM, J.-Y., HONG, S.-H., LEE, J.-Y. Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor- κ B activation in mouse peritoneal macrophages. In: *American Journal of Chinese Medicine*, 2011, vol.39(1), p.171-181.
80. MARCHYSHYN, S.M., SHOSTAK, L.H., DAKHYM, I.S., VOLOSHCHYK, N.I. Evaluation of anti-inflammatory action of *Primula veris* L. In: *The Pharma Innovation Journal*, 2017; 6(3): 241-243.
81. SEIFERT, S., KOPEINIG, B., BAUER, R., PAHL, A., HAUNSCHILD, J. *In vitro* anti-inflammatory and antimicrobial activity of cowslip flowers (*Primula veris* L.). In: *Planta Med.*, 2012, vol.78(11). PD101. 10.1055/s-0032-1320459 [CrossRef] [Google Scholar]
82. European Union herbal monograph on *Sambucus nigra* L., flos, in EMA/HMPC/611512/2016 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). London: European Medicines Agency, 2018.
83. HAWKINS, J., BAKER, C., CHERRY, L., DUNNE, E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. In: *Comp. Ther. Med.*, 2019, vol.42, p.361-365. 10.1016/j.ctim.2018.12.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. SIDDIQUI, A.J., DANCIU, C., ASHRAF, S.A. et al. Plants-Derived Biomolecules as Potent Antiviral Phytomedicines: New Insights on Ethnobotanical Evidences against Coronaviruses. In: *Plants* (Basel), 2020, vol.9(9), p.1244.
85. TORABIAN, G., VALTCHEV, P., ADIL, Q., DEGHANI, F. Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). In: *Journal of Functional Foods*, 2019, vol.54, p.353-360.
86. ROSSI, A., DEHM, F., KIESSELBACH, C., HAUNSCHILD, J., SAUTEBIN, L., WERZ, O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness *in vivo*. In: *Fitoterapia*, 2012, vol.83(4), p.715-720.
87. GIORGI, V.S., PERACOLI, M.T., PERACOLI, J.C., WITKIN, S.S., BANNWART-CASTRO, C.F. Silibinin modulates the NF- κ B pathway and pro-inflammatory cytokine production by mononuclear cells from preeclamptic women. In: *J. Reprod. Immunol.*, 2012, vol.95(1-2), p.67-72.
88. BIJAK, M., SALUK-BIJAK, J. Flavonolignans inhibit the arachidonic acid pathway in blood platelets. In: *BMC Complement. Altern. Med.*, 2017; 17: 396.
89. BOSCH-BARRERA, J., MARTIN-CASTILLO, B., BUXÓ, M., BRUNET, J., ENCINAR, J.A., MENENDEZ, J.A. Silibinin and SARS-CoV-2: Dual Targeting of Host Cytokine Storm and Virus Replication Machinery for Clinical Management of COVID-19 Patients. In: *J. Clin. Med.*, 2020, vol.9, p.1770.
90. JEON, D., KIM, S.J., KIM, H.S. Anti-inflammatory evaluation of the methanolic extract of *Taraxacum officinale* in LPS-stimulated human umbilical vein endothelial cells. In: *BMC Complement. Altern. Med.*, 2017, vol.17(1), p.508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707789/>

91. WANG, Y., LI, G.H., LIU, X.Y., XU, L., WANG, S.S., ZHANG, X.M. *IN VIVO* anti-inflammatory effects of taraxasterol against animal models. In: *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, 2016, Nov 23;14(1):43-51.
92. KIM, H.M., SHIN, H.Y., LIM, K.H., RYU, S.T., SHIN, T.Y., CHAE, H.J., KIM, H.R., LYU, Y.S., AN, N.H., LIM, K.S. *Taraxacum officinale* inhibits tumor necrosis factor-alpha production from rat astrocytes. In: *Immunopharmacol Immunotoxicol.*, 2000, vol.22(3), p.519-530.
93. ZHANG, X., XIONG, H., LIU, L. Effects of taraxasterol on inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2012, vol.141(1), p.206-11.
94. HU, C., KITTS, D.D. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside from dandelion flower suppress iNOS and COX-2 in RAW264.7 cells. In: *Mol. Cell. Biochem.*, 2004; 265:107-113. [PubMed] [Google Scholar]
95. LIU, L., XIONG, H., PING, J., JU, Y., ZHANG, X. *Taraxacum officinale* protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2010; 130(2): 392-397. DOI: 10.1016 / j.jep.2010.05.029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. SAN, Z., FU, Y., LI, W., ZHOU, E., LI, Y., SONG, X., WANG, T., TIAN, Y., WEI, Z., YAO, M., CAO, Y., ZHANG, N. Protective effect of taraxasterol on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. In: *Int. Immunopharmacol.*, 2014; 19:342-350.
97. PARK, C.M., PARK, J.Y., NOH, K.H., SHIN, J.H., SONG, Y.S. *Taraxacum officinale* Weber extracts inhibit LPS-induced oxidative stress and nitric oxide production via the NF- κ B modulation in RAW 264.7 cells. In: *J. Ethnopharmacol.*, 2011, vol.133(2), p.834-842.
98. PARK, C.M., SONG, Y.S. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside inhibit lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through modulation of NF- κ B/AP-1/PI3K-Akt signaling cascades in RAW 264.7 cells. In: *Nutr. Res. Pract.*, 2013, vol.7(6), p.423-429.
99. 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.
100. SALEHI, B., VENDITTI, A., SHARIFI-RAD, M., KRĘGIEL, D., SHARIFI-RAD, J., DURAZZO, A., LUCARINI, M., et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol.20(6), p.1305.
101. WAN, L., MENG, D., WANG, H. et al. Preventive and therapeutic effects of thymol in a lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice model. In: *Inflammation.*, 2017, vol.41(1).
102. HOSEINI, S.M., YOUSEFI, M. Beneficial effects of thyme (*Thymus vulgaris*) extract on oxytetracycline- induced stress response, immunosuppression, oxidative stress and enzymatic changes in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). In: *Aquac. Nutr.*, 2019; 25:298-309.
103. OKAZAKI, K., KAWAZOE, K., TAKAISHI, Y. Human platelet aggregation inhibitors from thyme (*Thymus vulgaris* L.) In: *Phytotherapy Research*, 2002, vol.16(4), p.398-399.
104. YANG, L., JIANG, H., WANG, S., HOU, A., et al. *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>.
105. CHOI B. S., KIM Y. J., YOON Y. P., LEE H. J., LEE C. J. Tussilagone suppressed the production and gene expression of MUC5AC mucin via regulating nuclear factor-kappa B signaling pathway in airway epithelial cells. In: *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 2018, vol.22(6), p.671-677.
106. HWANGBO, C., LEE, H.S., PARK, J., CHOE, J., LEE, J.H. The anti-inflammatory effect of tussilagone, from *Tussilago farfara*, is mediated by the induction of heme oxygenase-1 in murine macrophages. In: *Int. Immunopharmacol.*, 2009, vol.9(13-14), p.1578-1584.
107. WU, Q.Z., ZHAO, D.X., XIANG, J., ZHANG, M., ZHANG, C.F., XU, X.H. Antitussive, expectorant, and anti-inflammatory activities of four caffeoylquinic acids isolated from *Tussilago farfara*. In: *Pharm. Biol.*, 2016, vol.54(7), p.1117-1124.
108. HU, X., YIN, Z., CHEN, X., JIANG, G., YANG, D., CAO, Z., LI, S., LIU, Z., PENG, D., DOU, P. Tussilagone Inhibits Osteoclastogenesis and Periprosthetic Osteolysis by Suppressing the NF- κ B and P38 MAPK Signaling Pathways. In: *Front. Pharmacol.*, 2020; 11: 385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146087/>
109. LEE, H-J., CHO, H-S., JUN, S.Y., LEE, J-J. *Tussilago farfara* L. augments TRAIL-induced apoptosis through MKK7/JNK activation by inhibition of MKK7-TIPRL in human hepatocellular carcinoma cells. In: *Oncol. Rep.*, 2014, Sep; 32(3):1117-1123.
110. LIM, H.J., LEE, H.S., RYU, J-H. Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by tussilagone from *Farfarae flos* in BV-2 microglial cells. In: *Arch. Pharm. Res.*, 2008, vol.31(5), p.645-52.

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 științe biologice, 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 științe biologice, conferențiar universitar, Facultatea de Biologie și Ecologie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: frunzamar@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3668-956X

Veaceslav REVA, doctor habilitat, profesor universitar, Facultatea de Biologie și Ecologie, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: tfesina@mail.ru

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

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

E-mail: birsan_dragalina@yahoo.com

Prezentat la 08.07.2021