

## ПРОТИВІРУСНІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ У БОРОТЬБИ З ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

<sup>1</sup>З. С. Клестова, д-р вет. наук, с. н. с.,

<sup>1</sup>В. С. Ташута,

<sup>2</sup>А. К. Воронина, канд. биол. наук

<sup>1</sup>Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів,  
вул. Донецька, 30, м. Київ, 03510, Україна

<sup>2</sup>Інститут фармакології та токсикології НАМН України,  
вул. Ежена Потьє, 14, м. Київ, 03680, Україна

*Наведені дані щодо застосованої нової індол-вмісної конденсованої тетрациклічної сполуки 3Н-бензофуоро(2,3-f)-1,2,3-бензотріазолу, та доведена її ефективність у біологічних моделях (культурах клітин тваринного походження), які раніше не використовували при тестуванні противірусної дії індол-вмісних сполук. Показана здатність сполуки знижувати інфекційну активність як вірусу хвороби Ауескі, так і вірусу трансмісивного гастроентериту свиней. Сполука володіє вираженою противірусною активністю щодо представників обох груп вірусів (ДНК- та РНК-вмісних вірусів), які знижують титр на 1,83-4,67 lg ТЦД50/см3 у більш, ніж двох біологічних системах та двох схемах застосування сполуки (лікувальній та лікувально-профілактичній), що вказує на достовірну біологічну закономірність.*

**Ключові слова:** ВІРУСИ, ІНФЕКЦІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ.

Віруси займають провідне місце в інфекційній патології людини, тварин, рослин. Вірусні інфекції характеризуються високою контагіозністю, яка спричиняє їх широке розповсюдження, що зумовлює значний рівень захворюваності, а іноді й смертності серед людей та тварин. Тому пошук нових способів боротьби з вірусними захворюваннями є актуальним.

Головним завданням вірусології була і залишається боротьба з вірусними інфекціями. Сучасна вірусологія має в арсеналі попередження і лікування вірусних інфекцій такі складові як вакцинація та хіміотерапія (в тому числі і застосування інтерферонів та інтерференогенів).

Оскільки створення вакцинних препаратів, ефективних до нових вірусних інфекцій потребує значного часу, тому, етіотропні хіміопрепарати на основі синтезованих нових хімічних сполук можуть бути єдиним засобом попередження, а іноді і лікування вірусних захворювань. Виникнення та існування резистентності у деяких штамів вірусів до вже застосованих раніше хімічних речовин спонукає до пошуку нових дієвих сполук, які набудуть практичного значення у хіміопрепаратах з противірусною дією.

Одним із головних принципів хіміотерапії є обов'язкове встановлення етіологічних чинників інфекцій до початку застосування хіміотерапевтичних засобів, що і обумовлює ефективність лікування. Другим правилом хіміотерапії є дотримання правил застосування препарату: дозування, спосіб введення, інтервали між введеннями. Необхідно, щоб у місцях локалізації збудника створювалась і постійно підтримувалась концентрація препарату, достатня для пригнічення життєдіяльності збудника (вірусу).

Для запобігання резистентності збудника до препарату кращий ефект може дати комбінована хіміотерапія: одночасне застосування двох чи трьох хіміотерапевтичних препаратів з різними механізмами дії. Комбінувати краще ті препарати, які по відношенню до збудника діють синергічно.

При створенні нових противірусних препаратів слід мати на увазі, що сполуки, які входять до складу препарату повинні володіти вибірковістю високого ступеню, що обумовлено біологічними властивостями вірусів. Тому, безпечні і ефективні противірусні сполуки повинні з високим ступенем надійності розрізняти клітинні та вірусоспецифічні функції.

Інформація щодо фармакокінетики противірусних препаратів в різних клінічних умовах обмежена. Є декілька положень, у відповідності до яких слід підбирати дози препаратів для досягнення максимальної противірусної активності за мінімальної токсичності. Крім того, при вивченні ефективності противірусних препаратів необхідно враховувати стан захисних механізмів макроорганізму і їх взаємодію з противірусними сполуками.

Часто вакцини не забезпечують належний захист щодо вірусних інфекцій, але проти деяких відомих вірусних інфекцій та тих нових, що виникли, вакцини навіть не розроблені та немає ефективних засобів профілактики чи лікування, наприклад, у випадках з африканською чумою свиней. Все це призводить до актуальності досліджень пошуку нових альтернативних шляхів боротьби з вірусними захворюваннями людей та тварин. Одним з таких напрямків є пошук ефективних противірусних засобів (що інгібують або зовсім пригнічують інфекційну активність вірусів), механізм дії яких різний, і які були б ефективні при застосуванні до вірусних інфекцій. Це вкрай актуально, враховуючи широке розповсюдження небезпечних вірусних захворювань.

Протягом останніх шістдесяти років дослідники з різних галузей наук створили більше, ніж 60 ефективних противірусних сполук, що використовуються у наш час. Тим не менш, більшість, якщо і не всі, мають ряд суттєвих недоліків, а саме, недостатню біодоступність, токсичний ефект та формування резистентності у вірусів при разовому чи багаторазовому застосуванні цих лікарських препаратів. Проблема пошуку та ефективного використання противірусних препаратів на сьогоднішній день залишається надзвичайно актуальною.

Створення вакцин, ефективних щодо нових вірусних інфекцій потребує тривалого часу, тому, етіотропні хіміопрепарати можуть бути єдиним засобом попередження розповсюдження вірусної інфекції. Існування резистентних штамів вірусів, що циркулюють в природі представляють епідемічну загрозу. Тому, практичну значимість матиме застосування або нових противірусних препаратів, або різні їх комбінації (які раніше не застосовувались).

Останніми роками, до вже відомих вірусних захворювань додаються нові, емерджентні хвороби як серед людей, так і серед тварин. Їх кількість зростає. Іноді вони охоплюють значні популяції, що призводить не завжди до передбачуваних наслідків. Як приклад, можна навести виникнення ряду нових вірусних інфекцій, які з'явилися чи за рахунок змін екології, клімату, антропогенної діяльності, мінливості збудників тощо.

Складність отримання противірусних препаратів обумовлено також тісним зв'язком етапів репродукції вірусів з метаболічними, енергетичними та ферментативними процесами ураженої клітини. В результаті кожен противірусний препарат практично може мати токсичний вплив на внутрішньоклітинні процеси. Механізм ефективного впливу хіміотерапевтичних засобів часто пов'язаний з пригніченням одного чи декількох етапів репродукції вірусу в чутливих клітинах.

На даний час у клінічній практиці застосовують препарати, які розділяють за особливостями практичного застосування.

Розпочаті нами дослідження з виявлення противірусної активності ряду хімічних сполук, в тому числі і похідних індолу, вказують на перспективність при їх застосуванні проти РНК-та ДНК-вмісних вірусів тварин.

Нові противірусні препарати вкрай необхідні для застосування проти нових небезпечних збудників вірусних інфекцій, таких як хвороби Хендра, Ніпа, лихоманки Ебола, хвороби Шмалленберга та інших. Незважаючи на труднощі пошуку ефективних противірусних сполук, які були б безпечними для клітин господаря та здатними до

застосування у противірусній боротьбі, цей напрямок досліджень залишається вкрай необхідним.

Метою нашої роботи було розробити новий спосіб зниження інфекційних властивостей в системі *in vitro* ДНК- та РНК-вмісних вірусів, а саме вірусів хвороби Ауескі та трансмісивного гастроентериту свиней.

#### **Матеріали і методи.**

**Віруси:** тестовими вірусами були представники родини *Herpesviridae* (герпесвірус хвороби Ауескі - ВХА) - штам "Арський" та родини *Coronaviridae* (вірус трансмісивного гастроентериту свиней - ВТГС) - штам "Чугуєв", наявність таксономічної приналежності яких підтверджували методом прямої електронної мікроскопії, серологічними методами, за біологічними властивостями, дією хімічними речовинами (жиророзчинниками ліпідної оболонки), за проявом специфічної цитопатичної дії у моношарі чутливих культур клітин.

Штами вірусів хвороби Ауескі та трансмісивного гастроентериту свиней були отримані з колекції Банку штамів мікроорганізмів Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів, їх досліджували у лікувально-профілактичній, лікувальній та профілактичній схемах застосування хімічної сполуки.

Вивчення біологічних властивостей дослідних вірусів проводили за стандартними методиками (Гринин А. С., 1971; Лярски З., 1980; Адамс Р., 1983 і ін.). Цитотоксичність досліджуваної хімічної сполуки вивчали мікрометодом у перещеплюваних культурах клітин. Параметри токсичності хімічних речовин визначали за отриманими в досліді значеннями максимально допустимої концентрації (МДК) та мінімально активної концентрації (МАК) (Вотяков В.И., 1986; Burleson F.G., 1989; Kinchington D., 2005 і ін.).

Противірусну дію досліджуваних хімічних речовин вивчали за допомогою мікрометоду скринінгу антивірусних властивостей сполук із визначенням хіміотерапевтичного індексу (Вотяков В.И., 1986; Burleson F.G., 1989; Kinchington D., 2005 і ін.).

#### **Біологічні системи:**

— *in vitro*, в яких досліджені біологічні властивості вірусів та оцінені цитотоксичні і противірусні властивості хімічної сполуки: - паспортизовані перещеплювані культури клітин тварин, які були отримані з Клітинного банку ліній тканин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України:

— СНЕВ (культура клітин нирки ембріону свині версенізована);

— ВНК-21 (культура клітин нирки новонародженого сірійського хом'ячка);

— СК-6 (нирки свині).

Культивування усіх ліній клітин проводили використовуючи поживне середовище DMEM (HyClone) з додаванням 10% ембріональної сироватки крові телят (HyClone), прогрітої при 56 °С протягом 1 години.

Дослідження у культурах клітин проводили у 96-лункових планшетах, які інкубували у CO<sub>2</sub> інкубаторі за температури 37 °С та 88% вологості повітря протягом 4-ох діб.

Культури клітин постійно досліджували на відсутність сторонньої контамінації іншими мікроорганізмами.

**Хімічна сполука** — нова, синтезована в Грузинському технічному університеті (групою вчених під керівництвом д-ра Шота Дгебуадзе), індол-вмісна тетрациклічна конденсована сполука, а саме 3Н-бензофуоро(2,3-*f*)-1,2,3-бензотріазол (надалі Сполука).

Сполуку розчиняли у нетоксичній концентрації диметилсульфоксиду (1%), яку досягали шляхом додавання поживного середовища.

Для визначення максимально допустимої концентрації (МДК) Сполуки використовували вказані вище культури клітини. В дослідях застосовували не менш, ніж три лунки в планшетах з культурою клітин для кожного розведення Сполуки в поживному середовищі. Щодня проводили мікроскопічне обстеження дослідних та контрольних культур

клітин для виявлення наявності або відсутності цитотоксичної дії. За МДК Сполуки приймали її найбільше значення, яке не викликало дегенерації моношару клітин.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної техніки та Microsoft Excel. При цьому визначали середнє арифметичне ( $M$ ), статистичну похибку середнього арифметичного ( $m$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\delta$ ), показник різниці між середнім арифметичним двох варіаційних рядів за критерієм вірогідності ( $td$ ) і таблицею Стьюдента. Різницю між двома величинами вважали вірогідною при  $P < 0,01$ ;  $P < 0,001$  за Плохінським Н. А. (1961).

**Результати й обговорення.** Герпесвірусні інфекції є однією із важливіших медико-соціальних проблем, що обумовлено їх широким розповсюдженням і безмежно широким спектром їх клінічних проявів і ускладнень. Герпесвіруси характеризуються поліорганним тропізмом, здатні уражати практично всі органи і системи організму хазяїна, викликаючи латентну, гостру та хронічну форми інфекції.

За даними ВООЗ, захворювання, обумовлені вірусом простого герпесу, займають друге місце у світі (15,8%) після грипу (35,8%) за частотою смертних випадків внаслідок вірусних інфекцій, а герпетичні енцефаліти складають 20% всіх вірусних інфекцій центральної нервової системи.

Усі герпесвіруси мають виражену імуносупресивну дію, пригнічують клітинні та гуморальні реакції імунітету, що в свою чергу призводить до неможливості видалення вірусу з організму.

Репродукція герпесвірусів у чутливій клітині – складний процес, що відбувається за участю багатьох віріонних, клітинних, вірусіндукованих і вірусомодифікованих ензимів.

Активізуючий реплікацію вірусу ефект нерозривно пов'язаний з порушенням вмісту в клітині циклоаденозинмонофосфату (цАМФ), роль якого значна у реалізації різних внутрішньоклітинних процесів. В інфікованій вірусом герпесу клітині різко знижується рівень цАМФ. Порушення рівноваги між клітиною і ВПГ під впливом провокуючих факторів призводить до підсилення реплікації вірусу, що клінічно проявляється загостренням інфекції. Герпесвіруси, як усі ДНК-віруси, застосовують різні механізми, які дозволяють їм збільшити час ефективної реплікації і розповсюдженню вірусних часток.

За літературними даними, були спроби винайдення способу зниження інфекційної активності герпесвірусу хвороби Ауескі шляхом застосування бромовініл-деоксиуридину (БВДУ), ацикловіру та дигідроксипропоксиметилгуаніну (ДГПГ) [1, 2]. При цьому виявили, що БВДУ інгібував ВХА в системі *in vitro*, але ця сполука не захищала піддослідних мишей від летальної дії вірусу, і характеризувалась лише незначним впливом на зменшення титру ВХА та незначним періодом подовження виживання мишей. Ацикловір та ДГПГ виявились менш активними, ніж БВДУ при тестуванні щодо ВХА в клітинах ВНК (нирки новонародженого сирійського хом'яка), але терапія із застосуванням ДГПГ була ефективнішою для мишей, за якої зменшувався титр вірусу, та збільшувався строк виживання мишей, які отримували потенційно смертельну дозу інфекційного агенту. Ацикловір та ДГПГ були більш активні в системі *in vitro* щодо ВХА при застосуванні їх у культурі клітин миші замість культури клітин хом'яка [3].

Також був відомий спосіб зниження активності вірусу трансмісивного гастроентериту свиней в культурі клітин ST (тестикулу свині), при якому в якості інгібіторів використовували дві солі цинку: хлорид цинку ( $ZnCl_2$ ) та сульфат цинку ( $ZnSO_4$ ), які знижували титри вірусу, а також знижували синтез вірусних білків при їх застосуванні під час проникнення вірусу в чутливу клітину та в різні моменти часу після проникнення вірусу до клітини. Солі цинку інгібували проникнення або вихід вірусу з клітин, а також впливали на внутрішньоклітинні фази життєвого циклу вірусу. Однак, ці солі цинку не проявляли віруліцидний ефект та не впливали на адсорбцію вірусу ТГС на чутливих клітинах [4].

Інфекційну активність вірусу ТГС намагались знижувати в культурі клітин ST та РК-15 (нирки свині) при застосуванні, в якості інгібуючого агенту, солі — хлориду літію (LiCl). При цьому, інфікування клітин вірусом не відбувалось при попередній обробці цією сполукою клітин або вірусу. При додаванні хлориду літію до вже інфікованих клітин також знижувало інфекційну активність вірусу ТГС [5].

Також застосовували в якості інгібіторів вірусу ТГС і наносполуки срібла, (в культурі клітин ST), включаючи сферичні наночастинки (NM-300), 2 типи нанопровідників (XFJ011) та колоїди (XFJ04). Наносполуки срібла були ефективні у запобіганні розвитку інфекції в системі *in vitro* в якості віруліцидного препарату або як інгібітор взаємодії вірусу з чутливою клітиною, а саме на стадії проникнення вірусу в клітини [6].

Поставлену перед нами задачу було вирішено шляхом застосування нами нової індол-вмісної тетрациклічної конденсованої сполуки, а саме: 3Н-бензофуоро(2,3-f)-1,2,3-бензотріазолу, синтезованої в Грузинському технічному університеті (групою вчених під керівництвом д-ра Шота Дгебуадзе).

Ми вводили Сполуку у біодоступній формі до перещеплюваних культур клітин тварин, а саме: ВНК-21 (нирки новонародженого сирійського хом'яка), СНЕВ (нирки ембріону свині версенізованої), SK-6 (нирки свині) за схемами: за добу до зараження вірусом (профілактична схема), під час адсорбції (лікувально-профілактична схема) та після адсорбції (лікувальна схема) вірусу. Визначили противірусну активність 3Н-бензофуоро(2,3-f)-1,2,3-бензотріазолу в культурах клітин щодо вірусів хвороби Ауескі та ТГС.

При лікувально-профілактичній схемі на моношар культур клітин вносили підтримуюче середовище, що містило Сполуку у МДК (25 мкг/см<sup>3</sup>) для кожної культури клітин та десятикратні розведення вірусної суспензії по 4 лунки на кожне у співвідношенні 1:1. Лікувальна схема передбачала внесення МДК Сполуки через 1,5 год після інфікування клітин вірусом. При профілактичній схемі МДК Сполуки вводили на клітини за 24 год до зараження їх вірусом. Противірусну активність Сполуки оцінювали протягом 96-ти год за здатністю до інгібіції цитопатогенної дії (ЦПД) вірусів обох груп вірусів: ДНК-вмісних - на прикладі вірусу хвороби Ауескі (табл. 1) та РНК-вмісних - на прикладі вірусу трансмісивного гастроентериту свиней (табл. 2).

Таблиця 1

**Зниження титру інфекційної активності в системі *in vitro* вірусу хвороби Ауескі при застосуванні 3Н-бензофуоро(2,3-f)-1,2,3-бензотріазолу за двома схемами застосування, Іg ТЦД50/см<sup>3</sup>**

Культура клітин	Схеми застосування та показник інгібування інфекційних властивостей ВХА в Іg ТЦД <sub>50</sub> /см <sup>3</sup> , n=5	
	Лікувальна	Лікувально-профілактична
ВНК-21	4,67±0,08	4,23±0,07
СНЕВ	3,73±0,06	3,53±0,08
SK-6	-	4,14±0,12

Таким чином, при застосуванні Сполуки щодо вірусу хвороби Ауескі в лікувально-профілактичній схемі виявили значний інгібуючий ефект, а саме: зниження титру інфекційної активності збудника на 3,53±0,08 - 4,23±0,07 Іg ТЦД50/см<sup>3</sup>, що є достовірно значимим та підтвердженим у трьох біологічних системах - культурах клітин різного походження, як за видовим, так і органічним джерелом їх отримання, а саме: нирки новонародженого сирійського хом'яка, нирки ембріону свині, нирки дорослої свині. У лікувальній схемі застосування Сполука володіла значним противірусним ефектом у двох біологічних системах, знижуючи титр вірусу достовірно на 3,73±0,06 - 4,67±0,08 Іg ТЦД50/см<sup>3</sup>, що є значним показником для сполуки, яка є кандидатом у противірусний препарат.

**Зниження титру інфекційної активності *in vitro* вірусу ТГС при застосуванні індол-вмісної сполуки 3Н-бензофуоро(2,3-*f*)-1,2,3-бензотріазолу в трьох схемах застосування, lg ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>**

Культура клітин	Схеми застосування та показник інгібування титру активності вірусу в lg ТЦД <sub>50</sub> /см <sup>3</sup> , n=5		
	Лікувальна	Лікувально-профілактична	Профілактична
ВНК-21	2,16±0,04	2,11±0,05	1,83±0,04
СНЕВ	-	2,98±0,02	-
СК-6	3,12±0,08	2,94±0,05	-

Таким чином, застосування Сполуки щодо представника РНК-вмісних вірусів - вірусу ТГС свідчить про значну протівірусну дію у лікувально-профілактичній схемі застосування, що підтверджено достовірно значимим зниженням показників титру інфекційної активності вірусу на 2,11±0,05 - 2,98±0,02lg ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup> у трьох біологічних системах (культурах клітин ВНК-21, СНЕВ, СК-6). Спостерігали у двох культурах клітин значну інгібіцію активності вірусу (в культурі клітин ВНК-21 та СК-6) на 2,16±0,04 - 3,12±0,08 lg ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>, а також виявили протівірусну активність у профілактичній схемі за застосування Сполуки у культурі клітин ВНК-21 на 1,83±0,04 lg ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>.

Отже, нами доведено ефективність застосування Сполуки в якості протівірусної речовини у способах зниження інфекційної активності для представників ДНК- та РНК-вмісних вірусів, а саме герпесвірусу І типу (вірусу хвороби Ауескі) та коронавірусу (вірусу трансмісивного гастроентериту свиней) у культурах клітин тваринного походження. Виявлена біологічна закономірність протівірусної дії Сполуки у декількох біологічних системах та у різних схемах її застосування.

## В И С Н О В К И

У результаті проведених досліджень із визначення цитотоксичних та антивірусних властивостей вперше доведено ефективність способу зниження інфекційної активності герпесвірусу і коронавірусу тварин із застосуванням 3Н-бензофуоро(2,3-*f*)-1,2,3-бензотріазолу. Сполука може бути рекомендована в якості ефективного протівірусного засобу у клінічних випробуваннях за розробленим способом зниження інфекційних властивостей вірусів.

## ANTIVIRAL CHEMOTHERAPEUTIC TOOL IN THE FIGHT VIRAL INFECTIONS

*Z. S. Klestova<sup>1</sup>, V. S. Tashuta<sup>1</sup>, A. K. Voronina<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains of Microorganisms  
30, Donetska str., Kiev, 03510, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Pharmacology and Toxicology AMS of Ukraine  
14, Eugene Pottier str., Kyiv, 03680, Ukraine

## S U M M A R Y

The data on the applied of new indole-containing condensed tetracyclic compounds 3H-benzofuro (2,3-*f*) -1,2,3-benzotriazolu and proven its effectiveness in biological models (cell cultures of animal origin) who had not previously used in testing antiviral action of indole-containing compounds. Demonstrated the ability of compounds to reduce the infectious activity of the virus Aujeszky and porcine transmissible gastroenteritis virus. The compound has a pronounced antiviral activity against viruses of both groups (DNA and RNA-containing viruses) reduce a title in TTSD50

1,83-4,67 lg / cm<sup>3</sup> in more than two biological systems and schemes use two compounds (medical and medical-preventive doses), which indicates the true biological regularity.

**Keywords:** VIRUSES, INFECTION, CHEMOTHERAPY.

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В БОРЬБЕ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

З. С. Клестова<sup>1</sup>, В. С. Таушта<sup>1</sup>, А. К. Воронина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-контрольный институт биотехнологии и штаммов  
микроорганизмов  
ул. Донецкая, 30, г. Киев, 03510, Украина

<sup>2</sup>Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины  
ул. Эжена Потье, 14, г. Киев, 03680, Украина

### А Н Н О Т А Ц И Я

Приведенные данные по примененному новому индол-содержащему конденсированному тетрациклическому соединению 3Н-бензофуоро(2,3-f)-1,2,3-бензотриазол, и доказана его эффективность в биологических моделях (культурах клеток животного происхождения), которые ранее не использовали при тестировании противовирусного действия индол-содержащих соединений. Показана способность соединения снижать инфекционную активность как вируса болезни Ауески, так и вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней. Соединение обладает выраженной противовирусной активностью в отношении представителей обеих групп вирусов (ДНК и РНК-содержащих вирусов), понижающих титр на 1,83-4,67 lg ТЦД<sub>50</sub> / см<sup>3</sup> в более чем в двух биологических системах и двух схемах применения соединения (лечебной и лечебно-профилактические), что указывает на достоверную биологическую закономерность.

**Ключевые слова:** ВИРУСЫ, ИНФЕКЦИЯ, ХИМИОТЕРАПИЯ.

### Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Pirtle E. C., Sacks J. M., Nachman R. J. Antiviral effectiveness of butylatedhydroxytoluene against pseudorabies (Aujeszky's disease) virus in cell culture, mice, and swine // *Am. J. Vet. Res.* — 1986. — V. 47(9). — P. 1892–1895.
2. Rollinson E. A. Comparative efficacy of three 2'-fluoropyrimidine nucleosides and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine (BW B759U) against pseudo-rabies and equin-erhino-pneumonitis virus infection in vitro and in laboratory animals // *Antiviral. Res.* — 1987. — V. 7(1). — P. 25–33.
3. Field H. J. Chemotherapy of Aujeszky's disease (pseudorabies) in the mouse by means of nucleoside analogues: bromovinyldeoxyuridine, acyclovir, and dihydroxypropoxymethylguanine // *Antiviral Res.* — 1985. — V. 5(3). — P. 157–68.
4. Wei Z., Burwinkel M., Palissa C. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro // *Vet. Microbiol.* — 2012. — V. 160(3-4). — P. 468–72.
5. Ren X., Meng F., Yin J. Action mechanisms of lithium chloride on cell infection by transmissible gastroenteritis coronavirus // *PloS. One.* — 2011. — V. 6(5). — P. 186–189.
6. Lu X., Wang P., Bai R. Inhibitory effect of silver nanomaterials on transmissible virus-induced host cell infections // *Biomaterials.* — 2014. — V. 35(13). — P. 4195–4203.

**Рецензент** — М. В. Бабкін, к. вет. н., ДНКІБШМ.