

УДК 615.322

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ (ЧАСТЬ 1)

© 2024 г. К. В. Сивак<sup>1</sup>, К. И. Стосман<sup>1\*</sup>, Е. Е. Лесиовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородиной  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Научно-клинический центр токсикологии имени С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства,  
Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: labtox6@rambler.ru

Поступила в редакцию 20.02.2024

После доработки 27.02.2024

Принята к публикации 11.03.2024

В первой части обзора обобщены данные о противовирусной активности 24 лекарственных растений из 18 семейств в отношении вируса простого герпеса I и II типа. Показано, что активные соединения этих лекарственных растений, обладающие разными механизмами действия, способны эффективно подавлять развитие герпесвирусной инфекции.

**Ключевые слова:** вирус простого герпеса I или II типа, противовирусная активность, биологически активные соединения

**DOI:** 10.31857/S0033994624020017, **EDN:** PZKPYM

### ВВЕДЕНИЕ

Герпетическая инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций на нашей планете. Согласно статистике, около 98% населения планеты контактировало с вирусом простого герпеса I или II типа и имеет антитела к нему [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) герпесвирусная инфекция занимает второе место среди вирусных заболеваний человека, уступая лишь гриппу. Легкость инфицирования, пожизненная персистенция вируса в организме, развитие вторичного иммунодефицита и ряда других серьезных осложнений, делают актуальной разработку методов эффективной профилактики и лечения заболеваний, вызванных этим вирусом.

Многочисленные представители семейства вирусов герпеса человека (HHV) являются возбудителями различных заболеваний. Многие HHV-инфекции ассоциируются с вирусом простого герпеса I (HSV-1) и II типа (HSV-2). Другими представителями вирусов герпеса являются HHV-3 (вирус Varicella-Zoster), HHV-4 (вирус Эпштейна—Барр), HHV-5 (цитомегаловирус), HHV-6,

HHV-7 и HHV-8. HSV-1 и HSV-2 — инкапсулированные дсДНК-вирусы семейства Herpesviridae.

Для лечения герпетической инфекции используют иммуномодуляторы, патогенетические и симптоматические средства, а также химиопрепараты, действующие непосредственно на вирусы [2]. Противовирусные лекарственные средства, применяемые в настоящее время против герпеса, имеют синтетическое (ацикловир, зовиракс, лавомакс, валтрекс, фамвир, иммунорикс) или растительное происхождение (гипорамин, панавир, алпизарин, госсипол, хелепин). «Золотым стандартом» противогерпетической химиотерапии является синтетический нуклеозид — ацикловир, ациклический аналог гуанозина. Механизм действия ацикловира основан на его специфичности в отношении вирусной тимидинкиназы, которая фосфорилирует ацикловир. ДНК-полимераза вируса ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксирибонуклеотрифосфата в концевые участки новых вирусных ДНК, что обрывает процесс репликации вируса на любой стадии, и новые генерации вирусов не образуются.

Противовирусная химиотерапия способствует клиническому улучшению у большинства пациентов. Однако химические аналоги нуклеозидов не влияют на риск, частоту или тяжесть рецидивов после прекращения лечения. Значительной проблемой является также прогрессивное увеличение количества ацикловир-устойчивых штаммов вирусов. Применяемые в современной клинической практике методы иммунотерапии не дают гарантированного клинико-лабораторного эффекта при профилактике и лечении герпесвирусных заболеваний; кроме того, они небезопасны. В связи с этим очевидна необходимость поиска безопасных высокоэффективных противовирусных средств, оказывающих иммуномодулирующее действие.

Особый интерес вызывают лекарственные растения, применяемые в терапии заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы. Фитотерапия при этом может быть как этиологической (направленной на снижение активности вируса), так и патогенетической (способствующей формированию иммунитета, ликвидации нежелательных последствий острого воспаления, сопутствующего инфекции). Выбор средств фитотерапии для лечения герпесвирусной инфекции разнообразен. Это, прежде всего, лекарственные растения, обладающие противовоспалительным, обезболивающим и антиоксидантным эффектами, а также эфирные масла и другие компоненты, обладающие антивирусным действием. Препараты растительного происхождения благодаря наличию различных биологически активных веществ мягко воздействуют на организм, восстанавливают нарушенные функции иммунного ответа и возможны к применению у пациентов всех возрастных групп. Главным их преимуществом является малая токсичность и возможность длительного применения без риска возникновения существенных побочных эффектов, использование в составе поддерживающей и курсовой терапии, а также для профилактики заболевания.

На нынешний день практическая медицина обладает достаточно внушительным арсеналом противовирусных средств, способных подавлять репродукцию вируса на любой стадии процесса. Однако, несмотря на определенные успехи, достигнутые в противовирусной химиотерапии, появление резистентности вируса к тем или иным противовирусным лекарственным средствам является серьезной проблемой. Изучение растительных препаратов, обладающих антивирусными свойствами, показало, что устойчивости вирусов

к данным препаратам, не наблюдается [3]. Большое разнообразие биологически активных соединений, находящихся в растениях, позволяет рассчитывать на возможность получения новых высокоактивных препаратов, обладающих сложным механизмом действия (противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим) и способных блокировать вирулентность вирусов.

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Растительные экстракты привлекают большое внимание при поиске альтернативных соединений с противогерпетической активностью. Препараты растительного происхождения по сравнению с химическими соединениями являются практически нетоксичными и обладают разными механизмами действия, позволяющими эффективно бороться с вирусной инфекцией [4—6].

Основой противовирусной терапии является воздействие на вирус или его составляющие компоненты на той или иной стадии репродукции (на стадиях: неспецифическая и специфическая адсорбция, проникновение вируса в клетку и освобождение внутреннего компонента вируса; экспрессия вирусного генома; сборка и выход вирусных частиц).

Неспецифическая стадия блокирования адсорбции вируса, в первую очередь, связана с электростатическими взаимодействиями между вирусом и клеткой, поэтому использование полисахаридов и некоторых пептидов, выделенных из растений и несущих большой отрицательный заряд, эффективно ингибирует адсорбцию вирусов. Не менее интересной группой химических соединений, подавляющих адсорбцию вирусов, являются три-терпеновые сапонины, которые в силу своих структурных особенностей, связываясь с холестерином мембраны, способны изменять пространственную структуру мембраны клетки [7]. Другой группой веществ, блокирующих репликацию вирусов, являются полифенольные соединения, не только изменяющие заряд поверхности клетки, но и препятствующие специфической сорбции вируса на рецепторы.

После проникновения вириона в клетку происходит целый комплекс превращений вируса, смысл которых заключается в удалении вирусных защитных оболочек, препятствующих экспрессии вирусного генома. Этот процесс сопровождается рядом характерных особенностей: исчезает инфекционность вируса, появляется чувствительность

к нуклеазам, возникает устойчивость к нейтрализующему действию антител. Основной группой растительных соединений, способных подавлять репродукцию вирусов на стадии освобождения внутреннего компонента вируса, являются аналоги силимарина, лютеолина и кверцетина [8—10].

Репродукция вирусов на этапе экспрессии вирусного генома и сборка вирионов успешно блокируется двумя основными группами растительных соединений: ингибиторами РНК полимераз и ингибиторами посттрансляционных модификаций белков. Механизм действия таких веществ связан с образованием ацил-ферментных производных и основан на блокировании одной из трех основных областей, критичных для активности аспарагиновой протеазы вируса: каталитическое ядро фермента, содержащее пару Asp-Thr/Ser-Gly триад, мобильная flap-область и домен димеризации на N- и C-концах протеазы [11—13].

Блокировать механизм выхода вируса из инфицированной клетки сложно. Одним из способов является использование ингибиторов ферментативной активности вируса, участвующей в почковании вируса. К соединениям с антинейраминидазным действием «имитирующим» структуру натуральных субстратов каталитического сайта нейраминидазы, «привлекает» вирус к большему взаимодействию с ними, относятся коричные и оксикоричные кислоты, галлаты и др. [14, 15].

Эти соединения ингибируют специфические процессы в вирусном цикле репликации [16], проникновение вируса в клетки-мишени [17], а также ингибируют экспрессию вирусных генов и белков, подавляют NF- $\kappa$ B активность [18], что может помочь предотвратить распространение вирусов.

В настоящее время идентифицированные соединения с противовирусной активностью растительного происхождения, как правило, принадлежат к терпенам (эфирные масла), полифенолам, в том числе флавоноидам, пептидам, полисахаридам. Также показано, наличие противовирусной активности против двух серотипов HSV для стероидов, сапонинов, дубильных веществ, алкалоидов, лигнанов, проантоцианидинов, хинонов и тиосульфидов.

Эфирные масла представляют собой смесь летучих веществ, которые могут содержать более 150 различных химических веществ (альдегиды, кетоны, спирты, фенолы, терпены, сесквитерпены, сложные эфиры, лактоны и простые эфиры). Они

способны ингибировать проникновение вируса в клетку и подавлять выработку гликопротеинов HSV-1 (gC) и HSV-2 (gG), что было установлено для производных спирокеталенолового эфира, выделенных из экстракта корневищ пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*) [19]. Клетки Vero после инкубации с HSV и эфирными маслами, полученными из растений семейств Яснотковые (Labiatae) и Вербеновые (Verbenaceae), в течение 48—72 часов резко снижали титр вирусов HSV-1 и HSV-2 [20].

Полифенолы являются естественными антиоксидантами. Это большая группа разнообразных в химическом отношении веществ различного спектра действия, широко распространенных в природе как в виде гликозидов, так и свободных агликонов. Антивирусная активность полифенолов, в целом, связана с прямой инактивацией вируса и/или ингибированием связывания вируса с клетками.

Госсипол (экстракт семян и корней хлопчатника лохматого) представляет собой природный полифенол, который имеет как прямое инактивирующее воздействие на вирусы, взаимодействуя с оболочечными белками вирусных частиц, так и опосредованное, через механизмы индукции интерферонов [21].

Куванон X, активное соединение производного полифенола стильбена, обнаруженное в этом растении, проявляет противовирусную активность против HSV на разных стадиях инфекционного процесса, предотвращая адсорбцию и проникновение, а также экспрессию ранних и поздних генов HSV-1, и репликацию ДНК HSV-1 [22].

Гипорамин, представляющий собой экстракт на основе полифенольного комплекса, полученный из листьев облепихи крушиновидной, блокирует синтез вирусной ДНК [4].

Полисахариды — общее название класса сложных высокомолекулярных углеводов, молекулы которых состоят из десятков, сотен или тысяч мономеров — моносахаридов. Механизмы связывания противовирусных агентов с вирионами и взаимодействия вируса с клеткой хозяина в присутствии полисахарида, вероятно, имеют отношение к его связыванию с гликопротеидами вирусной оболочки, которые затем препятствуют взаимодействию вируса с клеточной плазматической мембраной [23]. Блокирование прикрепления вируса к клетке хозяина препятствует продуктивному инфекционному циклу и внедрению вирусного генома

в клетку [14]. Показано, что содержащий гексозные гликозиды экстракт побегов паслена клубневидного, блокирует синтез вирусной ДНК [24].

Флавоноиды — это группа полифенольных соединений, в основе которых лежит дифенилпропановый скелет. В ряде работ показано, что флавоноиды, изолированные из сумаха сочного (*Rhus succedanea*) и из гарцинии многоцветковой (*Garcinia multiflora*), проявляют антивирусный эффект в отношении вирусов герпеса (HSV-1, HSV-2, вируса герпес-зостер) [25].

Противовирусное действие флавоноидов связано с разнообразием их химических структур. Функциональные группы (в основном фенольные кольца, гидроксильные группы и связанные с ними сахарные молекулы) и их расположение играют важную роль в индуцировании противовирусных эффектов. Механизм антивирусного действия флавоноидов изучен недостаточно. Однако известно, что флавоноиды и фенолпропаноиды (розмариновая кислота, низкомолекулярные гликозидобразующие компоненты хлорогеновой кислоты, кофейной кислоте и их производные) подавляют репликацию вирусов [26].

Хелепин, представляющий собой экстракт лепеды двуцветной (*Lespedeza bicolor*), содержащий сумму флавоноидов, проявляет вирулицидную активность при местном применении [6].

Можно также упомянуть и другие соединения, извлеченные из растений, обладающие противовирусным действием. Так, например, Самарангенин Б, выделенный из листьев морской лаванды (*Limonium sinense*), подавляет экспрессию гена HSV-1 $\alpha$  [27]. Исследование ингибирующего действия этанольных экстрактов морской лаванды *Limonium sinense* (Girard) Kuntze на репликацию HSV-1 показало, что основной его компонент самарангенин Б (Sam B), значительно подавляет размножение HSV-1 в клетках Vero без явной цитотоксичности [27]. Проведенные эксперименты позволили предположить, что этот противовирусный эффект не связан с блокированием адсорбции вируса. Sam B прерывает образование мультибелкового комплекса альфа-транс-индуктор/C1/Oct-1/GARAT. Механизмы противовирусного действия Sam B, по-видимому, опосредованы, по крайней мере, частично, ингибированием экспрессии альфа-генов HSV-1, включая экспрессию генов ICP0 и ICP4, блокированием бета-транскриптов, таких как мРНК ДНК-полимеразы, и остановкой синтеза ДНК HSV-1 и экспрессии структурных белков в клетках Vero.

Ятеин, выделенный из кипарисовика туполистного (*Chamaecyparis obtusa* (Siebold et Zucc.) Endl.), ингибирует репликацию HSV-1 на клетках HeLa без заметного цитотоксического эффекта, экспрессию альфа-генов HSV-1, включая экспрессию генов ICP0 и ICP4, а также остановку синтеза ДНК и экспрессию структурных белков [28, 29]. Ятеин препятствует образованию мультибелкового комплекса альфа-транс-индукционный фактор/C1/Oct-1/GARAT.

Птерокарнин — соединение, выделенное из птерокарнии стеноптеровидной (*Pterocarya stenoptera* Kunth.) препятствует адгезии и проникновению HSV-2 в клетки хозяина [30]. Ятеин, выделенный из кипарисовика туполистного (*Chamaecyparis obtusa*), ингибирует репликацию HSV-1 в клетках HeLa без заметного цитотоксического эффекта [29], а также предотвращает экспрессию гена HSV-1 $\alpha$ , наряду с экспрессией генов ICP0 и ICP4, останавливая репликацию ДНК HSV-1 и экспрессию структурных белков в клетках HeLa [30]. Глюкоэватромонозид и карденолид из наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata* Ehrh.), изменяют клеточный электрохимический градиент и препятствуют пролиферации HSV-1 и HSV-2 в клетках [31]. Водный экстракт из рододендрона ржавого (*Rhododendron ferrugineum* L.), экстракт из миротамнуса (*Myrothamnus flabellifolia* Welw.), обогащенные проантоцианидином, предотвращают развитие инфекции HSV-1 [32—34]. Водный экстракт, полученный из надземных частей рододендрона ржавого (*Rhododendron ferrugineum*), препятствует прикреплению и проникновению вируса HSV-1 (штамм 17 synb) в клетки хозяина при концентрациях более 1 мг/мл и 25 мг/мл [33]. Спиртовой экстракт из листьев эвкалипта кальмадульского (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.) предотвращает инфекцию HSV-1 и HSV-2 во время и после заражения культуры клеток Vero. Противовирусная активность против HSV-2 проявлялась путем ингибирования проникновения вирусов и последующих инфекционных процессов [37]. Ксантотоксин, бергаптен, императорин, феллоптерин, изоимператорин, императорин и феллоптерин, выделенные из дихлорметанового экстракта плодов дягиля (дудника) лекарственного (*Angelica archangelica* L.), были исследованы как противовирусные агенты против HSV-1. Императорин и феллоптерин оказались наиболее эффективными, минимизировали репликацию HSV-1 и снижали титр вируса [36].

Также известно, что некоторые алкалоиды растений (йохимбин, винкамин, скополамин, капсаицин, аллантаин, октопамин, синефрин, колхицин и тригонеллин) оказывают выраженное противовирусное действие на HSV-1. Было показано, что йохимбин, винкамин и атропин ингибируют и снижают цитопатогенный эффект (ЦПЭ), вызванный вирусом HSV-1 в культуре клеток MDBK с ингибирующей концентрацией 0.8 мкг/мл, а ингибирующая концентрация тригонеллина и капсаицина составляла 0.4 мкг/мл. Алкалоиды скополамин, аллантаин, октопамин, синефрин, колхицин и тригонеллин в концентрации 1.6 мкг/мл также проявили значительную ингибирующую активность в отношении HSV-1 и снижали ЦПЭ вируса [37].

В экспериментах на клетках роговицы глаза кролика было показано, что манзамин А в концентрации 1 мкМ эффективно ингибирует репликацию HSV-1. Ацикловир, как препарат сравнения, продемонстрировал аналогичную активность в более высокой концентрации 50 мкМ. Более того, манзамин А уменьшил выделение инфекционных вирусов в 1011 раз при подсчете бляшек, снижал транскрипцию гена ICP0, согласно данным полимеразной цепной реакции (ПЦР). Среднеэффективная HSV-1-вирусингибирующая концентрация ( $IC_{50}$ ) манзамина А составила 5.6 мкМ [38].

Раннее лечение на 0-й день инфекции алкалоидом тетрандрином предотвращало развитие герпетического кератита (HSK), вызываемого вирусом HSV-1, у 55% особей мышей линии BALB/c. Введение тетрандрина на 7-й день инфекции было гораздо менее эффективным — снижение признаков HSK-инфекции было выявлено только у 8.5% мышей. Дальнейший анализ показал, что тетрандин не оказывает прямого противовирусного действия, а уменьшение заболеваемости HSK обусловлено снижением воспалительных реакций [39].

В другом исследовании на зостериформной модели было показано, что внутрижелудочное введение мышам 6-О-бутаноил кастаноспермина задерживало развитие поражений, вызванных штаммом SC-16 вируса HSV-1. Кроме того, количество вируса, выделенного из мозга мышей, также уменьшилось. По сравнению с контрольной группой, которой не проводили лечение, вирусная нагрузка в тканях мозга животных, получивших профилактику за 2 дня до заражения, была меньше в 100 раз.  $IC_{50}$  6-О-бутаноил кастаноспермина против HSV-1 составляла  $15 \pm 4.8$  мкМ при введе-

нии до заражения и  $37 \pm 5.5$  мкМ — при введении после заражения [40].

Алкалоид гомохаррингтонин в концентрации от 500 до 1000 нМ также подавлял репликацию HSV-1, что было подтверждено в экспериментах на клетках Vero. В основе его механизма действия лежит снижение экспрессии ICP8, одноцепочечного ДНК-связывающего белка (SSB) HSV-1, который необходим для вирусной репликации. Гомохаррингтонин, синтетический аналог алкалоида, также снижал активность eIF4E-белка (eIF4E является кэп-связывающим белком, который присоединяется к мРНК в сочетании с белками геликаза eIF4A и белок-скаффолдинг eIF4G, облегчая рекрутирование рибосом и начало процесса трансляции белка) [41], что указывает на то, что алкалоид ингибирует HSV-1 путем снижения степени фосфорилирования эндогенного и экзогенного eIF4E [42].

Наиболее выраженным действием обладают протобербериновые алкалоиды, содержащиеся в ряде лекарственных растений (сем. Berberidoideae и т. д.). На клетках Vero показана противовирусная активность у алкалоида берберина, выделенного из корневища коптиса китайского (*Coptis chinensis* Franch.), в отношении вируса HSV-1 и HSV-2. Берберин тормозит синтез вирусного белка слияния HSV, который необходим для проникновения в клетки хозяина во время инфекции. Эти белки слияния gB и gE также известны как поздние генные продукты вируса.  $IC_{50}$  берберина в отношении HSV-1 и HSV-2 составили  $8.2 \pm 1.2 \times 10^{-2}$  и  $8.2 \pm 1.2 \times 10^{-2}$  мг/мл соответственно [43].

$\beta$ -карболиновые алкалоиды (гармин и соединение-4), выделенные из семян гармалы обыкновенной (*Peganum harmala* L.) семейства Zygophyllaceae, показали выраженную ингибирующую активность в отношении HSV-1 и HSV-2. Гармин и соединение-4 эффективно уменьшали бляшкообразующие единицы HSV-1 и HSV-2 с  $IC_{50}$ , равной  $4.06 \pm 0.68$  и  $2.12 \pm 0.14$  мкМ соответственно. Цитотоксическая концентрация ( $CC_{50}$ ) для гармина и соединения-4 составили  $87.15 \pm 0.79$  и  $74.17 \pm 0.62$  мкМ соответственно [44]. Экстракты, полученные из гармалы обыкновенной (*P. harmala*), показали противовирусную активность против HSV-2. В основе механизма действия лежит способность активных компонентов растения нарушать проникновение вируса в клетки [45]. На клетках Vero у метанольного экстракта семян *P. harmala* в отношении HSV-2 были определены

$IC_{50}$  и селективный индекс (SI), равные 161 и 13.2 мкг/мл соответственно [46]. Экстракт растения оказывал вирусоцидное действие как при проникновении вирусов, так и при высвобождении новообразованных вирионов, при этом защитного эффекта на клетки не наблюдалось.

Произрастающие на территории ЕС и РФ лекарственные растения, обладающие противовирусной активностью, представлены далее, а общие сведения о них суммированы в табл. 1.

Алоэ настоящее (*Aloe vera* (L.) Burm.f.) в своем составе имеет широкий спектр веществ, таких как эмодин и алоэмодин, которые проявляют противовирусную активность против двух серотипов HSV [47]. Экстракт *A. vera* ингибировал HSV-1 с  $IC_{50}$ , равной  $10\,000 \pm 55$  мкг/мл,  $CC_{50}$  —  $20\,000 \pm 94$  мкг/мл и SI — 2.0 [48]. Гель, активным компонентом которого является *A. vera*, в концентрации от 0.2 до 5% подавлял рост HSV-1 и не проявлял цитотоксичности [49]. Экстракт в концентрациях 2—5% оказывал выраженное влияние на уменьшение количества вирусных бляшек после заражения клеток вирусом. Противовирусная активность гелей, содержащих экстракт *A. vera*, и ацикловира были сопоставимы. Горячий глицериновый экстракт *A. vera* способен ингибировать HSV-2 со значениями  $IC_{50}$ ,  $CC_{50}$  и селективный индекс (SI), равными 428 мкг/мл, 3238 мкг/мл и 7.56 соответственно [50].

Ингибирующий эффект *A. vera* в отношении HSV-1 может быть обусловлен полисахаридами, фенолами, полифенолами, эмодином и антрахиноном [32, 49, 51]. Показано, что эмодин ингибирует репликацию оболочечных вирусов [50].

Водный и этаноловый экстракты *Ocimum basilicum* L. ингибируют оба серотипа HSV. Значения  $EC_{50}$  и SI водных экстрактов в отношении HSV-1 составляют 90.9 мг/мл и 16.2, а для HSV-2 — 51.4 мг/мл и 28.6 соответственно. Этаноловый экстракт проявил ингибирующую активность в отношении HSV-1.  $EC_{50}$  (среднеэффективная концентрация) и SI составили 108.3 мкг/мл и 6.3 [52].

На клетках Vero была продемонстрирована противовирусная активность базилика разных видов — дихлорметановых и метаноловых экстрактов туласи *Ocimum sanctum* L., *Ocimum basilicum* L. и *Ocimum americanum* L. [53] Терапевтический индекс (ТИ) дихлорметанового экстракта *O. americanum* при обработке клеток до заражения составил 1,865, а метанолового экстракта *O. sanctum* — 1.644. При

обработке клеток метанольными экстрактами *O. americanum*, *O. sanctum* и *O. basilicum* с ТИ 2.345, 2.473 и 1.563 соответственно, а дихлорметановыми экстрактами *O. americanum* и *O. basilicum* — 2.623 и 1.835 соответственно, наблюдали подавление адсорбции вируса HSV-2. Метанольный экстракт *O. americanum* и дихлорметановый экстракт *O. basilicum* после адсорбции вируса ингибировали HSV-1F с ТИ 1.63 и 2.215 соответственно. Ингибирующее действие экстрактов на HSV-2G после адсорбции вируса было достаточно высоким для дихлорметанового экстракта *O. sanctum* и метанольного экстракта *O. sanctum* с ТИ 10.003 и 29.395 соответственно. При обработке клеток дихлорметановым и метанольным экстрактами *O. americanum* наблюдали снижение титров вирусов в 8.0 и 10.8 раза. Кроме того, было продемонстрировано зависящее от времени вирусоцидное действие экстракта на вирусные частицы: прямое ингибирование HSV-1F и HSV-2G проявлялось в 100% уменьшении количества бляшек после обработки дихлорметановым и метаноловым экстрактами *O. americanum*. Таким образом, дихлорметановый и метаноловый экстракты *O. sanctum*, *O. basilicum* и *O. americanum* проявили антивирусную активность на различных этапах цикла размножения вируса.

Экстракт коры березы повислой (*Betula pendula* Roth), содержащий тритерпены, бетулин, лупеол и бетулиновая кислота, показал высокие уровни противовирусной активности против вирусов простого герпеса HSV-1 со значениями  $IC_{50}$  в диапазоне от 0.2 до 0.5 мкг/мл [54]. Под влиянием всех исследованных веществ вирусы, чувствительные к ацикловиру и кинические изоляты, устойчивые к нему штаммы HSV-1 были достоверно угнетены. Добавление веществ к неинфицированным вирусом герпеса клеткам до заражения или во время внутриклеточной репликации слабо влияли на размножение вируса. Все вещества проявляли противовирусную активность, когда вирусы предварительно обрабатывали ими до заражения клеток.

Экстракты, полученные из гармалы обыкновенной (*Peganum harmala* L.), проявили противовирусную активность против HSV-2. В основе механизма действия лежит способность активных компонентов растения нарушать проникновение вируса в клетки [55]. На клетках Vero у метанольного экстракта семян *P. harmala* в отношении HSV-2 были определены  $IC_{50}$  и SI, равные 161 и 13.2 мкг/мл соответственно [51]. Экстракт растения оказывал вирусоцидное действие как при

**Таблица 1.** Список активных компонентов лекарственных растений, произрастающих в Европе и РФ, обладающих противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса

**Table 1.** List of active compounds of European and Russian medicinal plants with antiviral activity against herpes simplex virus

Название Species	Семейство Family	Тип исследования Type of the study	Тип вируса Virus type	Компоненты Compound	Механизм Action	Ссылки Reference
Алоэ настоящее / <i>Aloe vera</i>	Xanthorrhoeaceae	<i>in vitro</i>	HSV-1 / HSV-2	Полисахариды, эмодин, антрахинон Polysaccharides, emodin, anthraquinone	Ингибирование репликации вирусной оболочки Inhibition of viral envelope replication	[52, 53]
Базилик душистый / <i>Ocimum basilicum</i>	Lamiaceae		HSV-1 / HSV-2	Метанольный и дихлорметановый экстракты Methanol and dichloromethane extracts	Ингибирование активности вируса на различных этапах цикла размножения вируса Inhibition of virus activity at different stages of the virus reproduction cycle	[56]
Береза повислая / <i>Betula pendula</i>	Betulaceae		HSV-1	Тритерпены, бетулин, лупеол и бетулиновая кислота Triterpenes, betulin, lupeol, betulinic acid	—	[57]
Гармала обыкновенная / <i>Peganum harmala</i>	Nitrariaceae		HSV-2	Гармин Garmin	Ингибирование проникновения вируса в клетку, вирусоцидное действие при высвобождении новообразованных вирионов Inhibition of virus entry into the cell, virucidal action on release of new virions	[46, 47]
Герань кроваво-красная / <i>Geranium sanguineum</i>	Geraniaceae		HSV-1/ HSV-2	Полифенольные соединения Polyphenolic compounds	Подавление репликации вируса Suppression of virus replication	[59]
Горечавка жёлтая / <i>Gentiana lutea</i>	Gentianaceae		—	Гентиозид Gentioside	Нет свед. No data	[60]
Дудник лекарственный / <i>Angelica archangelica</i>	Apiaceae		HSV-1	Императорин, феллоптерин Imperatorin, felopterin	Подавление репликации вирионов Suppression of virus replication	[61]
Имбирь обыкновенный / <i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae		HSV-1/ HSV-2	Квитерпены (цингиберен, бисаболен, сесквифелландрен, куркумен) Quiterpenes (zingiberene, bisabolene, sesquiphellandrene, curcumen)	Ингибирование репликации до взаимодействия вириона с клеткой Inhibition of replication prior to virion-cell interaction	[62]
Инжир / <i>Ficus carica</i>	Moraceae		HSV-1	Гексановый и гексан-этилацетатный экстракты Hexane and hexane-ethyl acetate extracts	Ингибирование проникновения, адсорбции и репликации вируса Inhibition of virus penetration, adsorption and replication	[64]

Таблица 1. Продолжение

Название Species	Семейство Family	Тип исследования Type of the study	Тип вируса Virus type	Компоненты Compound	Механизм Action	Ссылки Reference
Камелия китайская / <i>Camellia sinensis</i>	Theaceae	<i>in vitro</i>	HSV-1/ HSV-2	Галлат эпикатехина Gallate epicatechin	Ингибирование адсорбции вируса путём связывания вирусного гликопротеина Inhibition of virus adsorption by binding viral glycoprotein	[65, 66]
Кипарисовик туполистный / <i>Chamaecyparis obtuse</i>	Cupressaceae		HSV-1	Ятеин Jatein	Нарушение синтеза вирусной ДНК и структурных белков (ингибирование экспрессии генов HSV-1 ICP0 и ICP4) Disruption of viral DNA and structural protein synthesis (inhibition of HSV-1 ICP0 and ICP4 gene expression)	[28, 29]
Кипрей узколистный / <i>Epilobium angustifolium</i>	Onagraceae		HSV-2	Экстракт ферментированных листьев Fermented leaf extract	Ингибирующая активность по отношению к вирионам Virion inhibition	[25, 49]
Копеечник альпийский / <i>Hedysarum alpinum</i> Копеечник желтованный / <i>Hedysarum flavescens</i>	Fabaceae		HSV-1/ HSV-2	Мангиферин Mangiferin	Подавление проникновения вируса в клетку Suppression of virus entry into the cell	[68]
Коровяк обыкновенный / <i>Verbascum thapsus</i>	Scrophulariaceae		HSV-1	Компоненты метанольного экстракта листьев Components of leaf methanol extract	Вирусингибирующая активностью Virus inhibitory activity	[71]
Куркума длинная / <i>Curcuma longa</i>	Zingiberaceae		HSV-1/ HSV-2	Куркумин Curcumin	Снижение репликации HSV-1 путём подавления вирусной VP16-опосредованного рекрутмента РНК-полимеразы II. Подавление процесса адсорбции вирионов HSV-1/ HSV-2 к клеткам Reduction of HSV-1 replication by inhibition of viral VP16-mediated recruitment of RNA polymerase II. Suppression of adsorption of HSV-1/ HSV-2 virions to cells	[69, 70]
Лопух большой / <i>Arctium lappa</i>	Asteraceae		HSV-1	Арктигенин, кофейная и хлорогеновая кислоты Arctigenin, caffeic acid and chlorogenic acid	Подавление репликации вируса Suppression of virus replication	[66, 67]

Таблица 1. Окончание

Название Species	Семейство Family	Тип исследования Type of the study	Тип вируса Virus type	Компоненты Compound	Механизм Action	Ссылки Reference
Манго индийское / <i>Mangifera indica</i>	Anacardiaceae	<i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	HSV-1	Мангиферин, тетрагидрокси-пирролидоновый сапонин Mangiferin, tetrahydroxypyrrolidone saponin	Для HSV-1: Подавление репликации путём связывания основных оболочечных белков Для HSV-2: Подавление происходит на поздних этапах репликации For HSV-1: Suppression of replication by binding of major envelope proteins For HSV-2: Suppression occurs at late stages of replication	[75, 76]
Манжетка обыкновенная / <i>Alchemilla vulgaris</i>	Rosaceae	<i>in vitro</i>	HSV-1 / HSV-2	Флаваноиды Flavanoids	Вирусингибирующее действие Virus inhibitory effect	[77]
Мелисса лекарственная / <i>Melissa officinalis</i>	Lamiaceae		HSV-1 / HSV-2	Монотерпенальдегиды цитраль a, цитраль b и цитронеллаль	Подавление репликации, препятствует адсорбции вирионов Suppression of virus replication, suppression of virion adsorption	[80–82]
Мирт обыкновенный / <i>Myrtus communis</i>	Myrtaceae		HSV-1	Гидроспиртовой экстракт Hydroalcoholic extract	Вирусингибирующее действие Virus-inhibiting effect	[83]
Морская лаванда / <i>Limonium sinense</i>	Plumbaginaceae		HSV-1	Самарангенин B Samarangenin B	Подавление репликации вирионов (подавление экспрессии вирусной ДНК и снижая продукцию гликопротеинов B (gB), gC, gD, gG и белка ICP 5). Подавление экспрессии мРНК gB Suppression of virion replication (suppressing viral DNA expression and reducing production of glycoprotein B (gB), gC, gD, gG and ICP 5 protein). Suppression of gB mRNA expression	[27]
Мята душистая / <i>Mentha suaveolens</i>	Lamiaceae		HSV-1	Эфирные масла Essential oils	Ингибирование внутриклеточного метаболизма вируса Inhibition of intracellular virus metabolism	[81]
Мята перечная / <i>Mentha piperita</i>	Lamiaceae		HSV-1	Эфирные масла Essential oils	Подавление репликации и блокирование адсорбции вируса Suppression of replication and blocking of virus adsorption	[84]

Примечание. HSV-1 — вирус простого герпеса 1 типа; HSV-2 — вирус простого герпеса 2 типа.

Note. HSV-1 — herpes simplex virus type 1; HSV-2 — herpes simplex virus type 2.

проникновении вирусов, так и при высвобождении новообразованных вирионов, при этом защитного эффекта на клетки не наблюдали.

В культурах клеток Vero и человеческой эмбриональной кожно-мышечной ткани (E6SM) у экстракта герани кроваво-красной (*Geranium sanguineum* L.) показано дозозависимое ингибирование вируса HSV-1 и HSV-2 [46]. Спирто-водный экстракт вызывал значительный противовирусный эффект только при добавлении к клеткам после инфицирования. При добавлении к клеткам до инфицирования, во время адсорбции или проникновения вируса противовирусного эффекта не обнаружили. Водный экстракт из корней растения оказался наименее токсичным для клеточных культур и значительно подавлял репликацию HSV-1 и HSV-2 ( $EC_{50} = 3.6\text{—}6.2$  мкг/мл), что проявлялось в снижении ЦПЭ, индуцируемого вирусом, и защите клеток в МТТ-тесте (метилтиазолил тетразолиевый тест). Ингибирование было дозозависимым, штаммоспецифичным и зависело от инокулята вируса. В эксперименте на морских свинках-альбиносах экстракт тормозил развитие герпетических пузырьков после первичного заражения вирусом HSV-1 (штамм Курка). Ингибирующее действие экстракта на репликацию вируса простого герпеса связано с богатым содержанием в нем полифенольных соединений.

Показано наличие вирус-ингибирующего эффекта у суммы ксантоновых гликозидов из корней горечавки желтой *Gentiana lutea* L. (в концентрации 100 мкг/мл ингибирует 1 ТЦД<sub>50</sub> (50% тканевая цитопатогенная доза) вируса герпеса (штаммы 1С, 9С, 64) [56]. Данное противовирусное действие обусловлено наличием биологически активного вещества гентиозида — ксантонового гликозида изогентицина.

Дихлорметановый экстракт плодов дудника лекарственного (*Angelica archangelica* L.) и пять фуранокумаринов: ксантотоксин, бергаптен, императорин, феллоптерин и изоимператорин, а также смесь императорина и феллоптерина, были исследованы как потенциальные противовирусные агенты против вируса герпеса. Показано, что наибольшую активность проявили экстракт плодов, императорин, феллоптерин и смесь императорина и феллоптерина, которые позволили снизить репликацию HSV-1 на 5.61 log, 4.7 log, 3.01 log и 3.73 log соответственно. Данные результаты исследования свидетельствуют о том, что фуранокумарины *A. archangelica* могут быть потенциальными кан-

дидатами для разработки природного препарата против HSV-1 [37].

Эфирное масло имбиря аптечного (*Zingiber officinale* Roscoe) проявляет противовирусную активность против многочисленных вирусов, в том числе ингибирует HSV-2 со значением  $IC_{50}$ , равным 0.001% [57].

В экспериментах с использованием чувствительного к ацикловиру штамма HSV-1 KOS(15) и резистентных к ацикловиру изолятов пациентов (1246/99 и 496/02) показано, что эфирное масло, полученное из *Z. officinale*, воздействует на вирус до его адсорбции [58].

У инжира (*Ficus carica* L.) также была выявлена противогерпетическая активность. Гексановый и гексан-этилацетатный экстракты растения вызвали наибольшее ингибирование HSV-1, предотвращая проникновение вируса, адсорбцию и внутриклеточную репликацию во всех протестированных концентрациях (от 78 мг/мл до 100 мг/мл) [59].

Камелия китайская (*Camellia sinensis* L.) обладает многими лечебными свойствами, в том числе противовирусным потенциалом для ингибирования вируса герпеса HSV-1 со значениями  $IC_{50}$  и SI, равными 20 и 50 мг/мл [60]. Экстракты *C. sinensis* в концентрации 12 мкг/мл полностью ингибируют оба серотипа HSV [61]. Один из основных компонентов *C. sinensis* эпигаллокатехин галлат (EGCG) обладает высокой противовирусной активностью в отношении HSV-1 и HSV-2 и снижает титры вируса герпеса обоого типа в 1000 раз. Противовирусная активность EGCG обусловлена прямым воздействием на вирион. Было показано, что инкубация клеток Vero и CV1 с EGCG в течение 48 ч до заражения HSV-1 и HSV-2, не приводит к снижению продукции HSV [62]. Таким образом, применение *C. sinensis* с целью профилактики герпесвирусного заболевания не эффективно.

Модификация полифенола зеленого чая эпигаллокатехина галлата (EGCG) пальмитатом повышает эффективность EGCG как противовирусного агента. В концентрации 50 мкМ и выше он блокировал образование инфекционных частиц HSV-1, ингибировал адсорбцию HSV-1 на клетках Vero [63].

Выраженная противовирусная активность против HSV-2 продемонстрирована для экстракта ферментированных листьев кипрея узколистного (*Epilobium angustifolium* L., Onagraceae) с  $CC_{50}$ ,

равной 85 700 мкг/мл [25]. Выявленное инактивирующее действие на репликацию HSV-2 может быть объяснено входящими в его состав полифенольными соединениями. У экстракта ферментированных листьев *Epilobium angustifolium* на клетках Vero была определена  $CC_{50}$ , которая составила 85 700 мкг/мл, и  $EC_{50}$ , равная 10.68 мкг/мл [64].

Клинические результаты применения спиртовой настойки корней копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.) показали ее высокую эффективность в отношении вируса герпеса: быстрое уменьшение местных симптомов заболевания (локальной болезненности, зуда, жжения, отека и гиперемии слизистой оболочки полости рта). Пациенты, которые наряду с общепринятым лечением хронического рецидивирующего герпеса, принимали настойку, отмечали со 2-го дня лечения улучшение общего самочувствия, исчезновение субъективных и объективных симптомов. Эпителизация эрозий наступала на 7-й день. У 22 из 31 больного (70.9%) наблюдали увеличение продолжительности ремиссии в 2 раза [63]. Экстракты копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum*) и копеечника желтоватого (*Hedysarum flavescens* Regel et Schmalh), содержащие  $\gamma$ -ксантоновый С-гликозид мангиферин, препятствуют проникновению вируса внутрь клетки [5].

Мангиферин, получаемый из листьев манго (*Mangifera indica* L.), подавляет репродукцию вирусов герпеса Herpes simplex и Varicella zoster, цитомегаловируса. Являясь активным компонентом препарата Алпизарин, он не только оказывал прямое действие на вирусы, но и обладал способностью индуцировать продукцию INF- $\gamma$  в клетках крови, способствуя повышению устойчивости организма к вирусным заболеваниям [5]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показана активность мангиферина в отношении штаммов HSV-1 (AR-29), устойчивых к ацикловиру, с  $CC_{50}$ , равной более 500 мкг/мл и  $IC_{50}$ —2.9 мкг/мл [65]. На мышцах Balb/c продемонстрировано, что 0.7%-ный раствор мангиферина при его местном применении эффективно ингибирует штамм AR-29, снижая очаги поражения, и ускорял заживление. Было доказано, что мангиферин контролирует репликацию HSV. Изучение действия мангиферина и тетрагидроксипирролидинового сапонина, выделенного из листьев *Mangifera indica*, против HSV-2 показало их эффективность.  $EC_{50}$  против образования бляшек HSV-2 на клетках HeLa составила 111.7 мкг/мл, терапевтический индекс ( $IC_{50}/EC_{50}$ ) — 8.1. Мангиферин не оказывает прямого

инактивирующего действия на HSV-2, а вероятнее всего, он ингибирует поздние этапы репликации HSV-2 [66].

Показано, что метанольный экстракт листьев коровяка обыкновенного *Verbascum thapsus* L. подавляет цитопатическое действие HSV-1 [67]. Лопух большой (*Arctium lappa* L.) обладает противовирусной активностью в отношении двух серотипов HSV. Фенольные компоненты растения, такие как кофейная и хлорогеновая кислоты, обладают выраженным ингибирующим действием на вирус герпеса (HSV-1, HSV-2) [68]. В экспериментах *in vitro* было выявлено, что водноспиртовой экстракт *Arctium lappa* в концентрации 400 мг/мл ингибировал HSV-1 [69].

Экстракт куркумы (*Curcuma longa* L.) содержит полифенольное соединение куркумин, который влияет на вирусный трансактиваторный белок VP16 — опосредованное привлечение РНК-полимеразы II (Pol II) к промоторам гена Immediate early (IE) и ингибирует репликацию HSV-1. В ряде исследований продемонстрировано, что *C. longa* ингибирует HSV-1, а  $IC_{50}$ ,  $CC_{50}$  и SI составили 33.0, 484.2 мкг/мл и 14.6 соответственно [70] и уменьшает образование бляшек HSV-1 [70, 71]. Куркумин обладает значительной противогерпетической активностью и ингибирует HSV-2 со значением  $ED_{50}$ , равным 0.32 мг/мл [72]. Обработка вирусов HSV-1 и HSV-2 куркумином в концентрации 30 мкМ снижала продукцию инфекционных вирионов HSV-1 и HSV-2 в культуре клеток Vero за счет вмешательства в процесс адсорбции [73].

Основным действующим компонентом манжетки обыкновенной *Alchemilla vulgaris* L. является полифенольный комплекс и, в первую очередь, флавоноиды [11, 12]. В экспериментах на культуре клеток почки африканской зеленой мартышки (Vero) показана противовирусная активность в отношении HSV-1 (штамм VR-3) и HSV-2 (штамм MS) водных растворов высушенного этилацетатного извлечения (экстракта) из корней манжетки обыкновенной и этанольного извлечения из ее надземной части [74]. Более выраженный эффект проявлял экстракт, полученный из корней.

Значительная часть исследований европейских трав семейства Lamiaceae сосредоточена на Melissa лекарственной *Melissa officinalis* L. Экстракты и эфирные масла из этого растения обладают противовирусной активностью в отношении обоих типов вируса герпеса *Herpes simplex*. Основными компонентами эфирного масла *Melissa officinalis*

являются монотерпенальдегиды цитраль а, цитраль b и цитронеллаль.

Исследование профилактического и терапевтического действия экстрактов *Melissa officinalis* на HSV-1 (штамм DA) показало, что при инкубации с вирионами HSV-1 полная инактивация вируса отмечалась через 3 часа при использовании водного экстракта и через 12 часов при использовании неводных экстрактов [75]. Однако при добавлении водных экстрактов к клеткам почек кролика (РК) до и после инфицирования не наблюдали подавления размножения вируса. Анализ количества бляшек показал, что при концентрации 0.002% эфирного масла *Melissa officinalis* количество бляшек HSV-1 (штамм KOS) сократилось на 98.8% и на 97.2% снизилось число бляшек HSV-2 (штамм HG) [76]. При более высоких дозах вирулентность практически полностью отсутствовала.  $IC_{50}$  и SI соответственно составили 0.0004% и 7.5 для HSV-1 и 0.00008% и 37.5 для HSV-2. Когда HSV-1 и HSV-2 были предварительно обработаны маслом *M. officinalis* в его максимальной нецитотоксической концентрации (0.002%), вирулентность значительно снижалась. Однако когда обработку применяли к вирусам во время вирусной адсорбции, отмечали умеренное снижение образования бляшек на 64.8% и 39.9% для HSV-1 и HSV-2 соответственно. Когда клетки RC-37 были обработаны эфирным маслом до или во время инфицирования образование бляшек не изменялось.

Спирто-водный экстракт *Melissa officinalis* обладал выраженным противовирусным действием на HSV-2 после проникновения вируса в клетку [77]. Экстракт не обладал цитотоксичностью при его использовании в концентрациях до 1 мг/мл. При обработке клеток Vero экстрактом в дозе 0.5 мг/мл после инфицирования, цитопатический эффект был снижен на 60%. Однако инкубация экстракта с вирионами HSV-2 не уменьшала проникновение вируса. Авторы статьи предполагают, что *Melissa officinalis* не связывается с HSV-2 для предотвращения проникновения в клетки хозяина, а оказывает свое действие после проникновения. У водного экстракта *Melissa officinalis* при предварительной обработке вириона  $IC_{50}$  составила 0.4 мг/мл, а SI — 875, и более 99% инактивации вируса наблюдали при концентрации 15 мг/мл [78]. Кроме того, экстракт ингибировал прикрепление вирусов к RC-37 на 98% при концентрации 7.5 мг/мл, что в 20 раз ниже максимальной нецитотоксической концентрации (150 мг/мл). Авторы делают вывод, что экстракт *Melissa officinalis*

продемонстрировал как инактивацию вирусов, так и ингибирование их прикрепления. Таким образом, это растение может быть хорошим кандидатом для его использования в качестве профилактического средства при инфекциях HSV.

В экспериментах *in vitro* на культуре клеток HEp-2 при оценке влияния летучих масел *Melissa officinalis* на репликацию HSV-2 было показано, что титр вируса был снижен до 78% при 1 ТИД<sub>50</sub> (50% тканевой инфекционной дозе). Противовирусный эффект летучих масел при значениях 1 ТИД<sub>50</sub> и 10 ТИД<sub>50</sub> статистически значимо не отличался от ацикловира, но при значении 100 ТИД<sub>50</sub> эффект оказался ниже, чем у ацикловира. Летучие масла, полученные из *Melissa officinalis*, ингибируют пролиферацию HSV-2, причем этот эффект изменялся обратно пропорционально концентрации вируса. Противовирусная активность может быть обусловлена цитралем и цитронеллалом, которые занимают важное место среди компонентов летучих масел растений и отвечают за ингибирование синтеза белка в клетках [79].

В экспериментах *in vitro* на культуре клеток почки хомяка (ВНК) у спирто-водного экстракта мирта обыкновенного *Myrtus communis* L. была доказана ингибирующая активность в отношении HSV-1, а  $IC_{50}$  и  $CC_{50}$  составили 3100 и 4960 мкг/мл [80]. Обнаружена значимая связь между концентрацией экстракта и клеточной гибелью в исследуемой клетке.  $IC_{50}$  экстракта в отношении вируса до его прикрепления к клеткам и после проникновения в них составили 3.1 и 1.11 мг/мл соответственно. Согласно модели Probit при увеличении концентрации экстракта процент ингибирования ЦПЭ увеличивался на обеих стадиях.

Эфирное масло мяты душистой (*Mentha suaveolens* Briq.) обладает выраженной противовирусной активностью в отношении HSV-1 (штамм F) [81]. При сочетании его с эфирным маслом из чайного дерева (*Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betche) Cheel) и ацикловиrom наблюдали аддитивный противовирусный эффект. Каждый экстракт ингибировал внутриклеточный метаболизм вирусов, но не препятствовал их адсорбции.

Исследование противовирусного действия водных экстрактов различных видов растений семейства Lamiaceae, включая экстракты Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* Gren. ex Mutel), мяты перечной (*Mentha piperita* L.), черной головки обыкновенной (*Prunella vulgaris* L.), розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis*

Spenn), шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) и тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris* L.) показало, что все они обладают противовирусной активностью в отношении вирусов HSV-1 и HSV-2. Более выраженный ингибирующий эффект в отношении HSV-1 (штамм KOS) по сравнению с HSV-2 (штамм HG) был описан в том случае, когда вирионы обрабатывали экстрактами из этих растений до заражения [82]. В то же время, ни один из экстрактов не продемонстрировал способность ингибировать вирусную репликацию при обработке после заражения. *Mentha piperita* и *Salvia officinalis* снижали вирулентность на 85 и 97% соответственно в отношении штамма HSV-1, устойчивого к ацикловиру. Предварительная обработка вируса 20%-ным этанольным экстрактом *Mentha piperita* и 80%-ным этанольным экстрактом *Prunella vulgaris*, *Mentha piperita* и *Thymus vulgaris* обеспечивала полное снижение репликации вируса. Использование других экстрактов уменьшало бляшки более чем на 75%. При добавлении экстрактов во время адсорбции вирусов 80%-ные этанольные экстракты *Prunella vulgaris* и *Mentha piperita* полностью подавляли репродукцию вируса, в то время как все другие экстракты, за исключением 80%-ного этанольного экстракта *Rosmarinus officinalis*, уменьшали образование бляшек более чем на 50%. Авторы пришли к выводу, что 80%-ные этанольные экстракты *Mentha piperita* и *Prunella vulgaris* демонстрируют разные механизмы действия и являются перспективными для лечения HSV инфекций.

При предварительной обработке вирионов 0.01%-ным эфирным маслом *Mentha piperita* в течение 1 часа наблюдали уменьшение образования бляшек HSV-1 (штамм KOS) на 82% и HSV-2

(штамм HG52) на 92% [83]. Значения  $IC_{50}$  для HSV-1 и HSV-2 составили 0.002 и 0.0008% соответственно. Когда вирионы HSV-1 инкубировали с эфирным маслом в течение 3 часов, бляшки уменьшились на 99%. Наибольший противовирусный эффект отмечался при предварительной обработке вирусов эфирным маслом. Кроме того, предварительная обработка маслом в концентрации 0.01% подавляла устойчивый к ацикловиру штамм HSV-1 на 99%. Авторы статьи предполагают, что *Mentha piperita* оказывает противовирусное действие путем блокирования адсорбции вирусов.

Исследование противовирусной активности горячего водного экстракта *Mentha piperita* на различных стадиях репликации HSV-1 показало, что экстракт частично предотвращал инфекцию HSV-1 и ингибировал адсорбцию, когда клетки были предварительно обработаны экстрактом, а также ингибировал цикл вирусной репликации HSV-1. При этом  $ED_{50}$  была определена как 62.70 мг/мл, а терапевтический индекс (ТИ) — 1.79 [84]. Добавление экстракта после адсорбции вирусов показало, что вирусные частицы были полностью неактивны в течение 2 часов, а выход из клетки вируса был подавлен через 30 часов после заражения.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания МЗ РФ «Молекулярно-биологические подходы к разработке нового лекарственного средства для терапии заболеваний, вызванных штаммами вируса простого герпеса, резистентными к существующим этиотропным препаратам, TVKQ-2024-0004» (2024-2026).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES)

### Bioactive Compounds of Medicinal Plants with Anti-Herpes Effect (Part 1)

© 2024. K. V. Sivak<sup>1</sup>, K. I. Stosman<sup>1\*</sup>, E. E. Lesiovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

\* e-mail: labtox6@rambler.ru

**Abstract** — Part 1 of the review summarizes data on antiviral activity of 24 medicinal plants from 18 families against herpes simplex virus type I and II. It is shown that active compounds of medicinal plants possessing different mechanisms of action can effectively inhibit the development of herpesvirus infection.

**Keywords:** herpes simplex virus type I or II, antiviral activity, biologically active compounds

## REFERENCES

1. *Allakhyarov D. Z., Petrov Y. A., Allakhyarova N. V., Palieva N. V.* 2022. Genital herpes: clinical and pathogenetic aspects of its course in pregnant women. — Modern problems of science and education. 4. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31796> (In Russian)
2. *Isakov V. A., Arkhipova E. I., Isakov D. V.* 2006. [Human herpesvirus infections]. St. Petersburg. 303 p. (In Russian)
3. *Bogoyavlensky A. P., Turmagambetova A. S., Berezin V. E.* 2013. Antiviral preparations of plant origin. — Fundamental research. 6(5): 1141—1145. (In Russian)
4. *Krepkova L. V., Bortnikova V. V., Shkarenkov A. A., Kuznetsov Y. B.* 2001. [Toxicological evaluation of a new antiviral drug hyporamine]. — In: [Development and introduction of new methods and means of traditional medicine]. Vol. 2. Moscow. P. 191—192. (In Russian)
5. *Vichkanova S. A.* 2000. [Effectiveness of alpizarin in herpesvirus diseases in children and adults]. — Practical phytotherapy 1: 34—39. (In Russian)
6. *Vichkanova S. A.* 2006. [Clinical studies of helepin — antiviral agent from the herb *Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.]. — Chemistry, technology, medicine: Collection of scientific papers dedicated to the 75th anniversary of the All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants. Moscow. P. 480—484. (In Russian)
7. *Li Y., Jiang R., Ooi L. S. M., But P. P. H., Ooi V. E. C.* 2007. Antiviral triterpenoids from the medicinal plant *Schefflera heptaphylla*. — Phytother Res. 21(5): 466—470. <https://doi.org/10.1002/ptr.1962>
8. *Balunas M. J., Kinghorn A. D.* 2005. Drug discovery from medicinal plants. — Life Sci. 78(5): 431—441. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.012>
9. *Wagoner J., Morishima C., Graf T. N., Oberlies N. H., Teissier E., Pécheur E. I., Tavis J. E., Polyak S. J.* 2011. Differential *in vitro* effects of intravenous versus oral formulations of silibinin on the HCV life cycle and inflammation. — PLoS One. 6(1): e16464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016464>
10. *Wagoner J., Negash A., Kane O. J., Martinez L. E., Nahmias Y., Bourne N., Owen D. M., Grove J., Brimacombe C., McKeating J. A., Pécheur E. I., Graf T. N., Oberlies N. H., Lohmann V., Cao F., Tavis J. E., Polyak S. J.* 2010. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. — Hepatology. 51(6): 1912—1921. <https://doi.org/10.1002/hep.23587>
11. *Galegov G. A., Andronova V. L., Leontyeva N. A., Lvov N. D., Petrova I. G.* 2004. Etiotropic medicinal therapy of viral infections. — Problems of Virology. 49(3): 35—40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17039285> (In Russian)
12. *Deyrup M., Sidwell R., Little R., Druzgala P., Bodor N., Brewster M. E.* 1991. Improved delivery through biological membranes. Synthesis and antiviral activity of a series of ribavirin chemical delivery systems: 2' and 3' derivatives. — Antivir. Chem. Chemother. 2(6): 337—55. <https://doi.org/10.1177/095632029100200603>
13. *Patick A. K., Potts K. E.* 1998. Protease inhibitors as antiviral agents. — Clinic. Microbiol. Rev. 11(4): 614—627. <https://doi.org/10.1128/cmr.11.4.614>
14. *Bantia S., Parker C. D., Ananth S. L., Horn L. L., Andries K., Chand P., Kotian P. L., Dehghani A., El-Kattan Y., Lin T., Hutchison T. L., Montgomery J. A., Kellog D. L., Babu Y. S.* 2001. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir. — Antimicrob. Agents Chemother. 45(4): 1162—1167. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1162-1167.2001>
15. *Sidwell R.* 1995. Ribavirin: A review of antiviral efficacy. — In: Abstr. Recent. Res. Devel. in Antimicrob. Agents and Chemother. Research Signpost. India. 1: 219—256.
16. *Hassan S., Berchová-Bímová K., Šudomová M., Malaník M., Šmejkal K., Rengasamy K.* 2018. *In vitro* study of multi-therapeutic properties of *Thymus bovei* Benth. essential oil and its main component for promoting their use in clinical practice. — J. Clin. Med. 7(9): 283. <https://doi.org/10.3390/jcm7090283>
17. *Rouf R., Uddin S. J., Sarker D. K., Islam M. T., Ali E. S., Shilpi J. A., Nahar L., Tiralongo E., Sarker S. D.* 2020. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. — Trends Food Sci. Technol. 104: 219—234. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.006>
18. *Hutterer C., Milbradt J., Hamilton S., Zaja M., Leban J., Henry C., Vitt D., Steingruber M., Sonntag E., Zeitträger I., Bahsi H., Stamminger T., Rawlinson W., Strobl S., Marschall M.* 2017. Inhibitors of dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinases (DYRK) exert a strong anti-herpesviral activity. — Antivir. Res. 143: 113—121. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.04.003>

19. Brand Y. M., Roa-Linares V. C., Betancur-Galvis L. A., Durán-García D. C., Stashenko E. 2016. Antiviral activity of Colombian Labiatae and Verbenaceae family essential oils and monoterpenes on Human Herpes viruses. — J. Essent. Oil Res. 28(2): 130—137.  
<https://doi.org/10.1080/10412905.2015.1093556>
20. Baram N. I., Ismailov A. I., Ziyaev Kh. L., Rezhepov K. Zh. 2004. Biological activity of gossypol and its derivatives. — Chem. Nat. Compd. 40(3): 199—205.  
<https://doi.org/10.1023/B:CONC.0000039123.09208.79>
21. Ma F., Shen W., Zhang X., Li M., Wang Y., Zou Y., Li Y., Wang H. 2016. Anti-HSV activity of Kuwanon X from mulberry leaves with genes expression inhibitory and HSV-1 induced NF-kB deactivated properties. — Biol. Pharm. Bull. 39(10): 1667—1674.  
<https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00401>
22. Marchetti M., Pisani S., Pietropaolo V., Seganti L., Nicoletti R., Degener A., Orsi N. 1996. Antiviral effect of a polysaccharide from *Sclerotium gluconicum* towards herpes simplex virus type 1 infection. — Planta Med. 62(4): 303—307.  
<https://doi.org/10.1055/s-2006-957889>
23. Panavir in the treatment of viral infections. 2005. Moscow. 172 p. (In Russian)
24. Lin Y. M., Flavin M. T., Schure R., Chen F. C., Sidwell R., Barnard D. L., Huffman J. H., Kern E. R. 1999. Antiviral activities of biflavonoids. — Planta Med. 65(2): 120—125. PMID: 10193201.  
<https://doi.org/10.1055/s-1999-13971>
25. Litvinenko V. I., Popova T. P., Simonjan A. V., Zoz I. G., Sokolov V. S. 1975. Tannins and derivatives of hydroxycinnamic acid in Labiatae. — Planta Med. 27(4): 372—380.  
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1097817>
26. Kuo Y. C., Lin L. C., Tsai W. J., Chou C. H., Kung S. H., Ho Y. H. 2002. Samarangenin B from *Limonium sinense* suppress herpes simplex virus type 1 replication in Vero cells by regulation of viral macromolecular synthesis. — Antimicrob. Agents Chemother. 46(9): 2854—2864.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.2854-2864.2002>
27. Kuo Y. C., Kuo Y. H., Lin Y. L., Tsai W. J. 2006. Yatein from *Chamaecyparis obtusa* suppresses herpes simplex virus type 1 replication in HeLa cells by interruption the immediate-early gene expression. — Antivir. Res. 70(3): 112—120.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.01.011>
28. Wang Y., Wang X., Xiong Y., Kaushik A. C., Muhammad J., Khan A., Dai H., Wei D. Q. 2020. New strategy for identifying potential natural HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors against drug-resistance: an *in silico* study. — J. Biomol. Struct. Dyn. 38(11): 3327—3341.  
<https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1656673>
29. Cheng H. Y., Lin T. C., Yang C. M., Wang K. C., Lin C. C. 2004. Mechanism of action of the suppression of herpes simplex virus type 2 replication by pterocarnin A. — Microbes Infect. 6(8): 738—744.  
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.03.009>
30. Faith S. A., Sweet T. J., Bailey E., Booth T., Docherty J. J. 2006. Resveratrol suppresses nuclear factor-kB in herpes simplex virus infected cells. — Antivir. Res. 72(3): 242—251.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.06.011>
31. Danaher R. J., Wang C., Dai J., Mumper R. J., Miller C. S. 2011. Antiviral effects of blackberry extract against herpes simplex virus type 1. — Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 112(3): e31—35.  
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.04.007>
32. Gescher K., Kühn J., Hafezi W., Louis A., Derksen A., Deters A., Lorentzen E., Hensel A. 2011. Inhibition of viral adsorption and penetration by an aqueous extract from *Rhododendron ferrugineum* L. as antiviral principle against herpes simplex virus type-1. — Fitoterapia. 82(3): 408—413.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.11.022>
33. Gescher K., Kühn J., Lorentzen E., Hafezi W., Derksen A., Deters A., Hensel A. 2011. Proanthocyanidin-enriched extract from *Myrothamnus flabellifolia* Welw. exerts antiviral activity against herpes simplex virus type 1 by inhibition of viral adsorption and penetration. — J. Ethnopharmacol. 134(2): 468—474.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.12.038>
34. Okba M. M., El Gedaily R. A., Ashour R. M. 2017. UPLC—PDA—ESI—qTOF-MS profiling and potent anti-HSV-II activity of *Eucalyptus sideroxylon* leaves. — J. of Chromatography B. 1068—1069: 335—342.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.10.065>

35. Rajtar B., Skalicka-Woźniak K., Świątek L., Stec A., Boguszewska A., Polz-Dacewicz M. 2017. Antiviral effect of compounds derived from *Angelica archangelica* L. on herpes simplex virus-1 and Coxsackievirus B3 infections. — Food Chem. Toxicol. 109(Pt. 2): 1026—1031. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.011>
36. Özçelik B., Kartal M., Orhan I. 2011. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. — Pharm. Biol. 49(4): 396—402. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.519390>
37. Palem J. R., Bedadala G. R., El Sayed K. A., Hsia S. C. V. 2011. Manzanamine A as a novel inhibitor of herpes simplex virus type-1 replication in cultured corneal cells. — Planta Med. 77(01): 46—51. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250093>
38. Hu S., Dutt J., Zhao T., Foster C. S. 1997. Tetrandrine potently inhibits herpes simplex virus type-1-induced keratitis in BALB/c mice. — Ocul. Immunol. Inflamm. 5(3): 173—180. <https://doi.org/10.3109/09273949709116892>
39. Bridges C. G., Ahmed S. P., Kang M. S., Nash R. J., Porter E. A., Tyms A. S. 1995. The effect of oral treatment with 6-*O*-butanoyl castanospermine (MDL 28,574) in the murine zosteriform model of HSV-1 infection. — Glycobiology. 5(2): 249—253. <https://doi.org/10.1093/glycob/5.2.249>
40. Amorim I. S., Lach G., Gkogkas C. G. 2018. The role of the eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) in neuropsychiatric disorders. — Front Genet. 9: 561. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00561>
41. Dong H. J., Wang Z. H., Meng W., Li C. C., Hu Y. X., Zhou L., Wang X. J. 2018. The natural compound homoharringtonine presents broad antiviral activity *in vitro* and *in vivo*. — Viruses. 10(11): 601. <https://doi.org/10.3390/v10110601>
42. Chin L. W., Cheng Y. W., Lin S. S., Lai Y. Y., Lin L. Y., Chou M. Y., Chou M. C., Yang C. C. 2010. Anti-herpes simplex virus effects of berberine from *Coptidis Rhizoma*, a major component of a Chinese herbal medicine, Ching-Wei-San. — Arch Virol. 155(12): 1933—1941. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0779-9>
43. Wu Z. N., Chen N. H., Tang Q., Chen S., Zhan Z. C., Zhang Y. B., Wang G. C., Li Y. L., Ye W. C. 2020.  $\beta$ -carboline alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* and their anti-HSV-2 virus activities. — Org Lett. 22(18): 7310—7314. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02650>
44. Benzekri R., Bouslama L., Papetti A., Hammami M., Smaoui A., Limam F. 2018. Anti HSV-2 activity of *Peganum harmala* (L.) and isolation of the active compound. — Microb. Pathog. 114: 291—298. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.12.017>
45. Serkedjieva J., Ivancheva S. 1999. Antiherpes virus activity of extracts from the medicinal plant *Geranium sanguineum* L. — J. Ethnopharmacol. 64(1): 59—68. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00095-6](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00095-6)
46. Ebrahimi E., Mousavi-Jazayeri S., Rezaee M., Parsania M. 2021. Antiviral effects of *Aloe vera* (L.) Burm. f. and *Ruta graveolens* L. extract on acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1. — JMPB. 10(1): 103—108. <https://doi.org/10.22092/jmpb.2021.352463.1286>
47. Silantjeva E. N. 2017. Phytotherapy in complex treatment of chronic recurrent herpes of the oral mucosa. — Science almanac. 7—1(33): 218—220. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29864684> (In Russian)
48. Rezaadeh F., Moshaverinia M., Motamedifar M., Alyaseri M. 2016. Assessment of anti HSV-1 Activity of *Aloe vera* gel extract: an *in vitro* study. — J. Dent. (Shiraz). 17(1): 49—54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4771053/>
49. Zandi K., Zadeh M. A., Sartavi K., Rastian Z. 2007. Antiviral activity of *Aloe vera* against herpes simplex virus type 2: an *in vitro* study. — Afr. J. Biotechnol. 6(15): 1770—1773. <https://doi.org/10.5897/AJB2007.000-2276>
50. Motamedifar M., Ghafari N., Talezadeh Shirazi P. 2010. The effect of cumin seed extracts against herpes simplex virus type 1 in Vero cell culture. — Iran. J. Med. Sci. 35(4): 304—309. [https://ijms.sums.ac.ir/article\\_39801.html](https://ijms.sums.ac.ir/article_39801.html)
51. Chiang L. C., Ng L. T., Cheng P. W., Chiang W., Lin C. C. 2005. Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. — Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 32(10): 811—816. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04270.x>

52. Yucharoen R., Anuchapreeda S., Tragoolpua Y. 2011. Anti-herpes simplex virus activity of extracts from the culinary herbs *Ocimum sanctum* L., *Ocimum basilicum* L., *Ocimum americanum* L. — Afr. J. Biotechnol. 10(5): 860—866. <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/92439>
53. Navid M. H., Laszczyk-Lauer M. N., Reichling J., Schnitzler P. 2014. Pentacyclic triterpenes in birch bark extract inhibit early step of herpes simplex virus type 1 replication. — Phytomedicine. 21(11): 1273—1280. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.06.007>
54. Brezáni V., Leláková V., Hassan S. T. S., Berchová-Bímová K., Nový P., Kloucek P., Maršík P., Dall'Acqua S., Hošek J., Šmejkal K. 2018. Anti-infectivity against herpes simplex virus and selected microbes and anti-inflammatory activities of compounds isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. — Viruses. 10(7): 360. <https://doi.org/10.3390/v10070360>
55. Nikolaev S. M., Vichkanova S. A., Nikolaeva G. G., Tsyrenzhapov A. V., Sambueva Z. G., Glyzin V. I., Dargaeva T. D., Brednyova T. D. 2001. The studies of antimicrobial activity of xanthenes from overground part and root *Gentiana lutea* L. — The Siberian Medical Journal. 25: 44—46. <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-antimikrobnoy-aktivnosti-ksantonovyh-soedineniy-vydelen-nyh-iz-gorechavki-zhyoltoy> (In Russian)
56. Koch C., Reichling J., Schneelee J., Schnitzler P. 2008. Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. — Phytomedicine. 15(1-2): 71—78. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.09.003>
57. Schnitzler P., Koch C., Reichling J. 2007. Susceptibility of drug-resistant clinical herpes simplex virus type 1 strains to essential oils of ginger, thyme, hyssop, and sandalwood. — Antimicrob. Agents Chemother. 51(5): 1859—1862. <https://doi.org/10.1128/AAC.00426-06>
58. Aref H. L., Gaaliche B., Fekih A., Mars M., Aouni M., Chaumon J. P., Said K. 2011. *In vitro* cytotoxic and antiviral activities of *Ficus carica* latex extracts. — Nat. Prod. Res. 25(3): 310—319. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.528758>
59. Farahani M. 2014. Anti-herpes simplex virus effect of *Camellia Sinesis*, *Echiumamoenum* and *Nerium oleander*. — Journal of Applied and Environmental Microbiology. 2(4): 102—105. <http://pubs.sciepub.com/jaem/abstract/1879>
60. Deepika G., Durgadevi H., Narayan R., Sudanthira M., Manickan E. 2014. Anti-Herpes Simplex Viruses activity of *Camellia sinensis*, member of the family Theaceae (green tea). — BMC Infectious Diseases. 14(Suppl 3): P47. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S3-P47>
61. Isaacs C. E., Wen G. Y., Xu W., Jia J. H., Rohan L., Corbo C., Di Maggio V., Jenkins E. C. Jr., Hillier S. 2008. Epigallocatechin gallate inactivates clinical isolates of herpes simplex virus. — Antimicrob. Agents Chemother. 52(3): 962—970. <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-07>
62. de Oliveira A., Adams S. D., Lee L. H., Murray S. R., Hsu S. D., Hammond J. R., Dickinson D., Chen P., Chu T. C. 2013. Inhibition of herpes simplex virus type 1 with the modified green tea polyphenol palmitoyl-epigallocatechin gallate. — Food Chem. Toxicol. 52: 207—215. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.006>
63. Kazachinskaia E. I., Chepurnov A. A., Shelemba A. A., Guseinova S. A., Magomedov M. G., Kononova Y. V., Romanuk V. V., Shestopalov A. M. 2022. Inhibitory activity of aqueous extracts of tea compositions, individual ingredients for their preparation and some plants on replication of *Herpes simplex* virus type 2 *in vitro*. — South of Russia: ecology, development. 17(3): 135—152. <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2022-3-135-152> (In Russian)
64. Rechenchoski D. Z., Agostinho K. F., Faccin-Galhardi L. C., Lonni A. A. S. G., da Silva J. V. H., de Andrade F. G., Cunha A. P., Ricardo N. M. P. S., Nozawa C., Linhares R. E. C. 2020. Mangiferin: A promising natural xanthone from *Mangifera indica* for the control of acyclovir — resistant herpes simplex virus 1 infection. — Bioorg. Med. Chem. 28(4): 115304. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115304>
65. Zhu X. M., Song J. X., Huang Z. Z., Wu Y. M., Yu M. J. 1993. [Antiviral activity of mangiferin against herpes simplex virus type 2 *in vitro*]. — Zhongguo Yao Li Xue Bao. 14(5): 452—454. PMID: 8010041. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8010041/> (In Chinese)
66. McCutcheon A. R., Roberts T. E., Gibbons E., Ellis S. M., Babiuk L. A., Hancock R. E., Towers G. H. 1995. Antiviral screening of British Columbian medicinal plants. — J. Ethnopharmacol. 49(2): 101—110. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)90037-3](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)90037-3)

67. Chan Y. S., Cheng L. N., Wu J. H., Chan E., Kwan Y. W., Lee S. M., Leung G. P., Yu P. H., Chan S. W. 2011. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). — *Inflammopharmacology*. 19(5): 245—254. <https://doi.org/10.1007/s10787-010-0062-4>
68. Dias M. M., Zuza O., Riani L. R., de Faria Pinto P., Pinto P. L. S., Silva M. P., de Moraes J., Ataíde A. C. Z., de Oliveira Silva F., Cecílio A. B., Da Silva Filho A. A. 2017. *In vitro* schistosomicidal and antiviral activities of *Arctium lappa* L. (Asteraceae) against *Schistosoma mansoni* and Herpes simplex virus-1. — *Biomed. Pharmacother.* 94: 489—498. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.116>
69. Lyu S. Y., Rhim J. Y., Park W. B. 2005. Antiherpetic activities of flavonoids against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) *in vitro*. — *Arch. Phar. Res.* 28(11): 1293—1301. <https://doi.org/10.1007/bf02978215>
70. Fani M. M., Motamedifar M., Kordshouli M. Z. 2015. *In vitro* assessment of the anti-viral effect of *Curcumin longa* on herpes simplex virus type 1. — *J. Biol. Today's World.* 4(5): 115—119. <https://www.iomcworld.org/articles/in-vitro-assessment-of-the-antiviral-effect-of-curcumin-longa-on-herpes-simplex-virus-type-1.pdf>
71. Kutluay S. B., Doroghazi J., Roemer M. E., Triezenberg S. J. 2008. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. — *Virology*. 373(2): 239—247. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.11.028>
72. Flores D. J., Lee L. H., Adams S. D. 2016. Inhibition of curcumin-treated herpes simplex virus 1 and 2 in Vero cells. — *Adv. Microbiol.* 6(4): 276—287. <https://doi.org/10.4236/aim.2016.64027>
73. Mazurkova N. A., Kukushkina T. A., Vysochina G. I., Ibragimova Z. B., Lobanova I. E., Filippova E. I., Mazurkov O. Yu., Makarevich E. V., Shishkina L. N., Agafonov A. P. 2016. Study of anti-herpetic activity of Lady's mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) extracts. — *Drug Development and Registration*. 1(14): 118—127. <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/230> (In Russian)
74. Dimitrova Z., Dimov B., Manolova N., Pancheva S., Ilieva D., Shishkov S. 1993. Antiherpes effect of *Melissa officinalis* L. extracts. — *Acta Microbiol. Bulg.* 29: 65—72.
75. Schnitzler P., Schuhmacher A., Astani A., Reichling J. 2008. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. — *Phytomedicine*. 15(9): 734—740. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.04.018>
76. Mazzanti G., Battinelli L., Pompeo C., Serrilli A. M., Rossi R., Sauzullo I., Mengoni F., Vullo V. 2008. Inhibitory activity of *Melissa officinalis* L. extract on *Herpes simplex* virus type 2 replication. — *Nat. Prod. Res.* 22(16): 1433—1440. <https://doi.org/10.1080/14786410802075939>
77. Astani A., Reichling J., Schnitzler P. 2012. *Melissa officinalis* extract inhibits attachment of herpes simplex virus *in vitro*. — *Chemotherapy*. 58(1): 70—77. <https://doi.org/10.1159/000335590>
78. Allahverdiyev A., Duran N., Ozguven M., Koltas S. 2004. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against *Herpes simplex* virus type-2. — *Phytomedicine*. 11(7—8): 657—661. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.07.014>
79. Moradi M. T., Karimi A., Rafieian-Kopaei M., Kheiri S., Saedi-Marghmaleki M. 2011. The inhibitory effects of myrtle (*Myrtus communis*) extract on herpes simplex virus-1 replication in baby hamster kidney cells. — *J. Shahrekord University of Medical Sciences*. 12(4): 54—61. (In Arabic)
80. Civitelli L., Panella S., Marcocci M. E., De Petris A., Garzoli S., Pepi F., Vavala E., Ragno R., Nencioni L., Palamara A. T., Angiolella L. 2014. *In vitro* inhibition of herpes simplex virus type 1 replication by *Mentha suaveolens* essential oil and its main component piperitenone oxide. — *Phytomedicine*. 21(6): 857—865. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.01.013>
81. Nolkemper S., Reichling J., Stintzing F. C., Carle R., Schnitzler P. 2006. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against herpes simplex virus type 1 and type 2 *in vitro*. — *Planta Med.* 72(15): 1378—1382. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951719>
82. Schuhmacher A., Reichling J., Schnitzler P. 2003. Virucidal effect of peppermint oil on the enveloped viruses herpes simplex virus type 1 and type 2 *in vitro*. — *Phytomedicine*. 10(6—7): 504—510. <https://doi.org/10.1078/094471103322331467>
83. Omidian J., Sheikhi-Shooshtari F., Fazeli M. 2014. Inhibitory effect of *Mentha piperita* extracts against herpes simplex virus isolated from eye infection. — *Iran. J. Virol.* 8(1): 35—41. <https://doi.org/10.21859/isv.8.1.35>