

УДК : 619:578

З. С. КЛЕСТОВА, доктор ветеринарних наук

О. С. ЗОЗ, кандидат ветеринарних наук

О. М. МЕЛЬНИЧЕНКО

М. І. МАРЧЕНКО, аспірантка*

Інститут ветеринарної медицини НААН, м. Київ

ПОШУКИ ПІДХОДІВ ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИН ПРИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ ТВАРИН

В статті розглянута можливість застосування рослин у противірусній терапії тварин

Ключові слова: сполуки, рослини, віруси, тварини, противірусна дія.

На сьогодні вірусні інфекції характеризуються значним розповсюдженням серед тварин, високим рівнем їх захворюваності та загибелі. З кожним роком зростає кількість емерджентних інфекцій. Саме тому актуальним стає питання розробки сучасних нешкідливих для організму ссавців ефективних противірусних засобів. Деякі з таких препаратів вже існують на ринку. Однак, пошук інгібіторів вірусної активності, в тому числі і отриманих з рослинної сировини, залишається актуальним і перспективним напрямком ветеринарної науки.

Метою цієї роботи є огляд щодо практичного застосування рослин, які володіють вираженими противірусними властивостями для їх подальшого вивчення та впровадження у ветеринарну практику.

Термін «противірусний агент» включає в себе дуже широке поняття. До противірусних засобів відносять вакцини, інтерферони, індуктори інтерферонів, противірусні препарати. В біології застосовують назву «антивірусний агент», в медицині – «противірусний засіб», у фармакології – «противірусний агент», «противірусний препарат». Але, незалежно від того, яке словосполучення використано, цей термін визначає агента, який призводить до загибелі вірусів або подавляє їх реплікацію і, відповідно, гальмує їх можливість до репродукції (розмноження). Або, висловлюючись інакше, противірусний агент – природна або штучна сполука, яка протидіє вірусній інфекції, викликаючи інактивацію вірусу та призводить до терапевтичного або профілактичного ефекту [1,15].

Механізм дії інгібіторів вірусів або противірусних агентів різний. Одні речовини діють на вірус поза клітиною, інші – на віруси, що знаходяться всередині інфікованої клітини на різних етапах його морфогенезу.

Але, антивірусний агент повинен припиняти чи гальмувати цикл репродукції вірусу, не спричиняючи токсичного впливу на здорові клітини.

Пошук речовин, які володіють антивірусною активністю триває з 1950-х років [15], перших успіхів в цьому напрямку було досягнуто при використанні метисазону (синтезованому у 1955 р.) для профілактики натуральної віспи та при використанні похідних йодоксурідину, який застосували при лікуванні кератиту герпесного походження [2,3,15,18].

* Науковий керівник – доктор ветеринарних наук З. С.Клестова.

Відкрита противірусна активність піримідинових та пуринових нуклеозидів та щого ряду інших сполук.

На шляху до створення та застосування ефективних хіміопротифілактичних антивірусних засобів стоять різні перешкоди, основні із них:

1. пізня діагностика вірусних інфекцій тварин, за рахунок чого лікування стає малоефективним або неефективним;
2. близька спорідненість за молекулярним складом, що існує між клітиною хазяїна та багатьма вірусами;
3. виникнення резистентності у вірусів, внаслідок мутацій, до раніше ефективних противірусних препаратів.

Також вагомою причиною повільного прогресу у створенні нових антивірусних препаратів, у порівнянні з антибактеріальними препаратами, є проблема селективності дії [4,15].

Кожна антивірусна речовина повинна вибірково діяти на патоген в присутності інших живих клітин, для яких вона буде нешкідливою. Значною різницею в біохімічних ланцюгах у метаболізмі прокариотичних бактеріальних клітин та клітин ссавців, є можливість селективного впливу антибактеріальних препаратів на ранніх стадіях захворювання, діючи на патоген, не завдаючи шкоди організму хазяїна. Ця значна різниця у біохімічних метаболічних процесах прокариотичних бактеріальних клітин та клітин еукаріотів (в т.ч. ссавців), призвела до створення ряду ефективних протифілактичних препаратів.

Але, незважаючи на ніби-то примітивну будову вірусів, вони є величезною проблемою для створення дієвого противірусного засобу. Це зумовлено тим, що оскільки віруси є внутрішньоклітинними паразитами і протягом свого реплікативного циклу фізично та функціонально проникають в клітини та клітинні цикли організму хазяїна, стають майже недоступними для дії антивірусних речовин. Деякі віруси мають властивість персистувати в латентному стані [5,13], і в цьому випадку антивірусні препарати можуть бути мало ефективними.

В зв'язку із швидким розповсюдженням вірусних інфекцій, хіміотерапія в практиці лікування інфекційних захворювань починає набувати більшого значення.

Історія хіміотерапії вірусних інфекцій в колишньому СРСР відноситься до кінця 60-х - початку 70-х років ХХ століття, коли були встановлені противірусні властивості похідних адамантана і почалось широке впровадження препаратів «Амантадину» та «Ремантадину» в період пандемії гонконгського грипу (1967-1968 рр.). Багато досягнень того часу стало можливим, завдяки працям низки науковців, зокрема, академіків АМН СРСР А. А. Смородинцева, В. М. Жданова, проф. Д. М. Злиднікова, П. Д. Старшова, Г. І. Карпухіна, В. Г. Платонова. У 70-х – 80-х роках ХХ сторіччя СРСР утримував лідируючі позиції в світі з розробки і застосування противірусних препаратів для лікування і профілактики грипу, а надалі цей досвід, і принципово нові розроблені противірусні препарати, застосовували при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій.

На жаль, проблема ефективності лікування вірусних інфекцій загострюється, а саме тоді, коли виникає спалах якогось вірусного захворювання із стрімким розповсюдженням в окремому регіоні або, взагалі у світі. Так було під час епідемії SARS, ентеровірусної інфекції в Китаї, викликані штамом EV71.

Актуальність проблем розробки противірусних препаратів, як правило, визначається наявністю, чи відсутністю профілактичних вакцин проти інфекцій, які повторюються. Противірусні препарати і стратегії лікування багатьох вірусних захворювань не розроблені, а фундаментальні і клінічні дослідження в цій галузі проводяться роздільно, невеликими групами спеціалістів [47]. Відомо й те, що ефективні вакцини відсутні і проти основних хронічних вірусних захворювань. Епідемія “пташиного грипу” H_5N_1 (1997 – 2006), і потім пандемія грипу H_1N_1v –2009, викликана вірусом “свинячого” походження (H_1N_1v - 2009), показали необхідність ревізії стану проблем з розробкою вакцин і противірусних препаратів [47, 54].

Відомо, що першими противірусними препаратами, дозволеними для лікування вірусних інфекцій були “Амантадин” і “Ацикловір”. “Амантадин”, або похідна 1-аміноадамантана, використовують до теперішнього часу в Японії, США, європейських країнах.

Відносно препарату “Амантадин” було встановлено, що він блокує більш пізні стадії накопичення та виходу вірусу з клітини. Препарат взаємодіє з протеїнами мембрани вірусу (гемаглютинінами), порушуючи процес обволікання вірусу, тим самим змінюючи інфекційні властивості патогену [15].

Також було встановлено, що існують мутанти не чутливі до “Амантадину”. Це відбувається через зміну гемаглютинінів вірусної оболонки [2].

В Росії замість «Амантадину» в практику лікування грипозної інфекції був впроваджений менш токсичний і більш удосконалений препарат “Ремантадин”. Але, слід пам'ятати, що чутливість штамів вірусів до противірусних препаратів може змінюватись, вони можуть, в результаті мутацій, ставати резистентними до дії цих засобів.

Різноманітність вірусних інфекцій і їх збудників призводить до необхідності створення етіотропних препаратів, спрямованих на окремі представники родин патогенів. При цьому, в більшості випадків, етіотропна терапія конкретними противірусними препаратами може виявитись високоефективною по відношенню до одного з представників родини вірусів і практично неефективною проти іншого представника тієї ж родини.

Основні мішені для атаки противірусних речовин

Виходячи з будови вірусів, противірусні сполуки можуть взаємодіяти з різними структурними одиницями вірусів. Це і молекули вірусної оболонки, і нуклеїнової кислоти, і вірусні протеїни та інші сполуки. Оболонка вірусів є значною мішенню при антивірусній хіміотерапії, так як порушення її цілісності може призвести до порушення адсорбції, проникнення вірусу у клітину, циклу його реплікації.

Зрілі віріони в позаклітинному просторі є мішенню для противірусних засобів, які взаємодіють з ними поза клітиною, наприклад, дивоксаніл (WIN) [16].

Дія противірусних сполук на нуклеїнові кислоти призводить до порушень вірусного геному, а відтак до порушень кодування та продукування вірусних протеїнів/ензимів і, як наслідок, може змінити або припинити вірулентність вірусів.

Вірусні протеїни являють собою унікальну мішень для дії антивірусних препаратів. Це стосується, як структурних протеїнів, так і функціональних ензимів.

Синтетичні пептиди є найбільш придатним класом хімічних сполук, які б логічно можна використати для захисту специфічних рецепторів клітин від будь-яких вірусів. Але, на думку вчених, великою проблемою для клінічного використання цих субстанцій є висока їх ціна та повільна фармакокінетика цих речовин [5,12].

В дослідженнях *In vitro* було встановлено, що короткі пептиди та розчинні CD4+ можуть бути використані для блокування адсорбції вірусу СНІДУ [15].

Дуже важко вплинути на вірус в стадії пенетрації/роздятнення його, яке в більшості ініційовано клітинними ферментами.

Багато вірусів використовують ферменти для реплікації своїх нуклеїнових кислот за рахунок клітинних молекул. Як правило, найбільш важливими ферментами є віруспецифічні полімерази, які є мішенню при антивірусній терапії [13].

Також були здійснені спроби синтезувати антивірусні речовини, які б стимулювали захисні механізми клітини хазяїна. Активно вивчаються різноманітні біологічні механізми відповіді на атаку вірусу, наприклад, стимулювання утворення індукторів інтерферону [8, 10, 24].

Як відомо, перша група противірусних препаратів була представлена аналогами азотистих основ, які можна поділити на два класи:

- термінуючі нуклеозиди, вбудовування яких в полінуклеотидний ланцюг ДНК призводить до зупинки синтезу дочірнього ланцюга ДНК;
- інгібітори полімерази чи ферментів обміну нуклеозидів.

Надалі слідували широко використовувані аналоги нуклеозидів. Ці препарати прийшли на зміну азидотимідину і являли собою, головним чином, інгібітори зворотньої транскриптази, наприклад, ВІЛ. Цей напрямок залишається найбільш цікавим для багатьох дослідників при створенні противірусних препаратів.

Практично всі противірусні препарати представлені, так званими, низькомолекулярними органічними сполуками, за незначним виключенням [47]. Аналізуючи представлений на ринку ряд противірусних препаратів, необхідно відмітити, що сучасні противірусні засоби спрямовані, головним чином, на вірусспецифічні білки і зміну їх функцій.

Вірусні полімерази є однією із центральних лікарських мішеней при розробці лікарських препаратів для лікування більшості вірусних інфекцій.

Майже десятиріччя пройшло з тих пір, як була встановлена роль сигнальних систем клітин в життєвому циклі вірусів. Це відкриття, в розумінні механізмів адаптації вірусів до клітин, має принципове значення. Результати багаточисельних досліджень показали, що вірусам властива дія на ключові сигнальні системи клітин. Важливе значення в контролі репродукції вірусів має один з основних сигнальних шляхів, залежних від фосфотиділінозитол-3-кінази (фi-3-кіназний шлях) [39]. Наприклад, виявили, що існує прямий зв'язок між функціями білку NS1 вірусу грипу, рівнем його патогенності і активністю фосфотиділінозитол – 3 – кіназного шляху. Таким чином, білок NS1 є дуже важливою лікарською мішенню для створення ефективних засобів лікування грипу. Вже створені антагоністи цього білку та доведена їх ефективність.

Дослідження генетичних основ взаємодії вірусного геному з клітиною в процесі репродукції дозволило ідентифікувати велику кількість білків і відповідно генів, втягнутих у формування противірусної відповіді та забезпечення функцій, необхідних для ефективної експресії вірусних генів. Це дозволило встановити ті з

них, які визначають генетичні основи адаптації вірусу в клітині господаря. При дослідженні експресії генів в інфікованих клітинах, виникає зацікавленість в першу чергу до певного спектру клітинних генів, пов'язаних з противірусним захистом. Виявили, що кількість таких генів суттєво перевищує кількість ідентифікованих раніше клітинних білків, які індукуються інтерфероном. У результаті індукції інтерферону вірусами грипу активується синтез більш, ніж 70 білків, необхідних клітинам для противірусного захисту. Значення цих досліджень важко переоцінити, так як на їх основі формується нова стратегія пошуку і систем тестування нових лікарських препаратів.

Активно ведуться спроби конструювання інгібіторів злиття по відношенню до вірусів грипу.

Технології пептидного синтезу в значній мірі визначають перспективи розвитку фармацевтичної промисловості, особливо в галузі противірусних препаратів. Слід відмітити також відносну простоту дизайну пептидних інгібіторів і широкі можливості конструювання пептидоміметиків.

Не менш перспективним є конструювання малих (мікро)інтерферуючих РНК-(міРНК) – блокаторів реплікації чи експресії вірусних РНК. Показана висока ефективність препаратів на їх основі при найпростіших методах введення (наприклад, інтраназальному), що було продемонстровано на моделях грипозної інфекції.

Можливість використання мі-РНК, адресованих як для дії на вірусний геном, так і на клітинні гени, робить цю групу сполук особливо цінними і перспективними.

Нагадаємо, що 2006 рік був роком отримання Нобелівської премії Ендрю Захарі Файером, за відкриття ефекту РНК-інтерференції гашення активності певних генів.

Мікро РНК (мі-РНК) – це новий клас регуляторних РНК, які мають розмір приблизно 22 нуклеотиди, синтез яких характерний для багатьох еокаріот. Результат дії мі-РНК, спрямованої на вірусспецифічні мРНК, є згубним для репродукції вірусів і вони здатні блокувати будь-яку з ключових функцій вірусів.

Унікальність цього природного явища в регуляції активності клітинних генів швидко стала предметом прикладних досліджень. Тому найважливішими конкурентами більшості противірусних препаратів в останні роки стали мікроінтерферуючі РНК, специфічно спрямовані на найбільш “інтимні” процеси адаптації вірусів до клітин-господарів. Опубліковані технології отримання мі-РНК, спрямовані на найбільш небезпечні віруси. Мова йде про технології швидкого дизайну і випуску противірусних препаратів на основі мі-РНК. Більшість подібних розробок орієнтовані на нові інфекції та інфекції, що знов повертаються. Вони створюються з метою швидкої реєстрації засобів профілактики і лікування цих інфекцій за прийнятими стандартами (незалежно від їх специфічності). В цілому це відноситься до тих захворювань, для яких немає реально ефективних звичайних лікувальних препаратів (геморагічні лихоманки, в тому числі Ебола і Марбург, SARS, пандемічний грип, ентеровірусні інфекції). Апробовані різні підходи і конструювання інгібіторів на основі мі-РНК, досліджені способи введення і різні типи носіїв. Розробляється стратегія застосування цих препаратів в комбінації з іншими мі-РНК – так звані мі-РНК коктейлі, спрямовані одночасно на клітинні гени. Мі-РНК використовують також, як інструмент в ідентифікації клітинних білків, необхідних для реплікації вірусів.

Таким чином, з врахуванням нових орієнтирів змінюється сучасний підхід до хіміотерапії вірусних інфекцій. Фактично, мова йде про управління інфекційним процесом через клітинні функції і глобальні реакції організму.

Мета цієї статті не в тому, щоб дати характеристику противірусним препаратам штучного синтезу. А в тому, щоб частково висвітлити сучасний стан досліджень у противірусній терапії, можливість застосування рослинної сировини в якості джерел сполук, що володіють противірусною дією.

Рослини є не тільки важливим джерелом живлення для тварин, вони ще мають широкий спектр застосування в гуманній та ветеринарній медицині. Історія застосування рослин, як ліків коріннями сягає античних часів.

Так, рослини та рослинна продукція використовувалися при лікуванні різних інфекційних захворювань багато сторіч підряд. Та основні механізми дії багатьох речовин, які є в рослинах були пояснені з розвитком науки та техніки.

Значний успіх був досягнутий в дослідженнях при застосуванні рослин щодо їх антибактеріальної та антифунгіцидної дії, чого не скажеш про дослідження з антивірусної дії. Серед причин - тісний взаємозв'язок метаболічних процесів у клітинах хазяїна і реплікаційних процесів вірусів у інфікованій клітині [20,38].

Але існують відомі види рослин, які володіють яскраво вираженими антимікробними, антивірусними властивостями. Із рослин виділені сполуки, які можуть слугувати прототипами хімічних речовин для створення нових хіміотерапевтичних препаратів.

Антивірусні речовини, що виділені з вищих рослин

Антивірусними та цитотоксичними властивостями володіє широкий спектр сполук, виділених з рослин, що належать до різних родин та зустрічаються в різноманітних куточках світу. Крім того, встановлено, що і культури клітин та тканин рослин, отримані біотехнологічним шляхом, мають сполуки з антивірусними властивостями [21,22].

Речовини рослинного походження, які володіють антивірусними властивостями, різні за своєю хімічною природою і належать до різних класів хімічних сполук: поліфеноли (госсипол), флавоноїди (кверцетин, дигідрофизетин, дигідрокверцетин), ізофлавоноїди (геністин, ацетилгеністин, даїдзин, гліцитин), кислоти (галлова, кофейна кислоти), алкалоїди (нуфарин, - і -гомохелідоніни, криптоплеурин), хінони (юглон), сапоніни (неідентифіковані із різних видів рослин), білки (виділені із різних видів рослин) і ін. Ряд препаратів містять комплекс речовин, отриманих з рослинної сировини

Найбільш активний інтерес спеціалістів викликають флавоноїди, які володіють протизапальними, антиоксидантними і противірусними властивостями. Більшість природних флавоноїдів володіють високою антиоксидантною активністю, здатністю до подавлення систем активації транскрипційного фактору NFκ-B, що регулює транскрипційну активність генів, які кодують протизапальні цитокіни, або прямою противірусною активністю по відношенню до вірусів, які викликають масові захворювання [54, 48]. Антиоксидантний захист в таких умовах є найважливішим компонентом терапії. На основі флавоноїдів здійснюється синтез селективних противірусних препаратів. До таких флавоноїдів відносять, наприклад, дигідрокверцетин, який пройшов випробування в Інституті грипу (Росія) [45]. Дигідрокверцетин проявив як противірусну активність, так і високу здатність до

дезінтоксикації, що робить його важливим компонентом у комплексній терапії грипу.

Противірусна активність деяких виділених із рослин речовин, скоріше за все, носить вибірковий характер. Є препарати з широким спектром антивірусної дії, наприклад, іманин, який гальмує репродукцію деяких вірусів. Іншим препаратам властивий вузький спектр антивірусної дії (аренарин).

Окрім цього, деяким речовинам рослинного походження, що володіють противірусною дією, властива також і протибактеріальна (канаванін, нуфарин), або протигрибкова (юглон, плумбагін) активність. Інші – слабо гальмують розмноження мікроорганізмів (госсипол) або зовсім неактивні. Окремі речовини, разом із противірусною оказують і протибластичну дію (криптоплеурин, юглон). Але кореляції противірусної активності рослинних речовин з їх протимікробними і протипухлинними властивостями, за літературними джерелами, виявити не вдалося.

Виявили широкий спектр лікарських рослин, що містять речовини з антивірусними властивостями, але вони в більшості своїй інгібують дію ДНК-вмісних вірусів і значно в меншій мірі – дію РНК-вмісних вірусів [31, 34, 69-90]. Однак, досліджено мало класів хімічних сполук, отриманих з рослинної сировини, щодо їх механізмів дії при встановленій фактично інгібіції вірусної репродукції. Цікаво, що подібну до ацикловіру дію встановили у екстрактів з рослин аглая духм'яна (*Aylala odorata*), моринга олійна (*Moringa oleifera*) та венілаго дрібнозубчастий (*Ventilago denticulate*) (в концентрації 100 мкг/см³) [91].

При дослідженні 400 видів рослин щодо їх противірусної дії (до вірусу хвороби Ауескі) виявили цілий ряд різних видів рослин активних по відношенню до цього патогену: кендир (*Apocynum* sp.), кендир конопляний (*A. cannabinura*), ваточник (*Asclepia scornuti*), полин (*Artemisia* sp.), айстра (*Asterdiva ricatus*), нетреба колюча, або страхополох, дурнишник колючий (*Xanthium* sp.), традесканція (*Tradescanti avirginiana*), чистотіл звичайний, або ластовине зілля, сіре зілля (*Chelidonium majus*), лапчатка, або перстач (*Potentilla fruticosa*), дзвоники (*Campanula trachelium*) і ін. (N.R. Farnsworth та інш., 1966, 1968).

Бадаєв Ф.А. і ін. також підтвердили можливість використання рослин в боротьбі із репродукцією згаданого вірусу. Наприклад, кумарини *Hippomarathrum microcarpum*, леспедеція (*Lespedeza bicolor*) пригнічують його розмноження, так як і хінони (емодин і шикалькин), і флавоноїди. Досліджено дію суми флавоноїдів із леспедеції (*Lespedeza tricolor Turcz.*), що проявляє віруліцидну дію на цей вірус і гальмує його репродукцію (Бадаєв і ін., 1975). Встановлено також антивірусну дію антибіотика рослинного походження (ізотіюціаната) рафаніна на вірус хвороби Ауескі (Rosztozky, 1968).

При вивченні інгібіції репродукції вірусу хвороби Ньюкасла виявили, що водний екстракт із меліси лікарської (*Mellisa officinalis L.*) успішно гальмує його репродукцію в курячих ембріонах і культурах клітин курячих ембріонів (Cohen et al., 1964; Herrmann, Kucera, 1967). Аналогічно діють і препарати деяких інших рослин родини губоцвітих, наприклад, м'яти перцевої (*Mentha piperita L.*) (Herrmann, Kucera, 1967; Kucera, Herrmann, 1967).

Встановлено, що водні екстракти хмелю звичайного (*Humulus lupulus L.* Родини *Cannabaceae*) гальмують репродукцію вірусів псевдосказу і хвороби Ньюкасла (Bartoszcze et al., 1968). Слабша активність виявлена у екстрактів

коридуба звичайного, або черешчатого (*Quercus robur*), трави звіробою (*Hypericum*), квітів липи серцевидної (*Tiliacordata*), листя толокнянки, або медвежого вушка (*Arctostaphylosuvaursi*). Причому, антивірусна активність не була пов'язана з вмістом в екстрактах танину.

Е. Planesde Banhero, I. Souto (1969) в своїх дослідженнях виявили, що водно-спиртовий екстракт із *Dunaliabreviflora* профілактично діє на вірус ящуру, інокульованого мишам.

Приклади сполук, що отримані з вищих рослин та володіють противірусною активністю, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Перелік деяких хімічних сполук, отриманих з вищих рослин, що володіють противірусними властивостями

П/н	Сполуки	Хімічний клас	Рослинне джерело	Основний напрям дії
1	2	3	4	5
1	Назва не відома	Фітоалексин полісахарид	Паслін клубненосний (<i>Solaniumtuberosum</i>) Фітофтора <i>Phytophthorainfestans</i>	Антивірусна
2	білки	Глюкопротеїд (амфотер)	<i>Phytolacca americana</i> <i>Phytolacca farmosus</i>	Поліовіруси, віруси грипу
3	білки	Інтерферон	Тютюн клейкий <i>Nicotiana glutinosum</i>	Антивірусна
4	Лікорицидинол	Гетероциклічний антибіотик, що містить N ₂	Лікорис (<i>Lyconis radiata</i>)	Антивірусна
5	Лікорицидин	Основний алкалоїд	Лікорис (<i>Lyconis radiata</i>)	Антивірусна
6	Хелеритрин	Основний алкалоїд	Чистотіл (<i>Chelidonium manis</i>)	Діє на фаги
7	Емагин	Основний алкалоїд	<i>Psycotropia</i> (<i>Psychatрия</i> <i>impracachuanha</i>)	Антивірусна
8	Окробамін	Основний алкалоїд	<i>Cabuncala spp, Striolata</i> <i>spp</i>	Віруси грипу
9	Криптоплеурин	Основний алкалоїд	<i>Кропива китайська</i> <i>Boehmeria cilindrica</i>	Антивірусна
10	Поліциклічні ароматичні вуглеводи	Піренові похідні	<i>Клівія кіноварна</i> <i>Clivia miniata</i>	Віруси герпесу, поліовіруси
11	Парасорбінова кислота	органічні кислоти	<i>Горобина звичайна</i> <i>Sorbus ancurogia</i>	Антивірусна
12	Кверцетин	Флаванол кислий	<i>Дуб, слива</i> <i>Quercus spp, Prunus</i> <i>domestica</i>	Антивірусна (поліовіруси)
13	Мотин	Флаванол кислий	Цитрусові, хлорофора висока Citrus spp, <i>ChlorophoraTinctoria</i>	Антивірусна

Історично склалася ситуація, коли для підвищення опірності до вірусних інфекцій тварин використовують рослини. Останні досягнення в області імунології виявили можливі механізми дії активних речовин, що містяться в рослинах. До них відносяться ефект ТН-1/ТН-2 балансу, дія протеїнів теплового шоку, а також взаємодії з Толл-подібними рецепторами. Активно досліджуються ці механізми щодо впливу на різні стадії вірусного циклу. Нижче наведені приклади щодо механізмів антивірусної дії сполук, які отримані з рослин.

Nurpericum perforatum (звіробій звичайний або продріярвлений)

В 1988 році, було зроблене сенсаційне відкриття: в дослідях на тваринах, встановлено, що звіробій звичайний (*Nurpericum perforatum*), з якого виділили речовину гіперін та гіперіцин, володіли антивірусною активністю по відношенню до вірусу СНІДУ. Було зроблено припущення, що гіперіцин володіє антивірусною дією по відношенню до вірусу СНІДУ в нетоксичних для організму дозах. Згодом, було виявлено, що гіперіцин активний по відношенню до майже усіх оболонкових вірусів, але не діє на віруси без оболонки. В клінічній практиці ця речовина може бути використана при терапії вірусу СНІДУ, гепатиту С, захворюваннях, викликаних вірусом грипу типу А, вірусом простого герпесу [38,33]. В клінічних випробуваннях спочатку виявили фототоксичність гіперіцину при внутрішньовенних введеннях, та його повну неефективність проти вірусу СНІДУ. Подібні ж результати були отримані і в дослідях при терапії вірусного гепатиту С. Але, лише згодом, встановили, що свою антивірусну дію гіперіцини виявляють лише в присутності світла. На жаль, цю умову неможливо створити в середині людського організму [36, 33, 38]. Пізніше було встановлено, що вміст гіперіцину в крові, при оральному застосуванні (в складі антидепресанту) становить 1/10000 дози, що є необхідним для прояву його антивірусної дії. Незважаючи на невдалі клінічні експерименти, зроблено припущення, що гіперіцин може застосовуватись для створення антивірусних препаратів [37].

Продовжуючи тему пошуку противірусних сполук, було встановлено, що сироп з ягід бузини трав'янистої (*Sambucus ebulus*) проявляє антивірусну дію по відношенню до вірусу грипу типу А. В лабораторних умовах було доведено, що компоненти цієї рослини згубно діють на десять штамів вірусу грипу. Згодом, було виявлено, що сироп з цих ягід значно стимулює імунну відповідь організму хазяїна, щодо вірусу грипу [47].

Дослідженнями встановлено, що глікоризин, який є компонентом коріння Лікорису (*Lyconis radiata*) є активним по відношенню до вірусу гепатиту С, до збудника вірусного енцефаліту та вірусу грипу в дослідженнях *in vitro*. Виявили, що ця речовина стимулює продукцію гаммаінтерферону, (який продукується Т-клітинами). Але, в той же час, при проведенні клінічних випробувань було неможливо чітко встановити, які саме механізми були задіяні при проведенні противірусної терапії: чи проявлялась пряма віруліцидна дія, чи проявився опосередкований ефект сполуки, в якості загальнозмцнюючого засобу [32, 38].

Було виявлено, що дуже часто рослини, які володіють антивірусними властивостями, активні по відношенню лише до одного вірусу. Так, британськими дослідниками було досліджено близько 100 рослин, 12 з яких проявили антивірусну дію по відношенню до 7-ми родин вірусів в нетоксичних дозах (в системі *in vitro*). В подальшому при проведенні клінічних випробувань на тваринах виявили, що ці сполуки проявили антивірусну активність по відношенню лише до одного вірусу [33,35].

Одним із напрямків досліджень механізмів дії сполук лікарських рослин на організм та на віруси, які як відомо, виробляються у відповідь на різноманітні стреси клітинами організму хазяїна, є дослідження протеїнів теплового шоку (ПТШ). Дослідженнями встановлено, що вони значно посилюють продукцію та транспортування внутрішньоклітинних протеїнів, посилюють імунну відповідь та підвищують життєздатність інфікованої клітини. Так, ряд сполук, або їх похідних, виділених з рослин, індукують та посилюють дію протеїнів теплового шоку. Застосування таких рослин, як правило, посилює загальну реактивність організму щодо вірусних інфекцій. Переважно такі рослини використовують в якості тоніків, адаптогенів та імунно-модуляторів. Серед них: лимонник китайський (*Schizandra chinensis*), солодка гола (*Glycyrrhiza glabra*), півонія незвичайна (*Paeonia anomala*), часник городній (*Allium sativum*) та інші [35].

Недавніми дослідженнями було встановлено, що існують Толл-подібні рецептори, завдяки яким макрофаги та дендритні клітини здатні індукувати системний захист організму шляхами, що були дотепер невідомі. Велика кількість Толл-подібних рецепторів міститься на мембранах імунних клітин. Їх роль полягає у детекції певних хімічних речовин, які присутні у вірусів, бактерій та грибів. Деякі лікарські рослини здатні стимулювати експресію та активацію деяких видів цих рецепторів. До таких рослин відносяться: астрагал перетинчастий (*Astragalus membranaceus*), трутовик лакований (*Ganoderma lucidum*), женьшень (*Panax ginseng*), ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea*), елеутерокок колючий (*Eleutherococcus senticosus*), дзвіночок крупноквітковий (*Platycodon grandiflorum*). Також було встановлено, що полісахариди таких рослин, як ромашка лікарська (*Chamomilla recutita*), календула (*Calendula officinalis*), баптизія тинкторія (*Baptisia tinctoria*) посилюють фагоцитоз, але специфічного зв'язку між ними та Толл-подібними рецепторами встановлено не було. Важливо пам'ятати, що полісахариди не розчинні у спирті. Тому в настоянках, міцніших за 35 – відсотків, вони відсутні. Ці речовини вводяться у вигляді порошку, інфузійній формі та в декоксованому вигляді [38].

Деякі моменти слід також згадати, які пов'язані з ТН-1/ТН-2 балансом. Клітини Т-хелпери (ТН) є своєрідними «квотербеками», та координують роботу гуморального та клітинного імунітетів. ТН клітини можуть бути не диференційовані та можуть диференціюватися в ТН-1 та ТН-2 клітини. Перші - сприяють клітинному, другі - гуморальному імунітету. Дизбаланс між цими двома видами клітин веде до «вірусного переважаня» інфікованого організму (при домінуванні ТН-2 клітин). В цьому випадку, виробляється велика кількість специфічних антитіл, спрямованих на вірус, або інший антиген, але ці клітини є недосконалими. За цих умов може бути перебіг таких захворювань, як хронічна втома, хронічні вірусні інфекції, такі як інфекція, викликана вірусом Енштейн-Барра [30,38]. Лікарські рослини можуть застосовуватись для відновлення рівноваги між ТН-1 і ТН-2 клітинами. Так, вже відомо 5 рослин, що впливають на відновлення балансу між цими клітинами. А саме, до них відносять: часник городній (*Allium sativum*), астрагал перетинчастий (*Astragalus membranaceus*), трутовик лакований (*Ganoderma lucidum*), грифолу кучеряву (*Grifola frondosa*), женьшень (*Panax ginseng*) [36]. В деяких випадках, застосування інших рослин може посилювати цей дизбаланс. Наприклад, ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea*) посилює цей існуючий дизбаланс [37].

Висновки.

Показана можливість ефективного застосування препаратів із рослинної сировини при вірусних захворюваннях тварин. Напрямок актуальний, перспективний, а тому активно досліджується у всьому світі. Подальші дослідження виявлення нових сполук з рослин, що водіють противірусними властивостями, залишаються важливою ланкою в розробці противірусної терапії.

1. *Ayensu E S Medicinal Plants of West Africa*// Reference Publication Inc. - Michigan – 1978. - 330p.

2. *Belshe R B, Hall-Smith M, Hall CB, Betts R, Hay AJ. Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection*// *Virology* – 1988 - Vol 62 – P. 1508-1512.

3. Berdy. *Handbook of antibiotics compounds*// *Antibiotics from higher forms of life: Lichens, algae and animal organisms*, CRC – 1982 – Vol. –IX- Press, Boca Raton - pp. 39-227.

4. *Alan J. Cann Principles of Molecular Virology*// Academic Press - London – 1993 -P. 160-165.

5. *Cardarelli M, Servino G, Campanella L, Ercole P, DeCicco NF, Alesiani O, Rossiello F* Antimitotic effects of Usnic acid on different biological systems//*Cell Mol. Life Sci.*- 1997-vol - 53 – P. 667-672.

6. *Cohen P A, Hudson J B, Towers G H* .Antiviral activities of anthraquinones, bianthrone and hypericin derivatives from lichens// *Experientia* – 1996 – Vol. – 52 – P. 180-183.

7. *Daziel J M* .The Useful Plants of West Tropical Africa.// Crown Agents – 1937- London- P. 10-22.

8. *Desselberger U* .Molecular Epidemiology// In: *Medical Virology: A - Practical Approach*. Desselberger U (ed) Oxford University Press – 1995 - New York - P. 173-190.

9. *Esimone C. O* .Antimicrobial properties of extracts from the lichen *Ramalina farinacea*// A Masters Degree Dissertation submitted to the Department of Pharmaceutics - University of Nigeria Nsukka – 1997 - P.1-182.

10. *Franz G* .Polysaccharides in Pharmacy. Current application and future concepts// *Planta Medica* - 1989 – Vol – 55 – P.493-497.

11. *Ibezim EC* . Industrial Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology// El Demak Pub. Enugu – 2002 - P. 1 – 96.

12. *Iwu M. M* .African Ethnomedicine // USP Press Enugu -1986 - P. 5-19.

13. *Jawetz E, Brooks FG, Melnick LJ, Butel JS, Adelberg EA, Ornston L.W* .*Medical Microbiology*- 1989 - 18th ed. - Appleton and Lange – London - P. 351-372

14. *Kathan RH* . Kelp extracts as Antiviral substances// *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1965 – Vol. – 130 – P. 390-394.

15. *Kinchington D, Kangro H, Jeffries K. J* .Design and testing of antiviral Compounds//In: *Medical Virology: A Practical Approach* (ed) Oxford University Press - New York – IRLPress.1995.- P.147-171.

16. *Desselberger, U* .Emerging and reemerging infections diseases //J. *Infest.*- 2000. – 40 (1) – P.3 – 15.

17. *Kokwaro J. O* . Medicinal Plants of East Africa, East African/Literature bureau Nairobi - Kenya – 1976 - P.70-84.

18. Kucera L. S, Hermann E. E Jr. Annual Report in Medicinal - 1965
19. McCutcheon AR, Roberts JE, Ellis SM, Babiuk L.A, Hancock REW, Towers GHN. Antiviral screening of British Columbian Medicinal plants// *J. Ethnopharm.* – 1995-Vol. - 49 – P. 101-110.
20. Ogunlana E. O, Ramstad E. Investigation into the antimicrobial activities of local plants// *Plant Medica* - 1975 – Vol. – 27 – P. 354-360.
21. Ogunyemi A. O. The origin of the herbal cure and its spread // In. *Proceedings of a Conference on African Medicinal Plants.*, Sofowora, A. (ed) University of Ife . – 1979. - P. 20-22.
22. Oliver-Bever B. Medicinal Plants of Tropical West Africa// Cambridge University Press. - London. – 1986. – 375p.
23. Roberts N. A, Martin J. A, Kinchington D, Broadhurst A. V, Duncan I. B, Tomado M, Shimizu N, Oshima Y, Takahashi M Hypoglycemic activity of twenty plant mucilages and three modified products// *Planta Medica.* – 1987. – Vol. - 53 – P. 8-12.
24. Martin K. W, Ernst E. Antiviral agents from plants and herbs: a systematic review // *Antivir Ther.* -2003.- Apr. -8(2). – P. 77-90.
25. Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas S. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-2.// *Phytomedicine.* - 2004 - Nov – Vol.11(7-8) – P.657-61.
26. Barak V, Birkenfeld S, Halperin T, Kalickman I. The effect of herbal remedies on the production of human inflammatory and anti-inflammatory cytokines.// *Isr Med Assoc J.* - 2002 - Nov – Vol. - 4(11 Suppl) – P.919-22.
27. Bergner, P. Immunity: Herbal medicine and the TH1/TH2 balance.// *Medical Herbalism* 2004(a) - 14(2): - P.1-9.
28. Bergner, P. Recent Echinacea Trials. *Medical Herbalism* 2004(b)14(2):- P.14-16
29. Bergner, P. *The Healing Power of Echinacea and Goldenseal.* Rocklin, CA:Prima Publications, 1997
30. Bohn B, Nebe CT, Birr C. Flow-cytometric studies with eleutherococcus senticosus extract as an immunomodulatory agent // *Arzneimittelforschung.* 1987 Oct;37(10):1193-6.
31. Further evaluation of Rwandan medicinal plant extracts for their antimicrobial and antiviral activities / P.Cos, N,Hermans, T.De Bruyne, S.Aspers, J.B.Sindambive, D.Vanden Berghe, L.Piers // *J.Ethnopharmacol.* – 2002. – Vol. 79, № 2. – P.155-163.
32. Chiu P. Y, Ko KM. Schisandrin B protects myocardial ischemia-reperfusion injury partly by inducing Hsp25 and Hsp70 expression in rats. *Mol Cell Biochem.* 2004 - Nov;266(1-2): - P.139-44.
33. Lopez-Bazzocchi I, Hudson J. B, Towers G. H. Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin.// *Photochem Photobiol.* 1991,Jul;54(1):- P-95-8.
34. Park K. J. Evaluation of in vitro antiviral activity in methanol extracts against influenza virus type A from Korean medicinal plants // *Phytother. Res.* – 2003. – Vol.17, № 9. – P.1059-1063.
35. Matsuda H, Toguchida I, Ninomiya K, Kageura T, et al. Effects of sesquiterpenes and amino acid-sesquiterpene conjugates from the roots of *Saussurea lappa* on inducible nitric oxide synthase and heat shock protein in lipopolysaccharide-activated macrophages.// *Bioorg Med Chem.* - 2003 - Mar 6 – Vol. - 11(5) – P.709-15.

36. *Cutcheon A. R, Roberts T. E, Gibbons E, Ellis S. M, Babiuk L. A, Hancock R. E, Towers G. H.* Antiviral screening of British Columbian medicinal plants.//*J Ethnopharmacol.* - 1995 - Dec 1 – Vol. 49(2) – P.101-10

37. *Meruelo D, Lavie G, Lavie D.* Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin.//*Proc Natl Acad Sci U S A* – 1988 - Jul – Vol. - 85(14) – P. 5230-4.

38. *Nakaya T. A, Kita M, Kuriyama H, Iwakura Y, Imanishi J.* Panax ginseng induces production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor// *J Interferon Cytokine Res.* - 2004 - Feb – Vol - 24(2) - P.93-100.

39. *Ludwig S., Planz O., Pleschka S., Wolff T.* Influenza-virus-induced signaling cascades for antiviral therapy *Trends Mol. Med.* - 2003 V.9. - P.46-52.

40. *Апатенко В. М.* Вирусные инфекции сельскохозяйственных животных / В. М.Апатенко // Харьков, РВВ ХГЗВА. – 2003. - С.122-125.

41. *Галатюк О. Є.* Епізоотологія та інфекційні хвороби тварин / О. Є. Галатюк, Л. М. Цибульчак. – Житомир: Видавництво «Державний агроекологічний університет», 2005. – С. 202-205.

42. *Галатюк О. Є.* Заразні хвороби коней / О. Є.Галатюк.– Ж.: «Волинь», 2003.– С.75-96.

43. *Вержиковський О. М.* Епізоотична ситуація в Україні / О. М.Вержиковський //Сучасна ветеринарна медицина.– 2005.– №3.– С.4-5.

44. *Дорофеев К. А.* Вирусные болезни лошадей/ К. А. Дорофеев, Н. Н. Крюков, Е. Е. Садилов. – М.: Мир, 1978. – С.83-90.

45. *Зарубаев В. В., Остроухова Л.А.* Средство для профилактики и лечения гриппа А и В. Патент РФ № 2580100, опубл.27.01.2010.

46. *Зьенгара С.* Ринопневмония лошадей (молекулярная биология, диагностика и профилактика) / С. Зьенгара //Ветеринария.–2001.–№6.– С.4-8.

47. *Киселев О. И.* Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. – Санкт-Петербург. – Росток. – 2012. – 289с.

48. *Киселев О. И., Еришов Ф. И., Быков А. Г., Покровский В. И.* Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения, СПб.;М.; Сочи:– А-Принт,2010.–97с.-

49. *Крюков Н. Н.* Ринопневмония лошадей: Инфекционные и инвазионные болезни лошадей / Составитель Ф.М.Орлов. – М.:Колос, 1976, с.90-98.

50. *Лебедев П. Т.* Заразный катар верхних дыхательных путей / П. Т.Лебедев// Коневодство и конн. спорт. – 1999.- № 4. – С.9.

51. *Нужнов С. А.* Реактогенные и иммуногенные свойства вируса ринопневмонии лошадей при гетерологичной иммунизации телят против инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота /С.А.Нужнов //ВИЭВ.- М., 1989.- 22 с.

52. *Орлянкин Б. Г.* Классификация и номенклатура вирусов позвоночных/ Б. Г. Орлянкин, Е. А. Непоклонов, Т. И. Алипер //Ветеринария.– 2001. – №10. – С. 15-20.

53. *Олейник Н. К.* Энзоотия вирусного аборта у лошадей / Н. К.Олейник,, С. Е.Коваленко // Ветеринария. – 1966. - №6. – С. 65 – 71.

54. *Покровский В. И., Киселев О. И., Лобанова Т. П.* и др. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. СПб.: Росток. – 2005. – 270с.

55. *Старчеус А. П.* Вірусні хвороби коней /А.П.Старчеус, А.Ф.Обра-жей. – К. Бібліотека ветеринарної медицини, 1999. - №7-8. – С.21-47.

56. *Старчеус А. П.* Герпесвіруси коней / А. П. Старчеус // Ветеринарна медицина України. – 1997. - №9. – С. 18-19.

57. *Сюрин В. Н.* Вирусные болезни животных /В.Н.Сюрин, А.Я.Самуйленко. – М.: ВНИТИБП.- 1998.- 928 с.: ил.

58. *Юров К. П.* Инфекционные болезни лошадей. – М.:1988. – 210 с.

59. *Юров К. П.* Герпесвирусные инфекции / К.П. Юров. – Инфекционные болезни лошадей. – М.: 2000. – С. 18-37.

60. *Юров К. П.* Респираторные болезни лошадей / К.П.Юров // Ветеринария. – 2003. - №6. - С.6-8.

61. *Bryans J. T.* Equine viral rhinopneumonitis /J. T, Bryans, G. P. Allen //Rev. scient. techn. Off. Intern. Epizoot. – 1986.- Т. 5, № 4. – P. 837-847.

62. *Carmichael L. E.* Serological comparisons between infectious canine hepatitis virus and human adenovirus types / L.E. Carmichael, F.D.Barnes // Proc.Soc.Exp.Biol. – N.Y., 1961. - № 107. - P. 214-218.

63. *Thein P.* Beitrag zur molekularen Epizootologie equiner Herpesviren / P. Thein, H.Ludwig, H.Meyer // Tierarzt/ Umsch/ - 1987.- Т. 42, N. 1. - P.23-27.

64. *Virus Taxonomy: Seventh Report of the International Comitee on Taxonomy of Viruses / Van M.N.V. Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Dishop [et al.] // Akademik Press, San Diego, San Francisco, New York. – 2000.*

65. *Collins A.* Equine herpesvirus / A. Collins // Veterinary Record.– 1989.-v.124, n.18. – P. 496.

66. *Dawson L. J.* Equine viral rhinopneumonitis / L. J. Dawson // Equine Pract. – 1984. – Т. 6, № 10.- P. 12-16.

67.*Dimock W.W.* Is there a filterable virus of abortion in /W.W. Dimock, P.R. Edwards // Ky Agr Exp Sta Bull. – 1933.- P.297-301.

68. *Anon N. A.* Common Code of Practice for the Control of Contagious Equine Metritis and other Equine Reproductive Diseases / N. Anon // Horserace Betting Levy Board (UK), London. – 2000. – P. 43-48.

69. Glicoproteides with sialic acid inhibited in vitro and in vivo rotaviruses replication /R.H.Yolken, R/Willoughby, Wee Slok-Bi, Robin Miskuff, S.Vonderfecht //J.Clin.Invest. – 1987. – Vol.79, № 1. – P.148-154.

70. Пат.№19/12015 РСТ (WO), МКИ 5А 61К 37/02, С07.Биологически активные амфилиптические пептиды и способ подавления роста клеток-мишеней, вирусов и инфицированных вирусами клеток с помощью этих пептидов. - №19/12015.

71. *Inhibitory effect of African swine fever virus on lectin-dependent swine lymphocyte proliferation /S.Gonzalez, C. Mendosa, J.M. Sanchez-Vizcaino, F.Alonso // Vet.Immunol. Immunopathol. – 1990. – Vol.26, № 1. – P.71-80.*

72. Antiviral activities of medicinal herbs traditionally used in southern mainland China /Y.Li, L.S.Ooi, H.Wang et al.//Phytother.Res. – 2004. – Vol.18, № 9. – P.718-722.

73. *Antiviral activity of medicinal plants of Nilgiris / P.Vijayan, C. Raghu,G. Ashok., B. Suresh, S. A. Dhanary //Indian J.Med.Res. – 2004. – Vol.120, № 1. – P.24-29.*

74. *Isolation of salicin derivatives from Homalium cochinchinensis and their antiviral activitie / T. Ishikawa, K. Nishigaya, K. Takami et al./J.Nat.Prod. – 2004. – Vol.67, № 4. – P.659-663.*

75. *In vitro* anti-herpes simplex viruses and anti-adenoviruses activity of twelve traditionally used medicinal plants in Taiwan /L.C. Chiang, H.Y.Cheng, M.C.Liu et al.// Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol.26, № 11. – P.1600—1604.

76. *In vitro* antiviral activity of thirty-six plants from La Reunion Island / H.Fortin, C.Vigor, F.Lohezic-Le Devegat et al.//Fitoterapia.- 2002. – Vol/73, № 4. - P.346-355.

77. *Determination* of the antibacterial and antiviral activity of the essential oil from *Mintostachys verticillata* (Griseb.) Epling /V.Primo, M.Rovera, S.Zanon et al.//Rev.Agrent.Microbiol.- 2001.-Vol.33, № 2.-P.113-117.

78. *Lipez A., Hudson J. B., Tovers G. H.* Antiviral and of Colombian medicinal plants //J.Ethnopharmacol. – 2001. – Vol.77, № 2-3. – P.189-196.

79. Antiviral activities of medicinal plants of southern Nepal /S.Taylor, J.B.Hudson, N.p.Manandhar, G.H.Towers //J.Ethnopharmacol. – 1996. – Vol. 53, № 2. – P.97-104.

80. Antiviral flavonoids from the seeds of *Aesculus chinensis* /F.Wei,S.C.Ma, L.Y. Ma et al.//J.Nat.Prod. – 2004. – Vol.67, № 4. – P.650-653.

81. *Isolation* and elucidation of chemical constituents with antiviral action from yinqiaosan on influenza virus / Y.Shi, R.B.Shi, B.Liu et al.//Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2003. – Vol. 28, № 1. – P.43-47.

82. Screening of Nepalese medicinal plants for antiviral activity /M.Rajbhandari, U.Wegner, M.Julich et al.//J. Ethnopharmacol. – 2001. – Vol. 74, № 3. – P.251-255.

83. Antiviral effect of ginglyo-san, a traditional Chinese herbal medicine, on influenza A2 virus infection in mice /M.Kobayashi, S.M. Davis, T.Utsunomiya et al.//Am.J.Chin. Med. – 1999. – Vol.27, № 1. – P.53.

84. Inhibitory effect of *Bergenia ligulata* on influenza virus / A.M. Rajbhandari, U.Wegner, T.Schopke et al.// Pharmazie. – 2003. – Vol.58, № 4. – P.268-271.

85. Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on influenza virus type A infection in mice /C.Bodinet, R.Mentel, U.Wegner et al.//Planta. Med. – 2002. – Vol.68, № 10. – P. 896-900.

86. *In vitro* antiviral activity of the anthraquinone chrysophanic acid against poliovirus / S.J. Semple, S.M.Pyke, G.D.Reynolds, R.L.Flower //Antiviral. Res. – 2001. –Vol.49, № 3. – P.169-178.

87. Antiviral and cytotoxic activities of some Indonesian plants / F.Lohezic-Le Devegat, A. Bakhtiar, C. Bezivin, M. Amoros //Fitoterapia. – 2002. – Vol.73, №5. – P.400-405.

88. Screening of Australian medicinal plants for antiviral activity/ S.J.Semple, G.D. Reynolds, M.C. O'Leary, R.L.Flower//J.Ethnopharmacol. -1998. –Vol.60, №2. – P.163-172.

89. Search for antiviral activity in higher plant extracts /M.J.Abad, J.A.Guerra, P.Bermejo et al.//Phytother. Res. – 2000. – Vol.14, № 8. – P.604-607.

90. Effect of combined treatment of Shuanghuanglian and recombinant interferon alpha 2a on coxsackievirus B3 replication *in vitro* / H.T.Lu, C.Yang, Z.C.Yuan et al.//Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2000. – Vol. 25, № 11. – P.682-684.

91. Efficacy of Thai medicinal plant extract against herpes simplex virus type 1 infection in vitro and in vivo / V.Lipipun, M. Kurakova, R.Suttist et al.// Antiviral. Res. – 2003. – Vol.60, № 3. – P.175-180.

ПОИСКИ ПОДХОДА ПРИМЕНЕНИЯ РАСТЕНИЙ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ЖИВОТНЫХ/ З. С. Клестова, О. С. Зоз, О. М. Мельниченко, М. И. Марченко

В статье рассмотрена возможность применения растений в противовирусной терапии животных

Ключевые слова: соединения, растения, вирусы, животные, противовирусное действие.

THE SEARCH FOR APPROACHES OF PLANTS BY ANIMAL VIRAL INFECTIONS TREATMENT/ Z. S. Klestova, O. S. Zoz, O. M. Melnychenko, M. I. Marchenko

The possibility of using some plants and dosage forms from herbal in anti-viral therapy in animals.

Keywords: connections, plants, viruses, zoons, antiviral action.

Рецензент – кандидат ветеринарных наук В. І. Білоконь