

Скрининг противовирусной активности веществ природного происхождения в отношении вируса простого герпеса

А. А. ШТРО¹, ✉ А. В. ГАЛОЧКИНА¹, Д. О. ПУСТЫЛЬНИКОВА¹,
Д. Н. РАЗГУЛЯЕВА¹, С. С. ШМЕЛЕВА¹, Я. Р. ОРШАНСКАЯ¹,
К. И. СТОСМАН¹, О. В. МАТУСЕВИЧ², К. В. СИВАК¹

¹ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Герпесвирусы являются одними из наиболее распространённых патогенов человека, вызывающих разнообразные заболевания, включая герпетический стоматит, офтальмогерпес, генитальный герпес, ветряную оспу и опоясывающий лишай. Несмотря на наличие ряда эффективных препаратов, таких как ацикловир и валацикловир, существует необходимость в разработке новых лекарственных средств с повышенной эффективностью, меньшей токсичностью и способностью преодолевать резистентность вирусов. **Цель исследования** — поиск и оценка противовирусной активности препаратов природного происхождения в отношении вируса простого герпеса *in vitro*. **Результаты.** Наиболее выраженную противовирусную защиту в отношении вируса простого герпеса проявили экстракты эхинацеи и ястребинки. Среди чистых химических соединений наиболее активным в отношении вируса простого герпеса 2 типа оказалась кофейная кислота. **Заключение.** Полученные данные демонстрируют потенциал растительных соединений при разработке новых средств терапии герпетических инфекций. Среди исследованных соединений наиболее перспективными стоит считать экстракты эхинацеи и ястребинки, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов при создании природных противогерпетических препаратов.

Ключевые слова: вирус простого герпеса; химиотерапия; вещества растительного происхождения

Для цитирования: Штро А. А., Галочкина А. В., Пустыльникова Д. О., Разгуляева Д. Н., Шмелева С. С., Оршанская Я. Р., Стосман К. И., Матусевич О. В., Сивак К. В. Скрининг противовирусной активности веществ природного происхождения в отношении вируса простого герпеса. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (1–2): 12–19. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-1-2-12-19>. EDN: RIWSUO.

Screening of Antiviral Activity of Naturally Occurring Substances Against Herpes Simplex Virus

ANNA A. SHTRO¹, ✉ ANASTASIA V. GALOCHKINA¹, DARIA O. PUSTYLNKOVA¹,
DARYA N. RAZGULYAEVA¹, SVETLANA S. SHMELEVA¹, IANA R. ORSHANSKAIA¹,
KIRA I. STOSMAN¹, OLEG V. MATUSEVICH², KONSTANTIN V. SIVAK¹

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Background. Herpesviruses are among the most common human pathogens that cause a variety of diseases, including herpetic stomatitis, ophthalmic herpes, genital herpes, chickenpox, and shingles. Despite the availability of several effective medicines, such as acyclovir and valacyclovir, there is a need for the development of new medications with increased efficacy, reduced toxicity, and the ability to overcome viral resistance. **The aim of the study** was to identify and evaluate the antiviral activity of naturally occurring compounds against the herpes simplex virus *in vitro*. **Results.** Echinacea and hawkweed extracts demonstrated the most pronounced antiviral protection against the herpes simplex virus. Among pure chemical compounds, caffeic acid was found to be the most active against herpes simplex virus type 2. **Conclusion.** The obtained data demonstrate the potential of plant compounds for the development of new treatments for herpes infections. Among the compounds studied, echinacea and hawkweed extracts are the most promising and can be considered as candidates for the development of natural antiherpetic medications.

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: nastyagalochkina@yandex.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: nastyagalochkina@yandex.ru



EDN: RIWSUO

Keywords: *herpes simplex virus; chemotherapy; plant-based substances*

For citation: *Shtro AA, Galochkina AV, Pustynnikova DO, Razgulyaeva DN, Shmeleva SS, Orshanskaia IR, Stosman KI, Matusевич OV, Sivak KV. Screening of antiviral activity of naturally occurring substances against Herpes simplex virus. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 71 (1–2): 12–19. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-1-2-12-19>. EDN: RIWSUO.*

Введение

В настоящее время проблема широкого распространения заболевания, поиска эффективных средств терапии и профилактики герпетической инфекции является крайне актуальной в силу многих причин. Герпесвирусные инфекции представляют собой глобальную проблему мирового здравоохранения из-за широкого распространения, осложнений, возможности бессимптомного течения болезни и высокой контагиозности возбудителя [1, 2]. Статистика показывает, что к 3 годам жизни у большинства детей (около 70%) вырабатывается высокий титр вируснейтрализующих антител против вируса герпеса первого типа (ВПГ-1). К 18-летнему возрасту вирусами герпетической группы (одним или несколькими штаммами) заражается до 90% населения [3].

Согласно данным ВОЗ за 2024 г., около 64% населения мира в возрасте до 50 лет (3,8 млрд человек) заражено ВПГ-1, преимущественно лабиальным герпесом, но значительное число людей (от 122 до 192 млн человек) страдает и от генитального герпеса, вызванного ВПГ-1 [4]. В США ВПГ-1 поражает от 57 до 80% взрослых, в Азии — 75% взрослых, особенно людей с низким социально-экономическим статусом, и 50% детей [5]. В России при исследовании распространённости ВПГ-1 у разных возрастных групп наблюдалась следующая динамика: 61,3% детей (0–2 года) заражены ВПГ-1, в возрасте 2–4 лет уровень инфицированности снижается до 27,9%, но затем снова начинает расти и к 18 годам достигает 60,2%. Пожилые пациенты всех возрастных групп (60–99 лет) в подавляющем большинстве (98,6–100%) инфицированы ВПГ-1, ВПГ-3, ВПГ-4 и ВПГ-5, антитела к ВПГ-2 выявлены у 26,6% [6].

Существующие в настоящее время препараты для терапии хронической герпетической инфекции способствуют только снижению продолжительности и тяжести симптомов инфекции и не могут применяться длительно из-за ограниченной фармакологической безопасности в отношении критических органов систем детоксикации [7]. Одним из классов препаратов, одобренных для лечения герпетических инфекций, являются нециклические аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, которые препятствуют удлинению вирусного генома во время репликации, осуществляемой вирусной ДНК-полимеразой. Важно отметить, что ингибирование синтеза новых копий вирусного генома, приводящее к уменьшению образования

новых инфекционных вирусных частиц, не затрагивает латентный вирус в нейронах хозяина и, следовательно, не приводит к тотальной элиминации вируса из организма [6]. Препараты 1-го поколения, например, йоддезоксисуридин (ЙДУ), трифтортимидин (ТФТ) уже вышли из обращения ввиду их высокой токсичности, мутагенного и тератогенного действия. На смену им пришли препараты нового поколения — ацикловир (АЦВ), бромвинилдезоксисуридин (БВДУ), пенцикловир (ПЦВ), валацикловир (Вал-АЦВ) и фамцикловир (ФЦВ). Однако применение этих препаратов связано с рядом сложностей: большим количеством побочных эффектов, а также с быстрым развитием вирусной резистентности. Биодоступность АЦВ при пероральном применении низка (около 20%), что обуславливает необходимость применения препарата в максимально возможных дозах. При терапии герпесвирусных инфекций АЦВ существует небольшое «терапевтическое окно» для элиминации латентно инфицированных клеток, поэтому лечение необходимо начинать сразу при заражении или в течение нескольких часов после него.

К числу этиотропных препаратов относится ацикловир (ацикlostад, зовиракс, виворакс и др.), который существенно облегчает течение болезни и снижает количество осложнений, но не устраняет носительство вируса и риск его рецидива. С другой стороны, повторное или длительное использование ацикловира у пациентов, в том числе с иммунодефицитом, может приводить к формированию устойчивых штаммов вируса, связанных в большинстве случаев с мутациями в генах вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы [7]. Ацикловир остаётся «золотым стандартом» в лечении герпеса, однако имеет низкую биодоступность (10–20%) и плохую растворимость (около 0,2%), что требует относительно высоких дозировок [8]. Существуют также «пролекарственные» средства для лечения ВПГ-инфекций — фамцикловир (пролекарство пенцикловира) и валацикловир (пролекарство ацикловира). Эти препараты стали основой лечения как для вирусных инфекций, вызванных ВПГ, так и ветряной оспы как у иммунокомпетентных лиц, так и у пациентов с ослабленным иммунитетом [9].

Кратковременный приём любого из этих препаратов очень редко приводит к развитию резистентности. Однако длительный приём может привести к развитию резистентности, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [10]. В

значительной степени это происходит из-за длительного высокого уровня репликации вируса в организме хозяина с ослабленным иммунитетом, что приводит к нарушению иммунного ответа [11].

У пациентов с ослабленным иммунитетом ожидаемая распространённость резистентности к ВПГ колеблется примерно от 4 до 10%. У ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно с низким уровнем CD4-лимфоцитов, резистентность может встречаться примерно у 7% пациентов. У реципиентов трансплантата солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток распространённость резистентности стабильно выше — превышает 10% [12]. В некоторых случаях резистентность можно преодолеть путём внутривенного введения ацикловира в более высоких дозах. Однако это имеет лишь ограниченное применение. Данные, касающиеся генетического разнообразия клинических изолятов ВПГ, свидетельствуют о необходимости придерживаться комбинированного подхода при разработке средств противовирусной терапии, с целью снижения риска возникновения резистентности к препаратам. Стратегия терапевтической этиотропной синергии в отношении ВПГ предполагает использование двух и более противовирусных препаратов. В последнее время растёт интерес к использованию растительных экстрактов, эфирных масел и других биологически активных веществ в качестве противовирусных препаратов. Использование природных препаратов в качестве противовирусных средств является перспективным направлением исследований, поскольку они обладают значительным потенциалом как безопасные и эффективные лекарственные средства, которые могут повышать эффективность фармакотерапии. Всё вышесказанное определяет необходимость поиска новых эффективных и безопасных средств альтернативной терапии.

Цель исследования — поиск и оценка противовирусной активности препаратов природного происхождения в отношении вируса простого герпеса *in vitro*.

Материал и методы

Для скрининга проводили поиск литературы о природных соединениях и лекарственных растениях, обладающих

Таблица 1. Характеристика экстрактов растительного происхождения
Table 1. Characteristics of plant extracts

Наименование	Экстракт травы череды (ЭТЧ)	Экстракт листьев розмарина (ЭЛР)	Экстракт травы ястребинки (ЭТЯ)	Экстракт травы эхинацеи (ЭТЭ)
Источник сырья	ООО «Хорст»	ООО «Хорст»	ООО «Хорст»	ООО «Хорст»
Способ получения	Ремацерация и сушка	Ремацерация и сушка	Ремацерация и сушка	Ремацерация и сушка
Описание	Коричневый порошок	Зеленовато-серый порошок	Коричневый порошок	Коричневый порошок
Условия хранения	Комнатная температура	Комнатная температура	Комнатная температура	Комнатная температура

противогерпетической активностью в иностранных (PubMed, Plants of the World Online) и отечественных (ВНИИЛП, grls.rosminzdrav.ru) базах данных. На основании обзора литературы были получены 20% водно-спиртовые экстракты из лекарственного растительного сырья. В качестве экстрагента использовали 40% (череда, эхинацея, ястребинка) и 70% (розмарин) этанол. Метод получения экстрактов: измельчение сырья до 2 мм, взвешивание, закладка в экстрактор, смачивание сырья, мацерационная пауза, экстракция — ремацерация при гидромодуле 1:5, сбор всех извлечений, отстаивание 2 сут при 8°C и фильтрация, стерилизующая УЗ-обработка. Суммарные экстракты разливали во флаконы из тёмного стекла и маркировали, присваивали шифр. Для тестирования экстракты разводили в культуральной среде после их высушивания до постоянной массы в вакуумном испарителе (конечная влажность экстракта менее 5%). Индивидуальные вещества — вторичные метаболиты растений фирм Sigma-Aldrich, Merck, Acros Organics. Определение общих фенольных соединений проводили методом фотометрии с использованием реактива Фолина, флавоноидов — методом фотометрии по реакции комплексообразования с нитритом натрия и алюминия хлоридом, фенолкарбоновых кислот — спектрофотометрически согласно методикам ГФ (15-е издание). В работе использовали экстракты из ЛРС: череды трёхраздельной трава *Bidentis tripartitae herba* (ООО «Хорст»), розмарина лекарственного листья *Rosmarini officinalis folia* (ООО «Хорст»), ястребинки волосистой трава *Hieracis pilosellae herba* (ООО «Хорст»), эхинацеи пурпурной трава *Echinaceae purpureae herba* (ООО «Хорст»), полученные в лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Сморodinцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, (табл. 1, 2).

В работе использовалась монослойная перевиваемая клеточная культура Vero (клетки почки зелёной марьшанки). Клеточную культуру рассеивали за сутки до исследования на плоскостонные культуральные 96-луночные планшеты в плотности 2×10^5 клеток/мл и культивировали в среде ДМЕМ (Биолот, Россия), содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки (Биолот, Россия), а также 20 мкг/мл ципрофлоксацина. Инкубация проводилась при 37°C в присутствии 5% CO₂. Через 24 ч с помощью светового инвертированного микроскопа визуально оценивали качество сформировавшегося монослоя и брали в работу только те планшеты, где конфлюентность монослоя составляла 80–100%.

В работе был использован штамм ЕС вируса простого герпеса человека 1 типа (ВПГ-1) и штамм G2 вируса простого герпеса человека 2 типа (ВПГ-2). Вирусы были размножены на культуре клеток Vero, после чего клеточная суспензия была собрана и аликвотирована по 500 мкл. Все аликвоты сделаны из единого стока, одновременно заморожены и хранились при температуре — 80°C.

Определение цитотоксичности исследуемых веществ. Навеску препарата растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (DMSO), затем доводили до 1 мл поддерживающей среды (среда ДМЕМ (Биолот, Россия), содержащая 2% фетальной бычьей сыворотки (Биолот, Россия), а также 20 мкг/мл ципрофлоксацина). Готовили серию двухкратных разведений (исходная концентрация 1000 мкг/мл), которые наносили на

Таблица 2. Характеристика исследуемых веществ, содержащихся в экстрактах ястребинки и эхинацеи
Table 2. Characteristics of the studied substances contained in hawkweed and echinacea extracts

Наименование	п-Кумаровая кислота	Кофейная кислота	Розмариновая кислота	Тимохинон
Производитель	Merck (Sigma Aldrich)	TCI	Henan Ruichang Medical Device Manufacturing Co., Ltd.	Aldrich (Sigma Aldrich)
Описание	Порошок белого цвета	Порошок белого цвета	Порошок белого цвета	Порошок желтого цвета
Чистота, %	≥98	≥98	≥98	≥98
Условия хранения	Комнатная температура	Комнатная температура	+4–8°C	+4–8°C

клетки и инкубировали 3 сут при 37°C и 5% CO₂. Жизнеспособность клеток оценивали метилтетразолиевым тестом (МТТ-тест), а затем снимали показания оптической плотности с помощью планшетного ридера при длине волны 570 нм. Значение концентрации, вызывающее 50% ингибирование роста популяции клеток (ЦТД₅₀), определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. Для контроля использовали значения, полученные в лунках, содержащих поддерживающую среду.

Оценка противовирусной активности исследуемых веществ. Для определения противовирусной активности готовили серию из пяти 3-кратных разведений тестируемого вещества, начиная от 2 ЦТД₅₀ на поддерживающей среде. Эти разведения в двойной концентрации вносили в 96-луночный планшет с культурой клеток Vero по 100 мкл и сразу же добавляли в соответствующие лунки по 100 мкл семи 10-кратных разведений (10⁻¹–10⁻⁷).

После 1 ч инкубации клетки отмывали от вируса поддерживающей средой и снова вносили в лунки по 100 мкл разведений тестируемого вещества, затем во все лунки вносили по 100 мкл поддерживающей среды. Планшеты инкубировали в течение 3 сут при температуре 37 °C и 5% CO₂, а затем визуально анализировали степень цитопатических изменений под световым микроскопом. Противовирусную активность препарата оценивали по снижению титра вируса в присутствии препарата по сравнению с контролем вируса. Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча [13] и выражали в 50% тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀). Значение концентрации препарата, вызывающее 50% выживаемость клеток под вирусной нагрузкой (ЭД₅₀), определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Для характеристики перспективности препарата в качестве основного использовали такой показатель, как ХТИ (химиотерапевтический индекс), равный отношению ЦТД₅₀ (показатель, высчитанный на предыдущем этапе исследования) к ЭД₅₀. Препараты, имеющие ХТИ более 10, считались перспективными.

Дополнительным критерием противовирусной активности являлось снижение титра вируса в наименьшей нетоксичной концентрации препарата на 2 lg ТИД₅₀ и более.

Метод ингибирования бляшкообразования. Для дополнительной оценки противовирусной активности исследуемых лидерных соединений использовали метод ингибирования бляшкообразования. В работу отбирали 6-луночные планшеты со 100% конфлюентностью монослоя. Также предварительно было проведено титрование вирусосодержащей жидкости для определения рабочего разведения, дающего 30–100 бляшек на лунку.

Перед внесением разведений исследуемых соединений, из лунок планшетов, содержащих клеточный монослой, удаляли ростовую среду, после чего в соответствующие лунки планшетов добавляли по 1 мл двукратных разведений соединения, начиная от ЦТД₅₀. Одну лунку использовали в качестве контроля вирусного заражения — вместо разведения тестируемого объекта добавляли поддерживающую среду. После

этого планшет инкубировали в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂. Затем из лунок с исследуемым соединением, удаляли содержимое и добавляли 500 мкл этого же вещества в двойной концентрации и 500 мкл вирусной суспензии в определённом ранее рабочем разведении. После этого планшет инкубировали в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂. Затем культуральную среду (содержащую тестируемый объект и вирус) удаляли, клетки двукратно промывали поддерживающей средой, после чего добавляли к клеткам покровную среду (DMEM с добавлением 2 мг/мл ципрофлоксацина, 2% ФБС и 1% метилцеллюлозы), в которую также добавляли тестируемый объект в соответствующих концентрациях и инкубировали в течение 3 сут при температуре 37°C и 5% CO₂. По окончании срока инкубации клетки фиксировали и окрашивали 0,2% раствором кристаллического фиолетового в 10% формальдегиде, после чего подсчитывали количество бляшек в каждой лунке.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе было проведено исследование противогерпетической активности четырёх природных экстрактов (череды — ЭТЧ, розмарина — ЭЛР, ястребинки — ЭТЯ и эхинацеи — ЭТЭ) в отношении различных штаммов ВПГ. Также дополнительно был осуществлён первичный скрининг трёх веществ, содержащихся в экстрактах ястребинки и эхинацеи (розмариновой кислоты, кофейной кислоты, кумаровой кислоты) и тимохинона в отношении штамма G2 ВПГ-2. Результаты определения действующих веществ в экстрактах представлены в табл. 3. Во всех экстрактах было установлено высокое содержание фенолкарбоновых кислот, для которых в научной литературе описаны противовирусные эффекты [14, 15].

В ходе первичного скрининга противовирусной активности для исследуемых соединений были определены ЦТД₅₀, ЭД₅₀ и ХТИ в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2. Также была проведена оценка снижения титра вируса в максимальной нетоксичной дозе исследуемых веществ. Результаты представлены в табл. 4.

Экстракт череды продемонстрировал низкий ХТИ в отношении всех исследованных штаммов (ХТИ < 1), что свидетельствует об отсутствии противовирусной активности в отношении штаммов ВПГ и исключает данное соединение из дальнейших экспериментов.

Экстракт розмарина обладал противовирусной активностью только в отношении ВПГ-2 (ХТИ=41,7),

Таблица 3. Содержание действующих веществ в сухих экстрактах из ЛРС

Table 3. Content of active substances in dry extracts from medicinal plant materials

№	Название экстракта	Содержание действующих веществ, % (Mean±SD)		
		общие фенольные соединения	общие фенолкарбоновые кислоты	общие флавоноиды
1	ЭТЧ	85,3±2,8	16,8±1,5	9,8±0,4
2	ЭЛР	51,7±2,3	14,5±0,6	15,2±1,2
3	ЭТЯ	92,5±3,2	70,4±5,1	30,9±3,0
4	ЭТЭ	96,8±2,4	34,6±2,3	15,4±0,9

Таблица 4. Результаты первичного противовирусного скрининга исследуемых соединений в отношении штаммов ВПГ

Table 4. Results of the primary antiviral screening of the studied compounds against HSV strains

№	Название экстракта	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	Вирус ВПГ 1 типа			Вирус ВПГ 2 типа		
			ЭД ₅₀ , мкг/мл	ХТИ	Снижение титра вируса в макс. дозе, lg ТИД ₅₀	ЭД ₅₀ , мкг/мл	ХТИ	Снижение титра вируса в макс. дозе, lg ТИД ₅₀
1	ЭТЧ	200±0,01	200±0,03	<1	—	200±0,03	<1	—
2	ЭЛР	50±0,02	31±0,03	1,6	0,5	1,2±0,05	41,7	2
3	ЭТЯ	>1000	303±0,01	>3,3	4	290±0,03	>3,4	0,5
4	ЭТЭ	>1000	255±0,01	>3,9	6	66,5±0,05	>15	2

Таблица 5. Результаты первичного противовирусного скрининга чистых веществ, содержащихся в экстрактах ястребинки и эхинацеи, а также тимохинона в отношении штамма ВПГ-2 (G-2)

Table 5. Results of the primary antiviral screening of pure substances contained in hawkweed and echinacea extracts, as well as thymoquinone, against the HSV-2 strain (G-2)

Соединение	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ , мкг/мл	ХТИ	Снижение титра вируса в макс. дозе, lg ТИД ₅₀
Розмариновая кислота	83,1	16,9	4,9	1
Кофейная кислота	100	10	10	2,5
п-Кумаровая кислота	335	76,2	4,4	1,5
Тимохинон	10	>3,3	<3	—

что свидетельствует о специфичности противогерпетического действия данного вещества.

Экстракт ястребинки не показал наличие противовирусной защиты в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 по ключевому показателю — значению ХТИ, которое не превысило 10. Экстракт эхинацеи блокировал репликацию ВПГ-2, что подтверждено высоким значением ХТИ > 15. ХТИ экстракта эхинацеи в отношении ВПГ-1 не достигло значения 10.

По другому критерию противовирусной эффективности препарата — снижению титра вируса в максимальной дозе — ряд экстрактов достиг и/или превысил пороговое значение 2 lg ТИД₅₀. Для ВПГ-1 (ЕС штамм) экстракты ястребинки и эхинацеи снижали титр вируса в максимальной дозе более чем на 3 lg ТИД₅₀. В экспериментах с ВПГ-2 экстракты розмарина и эхинацеи достигли порогового значения 2. У экстракта череды не зафиксировано наличие противовирусной защиты по данному показателю в отношении ВПГ 1 и 2 типа.

Дополнительно был проведён противовирусный скрининг ряда чистых веществ, присутствующих в том или ином соотношении в экстрактах эхинацеи и ястребинки в отношении штамма ВПГ-2 (G2). Данный штамм связан, в первую оче-

редь, с генитальной инфекцией и, несмотря на меньшую распространённость, чем ВПГ-1, он представляет значительную угрозу для физического и психического здоровья человека [16].

По оценкам, в 2020 г. в возрастной группе 15–49 лет во всём мире около 519,5 млн человек были инфицированы ВПГ-2 [17].

Для первичного скрининга были выбраны вещества, содержащиеся в экстрактах ястребинки и эхинацеи — розмариновая кислота, кофейная кислота, кумаровая кислота и тимохинон. Данные представлены в табл. 5.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, среди протестированных соединений противогерпетической активностью обладает только кофейная кислота. Данное вещество снижает титр вируса в максимальной нетоксичной дозировке на 2,5 lg ТИД₅₀, а также значение ХТИ достигает порогового значения — 10, что соответствует двум базовым критериям активности.

За исключением кофейной кислоты, у всех исследуемых соединений не зафиксировано наличие противовирусной защиты. Для дальнейших экспериментов наиболее перспективным соединением стоит считать кофейную кислоту со значением ХТИ, равным 10.

Для лидерных соединений противовирусная активность была подтверждена альтернативным методом ингибирования бляшкообразования. Полученные результаты представлены на рис. 1–3.

Согласно полученным данным, в дозах 9,4 и 18,7 мкг/мл экстракта розмарина можно отметить не снижение числа бляшек, а существенное уменьшение их размера. Выраженное ингибирование бляшкообразования (полное отсутствие вирусных бляшек) зафиксировано в концентрации 37,5 мкг/мл, несмотря на слабую интенсивность окрашивания, вызванное эффектом остаточной цитотоксичности.

Экстракт ястребинки продемонстрировал двукратное подавление бляшкообразования в дозе 500 мкг/мл по сравнению с контролем вируса. В дозе 1000 мкг/мл можно выявить единичные бляшки существенно меньшего по сравнению с лункой контроля вируса размера.

Снижение бляшкообразования при воздействии экстракта эхинацеи более чем в 2 раза наблюдалось в дозе 125 мкг/мл, в дозе 500 мкг/мл зафиксированы лишь единичные мелкие бляшки. В дозе 1000 мкг/мл вирусиндуцированное бляшкообразование было полностью элиминировано.

Обсуждение

В данной работе мы провели первичное тестирование экстрактов природного происхождения в отношении разных штаммов ВПГ для подбора кандидатов в терапевтические средства.

Полученные данные показали, в первую очередь, различие в эффективности исследуемых препаратов в зависимости от штамма вируса. Наиболее выраженную противовирусную активность проявили экстракты эхинацеи и ястребинки. Полученные значения ХТИ демонстрируют перспективы веществ растительного происхождения в качестве потенциальных противогерпетических агентов с разным механизмом действия.

Среди чистых химических соединений наиболее активным в отношении ВПГ-2 оказалась кофейная кислота. Остальные кислоты, а также тимохинон были минимально активны в отношении ВПГ-2.

При анализе результатов по противовирусной активности исследуемых растительных экстрактов в отношении ВПГ стоит особо выделить экстракты ястребинки и эхинацеи.

Согласно данным литературы, в отношении ВПГ эффективность эхинацеи была продемонстрирована в 1998 г. *KD Thompson* [18], что подтверждает полученные нами данные. Экстракт ястребинки, согласно статье *BS Min* и соавт. [19], в 1999 г. продемонстрировал наличие противовирусной активности в отношении ВИЧ-1 типа.

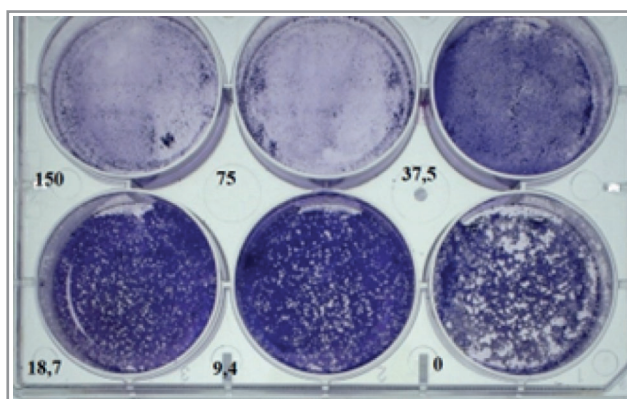


Рис. 1. Оценка противовирусной активности экстракта розмарина в отношении ВПГ 1 типа методом ингибирования бляшкообразования.

Fig. 1. Evaluation of the antiviral activity of rosemary extract against HSV type 1 using the plaque inhibition method.

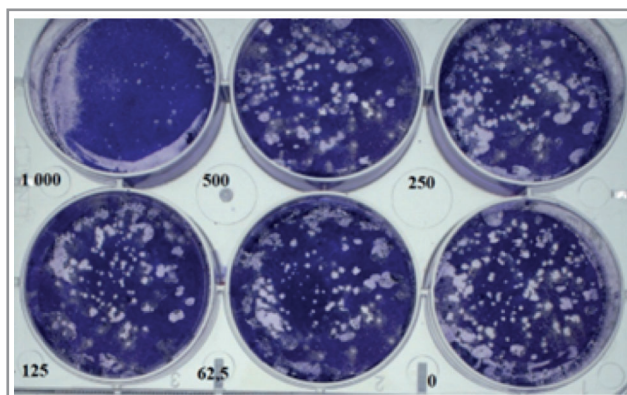


Рис. 2. Оценка противовирусной активности экстракта ястребинки в отношении ВПГ 1 типа методом ингибирования бляшкообразования.

Fig. 2. Evaluation of the antiviral activity of hawkweed extract against HSV type 1 using the plaque inhibition method.

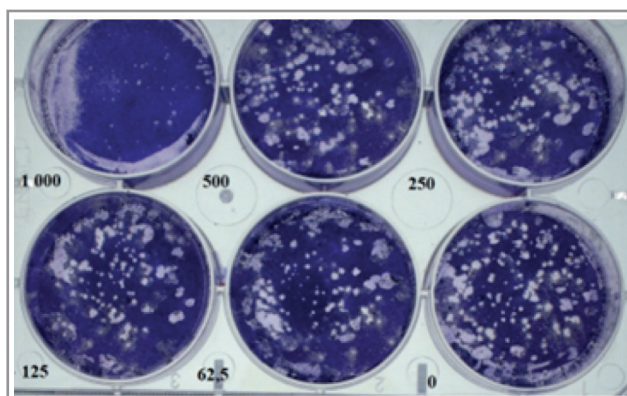


Рис. 3. Оценка противовирусной активности экстракта эхинацеи в отношении ВПГ 1 типа методом ингибирования бляшкообразования.

Fig. 3. Evaluation of the antiviral activity of echinacea extract against HSV type 1 by the plaque inhibition method.

Полученные результаты экспериментов по первичному противогерпетическому скринингу можно рассматривать как базу для возможной разработки новых фитопрепаратов и комбинированных схем терапии, направленных на лечение инфекций, вызванных резистентными штаммами ВПГ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение механизмов действия активных компонентов экстрактов, а также на поиск оптимальных комбинаций с существующими противовирусными препаратами для повышения эффективности лечения.

Заключение

Полученные данные демонстрируют потенциал растительных соединений при разработке новых средств терапии герпетических инфекций. Среди исследованных соединений наиболее перспективными стоит считать экстракты эхинацеи и ястребинки, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов при создании природных противогерпетических препаратов.

В отношении ВПГ-1 штамма ЕС наибольшую противовирусную активность продемонстрировали экстракты ястребинки и эхинацеи. Аналогичные эксперименты в отношении ВПГ-2 (G2 штамм) выявили наличие противовирусной защиты у экстрактов розмарина и эхинацеи. По-

лученные данные подтверждены по двум ключевым критериям оценки противовирусной защиты: значению ХТИ, превышающим 10, и снижению титра вируса в максимальной нетоксичной дозировке на 2 Ig ТИД₅₀ и более.

В отдельной серии экспериментов по оценке противовирусной активности соединений, содержащихся в экстрактах ястребинки и эхинацеи в отношении ВПГ-2 (G2 штамм) наличие защиты по двум критериям защиты было зафиксировано у кофейной кислоты.

Заключительные эксперименты по оценке степени ингибирования бляшкообразования у лидерных соединений (экстракты эхинацеи, ястребинки и розмарина) подтвердили ранее полученные результаты. У всех экстрактов было отмечено наличие противовирусной защиты, визуально выражающейся в уменьшении и/или элиминировании вирусиндуцированных бляшек с увеличением дозы препаратов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России (тема: «Молекулярно-биологические подходы к разработке нового лекарственного средства для терапии заболеваний, вызванных штаммами вируса простого герпеса, резистентными к существующим этиотропным препаратам»).

Литература/References

1. Godfrey HR, Godfrey NJ, Godfrey JC, Riley D. A randomized clinical trial on the treatment of oral herpes with topical zinc oxide/glycine. *Altern Ther Health Med.* 2001; 3 (7): 49–56.
2. Инфекционные болезни у детей. Под редакцией профессора В. Н. Тимченко. 4-е издание. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2012; 623. ISBN 978-5-299-00493-9. EDN SUESZJ. [Инфекционны́е болезни у детей. Pod redakciej professora VN Timchenko. 4-e izdanie. Sankt-Peterburg: SpecLit, 2012; 623. ISBN 978-5-299-00493-9. EDN SUESZJ. (in Russ.)].
3. Сорокин Ю. Н. Герпетические поражения периферической нервной системы. Лекция (первое сообщение) общее представление и клинические проявления. *Международный неврологический журнал.* 2015; 1 (71): 148–153. [Sorokin YuN. Gerpetcheskie porazheniya perifericheskoy nervnoy sistemy. Lekciya (pervoe soobshhenie) obshhee predstavlenie i klinicheskie proyavleniya. Mezhduнародnyj j zhurnal. 2015; 1 (71): 148–153. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/gerpetcheskie-porazheniya-perifericheskoy-nervnoy-sistemy-lekciya-pervoe-soobshchenie-obshee-predstavlenie-i-klinicheskie>
4. World Health Organization. (11.12.2024). «Herpes simplex virus». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
5. Маркелова Е.В., Кныш С.В., Неvezhkina Т.А., Байбарина Е.В. Альфагерпесвирусы: современный взгляд на структуру. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018; 4: 5–9. [Markelova EV, Knysh SV, Nevezhkina TA, Baibarina EV. Alphaherpesviruses: the modern look at the viral structure. *Pacific Medical Journal.* 2018; 4: 5–9. (in Russ.)].
6. Марданлы С. Г. Арсеньева В. А., Марданлы С. Г., Ротанов С. В. Распространенность вирусов герпеса человека среди контингентов различного возраста. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2019; 2: 50–55. [Mardanly SG, Arseneva VA, Mardanly SS, Rotanov SV. The prevalence rate of human herpes viruses among different age populations. 2019; 2: 50–55. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-virusov-gerpesa-cheloveka-sredi-kontingentov-razlichnogo-vozrasta>
7. Mandal P, Pujol CAP, Damonte EB, Ghosh T, Ray B. Xylans from *Scinaia hatei*: Structural features, sulfation and anti-HSV activity. *Int J Biol Macromol.* 2010; 2 (46): 173–178. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2009.12.003.
8. Коровина А.Н., Кочетков С.Н., Куханова М.К. Поиск ингибиторов репликации вируса герпеса: 30 лет после ацикловира. *Biotechnol. acta.* 2013; 4: 78–85. [Korovina AN, Kuhanova MK, Kochetkov SN. Search of inhibitors of herpes viral replication: 30 years after acyclovir. *Biotechnol. acta.* 2013; 4: 78–85. (in Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poisk-ingibitorov-replikatsii-virusa-gerpesa-30-let-posle-atsiklovira> (дата обращения: 02.10.2025).
9. Richard W, Joel B. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018;7: F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1.
10. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Чеботарева Т.А., Демина О.И. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности. *PMЖ. Мать и дитя.* 2022; 5 (4): 332–339. doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339>. [Levina AS, Babachenko IV, Skripchenko NV, Chebotareva TA, Gemina OI. Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible causes of inefficiency. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022; 5 (4): 332–339 (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339>.
11. Field HJ. Persistent herpes simplex virus infection and mechanisms of virus drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989; 8: 671–680. doi: 10.1007/BF01963751.
12. Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 459–72. doi: 10.1128/AAC.00615-10.
13. Reed J, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *American Journal of Epidemiology.* 1938; 27: 493–497.
14. Сивак К.В., Стосман К.И., Лесиовская Е.Е. Биологически активные соединения лекарственных растений, обладающие противогерпетическим действием (часть 1). *Растительные ресурсы.* 2024; 60 (2): 3–20. doi: <https://doi.org/10.31857/S0033994624020017>. [Sivak KV, Stosman KI, Lesiovskaya EE. Bioactive compounds of medicinal plants with anti-herpes effect (part 1). *Vegetation Resources.* 2024; 60 (2): 3–20. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0033994624020017>.

15. *Сивак К.В., Стосман К.И., Лесиовская Е.Е., Саватеева-Любимова Т.Н., Федорова В.А.* Биологически активные соединения лекарственных растений, обладающие противогерпетическим действием (часть 2). Растительные ресурсы. 2025; 61 (2): 40–55. doi: <https://doi.org/10.31857/S0033994625020037>. [Sivak KV, Stosman KI, Lesiovskaya EE, Savateeva-Lubimova TN, Fedorova VA. Bioactive compounds of medicinal plants with anti-herpetic effect (part 2). Vegetation Resources. 2025; 61 (2): 40–55. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.31857/S0033994625020037>.
16. *Birkmann A, Saunders R.* Overview on the management of herpes simplex virus infections: Current therapies and future directions. Antiviral Res. 2025; 237: 106152. doi: [10.1016/j.antiviral.2025.106152](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2025.106152).
17. *James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, Looker KJ.* Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2020; 98 (5): 315–329. doi: [10.2471/BLT.19.237149](https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149).
18. *Thompson KD.* Antiviral activity of Viracea® against acyclovir susceptible and acyclovir resistant strains of herpes simplex virus. Antivir Res. 1998; 39 (1): 55–61. doi: [10.1016/S0166-3542\(98\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(98)00027-8).
19. *Min BS, Bae KH, Kim YH, Miyashiro H, Hattori M, Shimotohno K.* Screening of Korean plants against human immunodeficiency virus type 1 protease. Phytother Res. 1999; 13 (8): 680–682. doi: [10.1002/\(sici\)1099-1573\(199912\)13:8<680::aid-ptr501>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(199912)13:8<680::aid-ptr501>3.0.co;2-h).

Поступила / Received 14.01.2026

Принята в печать / Accepted 01.02.2026

Информация об авторах

Штро Анна Андреевна — к. б. н., заведующая лабораторией химиотерапии вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-2295-1881. WoS Researcher ID: H-7328-2016. Scopus Author ID: 36026022700

Галочкина Анастасия Валерьевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-3208-8006. WoS Researcher ID: F-3902-2019. Scopus Author ID: 56545609700

Пустыльников Дарья Олеговна — лаборант-исследователь, лаборатория химиотерапии вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-7869-6649

Разгуляева Дарья Николаевна — м. н. с. лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-1468-117X

Шмелева Светлана Сергеевна — лаборант-исследователь, лаборатория химиотерапии вирусных инфекций, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Оршанская Яна Рафаэлевна — младший научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-0216-7931

Стосман Кира Иосифовна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-7959-2376

Матусевич Олег Владимирович — к. х. н., доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-0257-2778

Сивак Константин Владимирович — д. б. н., заведующий отделом доклинических исследований лекарственных средств, лаборатория безопасности лекарственных средств, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-4064-5033. WoS Researcher ID: ABC-6724-2021. Scopus Author ID: 35269910300

About the authors

Anna A. Shtro — Ph.D. in Biology, Head of the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2295-1881. WoS Researcher ID: H-7328-2016. Scopus Author ID: 36026022700

Anastasia V. Galochkina — Ph.D. in Biology, Leading Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3208-8006. WoS Researcher ID: F-3902-2019. Scopus Author ID: 56545609700

Daria O. Pustynnikova — Research Assistant, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-7869-6649

Darya N. Razgulyaeva — Junior Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-1468-117X

Svetlana S. Shmeleva — Research Assistant, Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Iana R. Orshanskaia — Junior Researcher, Drug Safety Laboratory, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-0216-7931

Kira I. Stosman — Ph.D. in Biology, Senior Researcher at the Drug Safety Laboratory, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-7959-2376

Oleg V. Matusевич — Ph.D. in Chemistry, Associate Professor, Department of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-0257-2778

Konstantin V. Sivak — D.Sc. in Biology, Head of the Department of Preclinical Drug Studies, Drug Safety Laboratory, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4064-5033. WoS Researcher ID: ABC-6724-2021. Scopus Author ID: 35269910300