

Соловаров И.С.¹, Хаснатинов М.А.¹, Ляпунов А.В.¹, Манзарова Э.Л.¹, Болотова Н.А.¹,
Оюунцэцэг Н.², Данчинова Г.А.¹

АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ТРАВ ПРОТИВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Институт традиционной медицины, Монгольский национальный университет медицинских наук
(210648, г. Улан-Батор, ул. С. Зориг, 3, Монголия)

Клещевой энцефалит (КЭ) – это природно-очаговая инфекция, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией и поражением серого вещества головного мозга (энцефалит) или оболочек головного и спинного мозга. Заболевание передаётся человеку при укусах иксодовых клещей и может привести к стойким неврологическим расстройствам и даже к смерти больного. Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) относится к семейству *Flaviviridae*, которое включает более 50 вирусов животных и человека, в том числе такие патогены, как вирус жёлтой лихорадки, вирусы японского и клещевого энцефалитов, вирус Денге и вирус гепатита С. В настоящее время единственным средством специфического лечения и профилактики ВКЭ являются противовирусные иммуноглобулины человека, полученные из крови иммунизированных доноров. Для этого препарата характерен целый ряд недостатков, что обуславливает актуальность поиска альтернативных противовирусных средств. В статье приводится краткий обзор литературных данных о противовирусных препаратах из растительного сырья, а также предлагается схема для оценки и идентификации лекарственных молекул против ВКЭ как в цельных экстрактах, так и в отдельных фракциях частей и органов растений.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, экстракты трав, *Terminalia chebula*

ANTIVIRAL ACTIVITY OF HERBAL EXTRACTS AGAINST THE TICK BORNE ENCEPHALITIS VIRUS (LITERATURE REVIEW)

Solovarov I.S.¹, Khasnatinov M.A.¹, Liapunov A.V.¹, Manzarova E.L.¹, Bolotova N.A.¹,
Oyuntsetseg N.², Danchinova G.A.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russia)

² Institute of Traditional Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences
(ul. S. Zorig 3, Ulaanbaatar 210648, Mongolia)

Tick-borne encephalitis (TBE) is a widely known viral disease that is transmitted through the bites of ixodid ticks. In severe cases, it leads to disability or death of the patient. The causative agent of the TBE is the tick-borne encephalitis virus (TBEV), which belongs to the *Flaviviridae* family. Despite the great importance of TBE in human pathology, currently the only way to prevent and treat this disease is a donor immunoglobulin, which has a number of significant disadvantages. In this paper, we analyzed modern literature on the detection of antiviral properties of herbal preparations and assessed the possibility of using them to search for new drugs against TBE. In general, the published works can be divided into two areas of research – the study of whole plant extracts and the study of the biological activity of the purified extract components. The most informative results can be obtained under certain conditions; for example, the study of both water extracts of plants and extracts with organic solvents, fractionation of the initial preparations with the detected antiviral activity followed by the concentration of the target substance; identification of an antiviral agent to obtain standardized drugs and preclinical testing in laboratory animals and cell cultures. This approach made it possible to identify three substances – hebulinic acid, panicalagin and baikalein – possessing inhibitory activity against Dengue flavivirus. The article discusses the possibility of using these substances against TBEV and the optimal algorithm for searching for antiviral agents in plant preparations.

Key words: tick-borne encephalitis virus, herbal extracts, *T. chebula*

Клещевой энцефалит (КЭ) – широко известное вирусное заболевание, которое передается через укусы иксодовых клещей [28]. В тяжелых случаях КЭ приводит к инвалидизации и даже к гибели больного. Возбудителем КЭ является вирус КЭ, относящийся к семейству *Flaviviridae*. Кроме вируса КЭ, в это семейство входят более 70 вирусов животных и человека, многие из которых также патогенны для человека [16]. В их числе такие флавивirusы, как вирус желтой лихорадки, вирус японского энцефалита, вирус шот-

ландского энцефаломиеелита овец, вирус лихорадки Денге, вирус гепатита С и др.[11, 13, 15, 21, 22].

В настоящее время проблема ранней эффективной и высокоспецифичной терапии вирусных заболеваний не решена, так как не существует эффективных соответствующих лекарственных средств. В случае заражения вирусом КЭ единственным официально рекомендованным средством экстренной специфической профилактики и лечения заболевания являются противовирусные иммуно-

глобулины человека [5]. Однако препараты иммуноглобулинов обладают целым рядом существенных недостатков, обусловленных в первую очередь тем, что их выделяют из крови иммунизированных доноров. Во-первых, это ограничивает количество производимого препарата количеством доступных доноров. Так, в РФ иммуноглобулин человека против КЭ производит не более пяти предприятий, однако ежегодно в аптеках наблюдается дефицит этого препарата. Во-вторых, существует вероятность развития анафилактического шока и риск контаминации препарата социально значимыми инфекциями, включая такие опасные патогены, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус гепатита С, которые вместе с препаратом иммуноглобулина могут попасть в организм человека. В-третьих, для хранения иммуноглобулинов необходимо поддержание стабильных температурных условий от +2 до +8 °С. Это исключает возможность использования препарата для профилактики КЭ в условиях экспедиций, туристических походов и вахтовых работ в природных очагах трансмиссивных инфекций, а также приводит к существенному увеличению расходов на транспортировку и хранение иммуноглобулина. Срок годности иммуноглобулинов при соблюдении условий хранения ограничен двумя годами, что не позволяет создавать долгосрочных запасов этого препарата. Все эти недостатки привели к тому, что, кроме РФ, во всем мире запрещено использование иммуноглобулинов человека для профилактики и лечения КЭ.

При невозможности или неэффективности использования иммуноглобулинов, а также в качестве вспомогательных средств применяют препараты неспецифической профилактики и терапии вирусных инфекций, стимулирующие иммунную систему человека, либо ограничиваются симптоматическим лечением. В качестве иммуностимуляторов применяют ряд аналогов интерферона и его индукторов. Один из таких препаратов – йодантипирин, обладающий неспецифическим иммуномодулирующим

и противовоспалительным действием. Следует отметить, что протективная роль йодантипирина для вируса КЭ до настоящего времени точно не подтверждена клиническими испытаниями. Также для профилактики и лечения КЭ показана некоторая эффективность рибавирина [4] и анаферона [6, 7]. Однако все современные средства неспецифической медикаментозной профилактики и лечения КЭ имеют весьма ограниченную эффективность в отношении вируса КЭ, а также обладают целым рядом серьезных побочных действий на организм человека, что существенно снижает эффективность их применения, и в целом возможности этиотропной химиотерапии КЭ оцениваются как недостаточные [1].

Решить проблему ранней высокоспецифичной терапии вируса КЭ помогло бы создание альтернативных противовирусных препаратов с использованием современных технологий. Одним из активно развивающихся направлений в разработке новых противовирусных средств является поиск, идентификация и характеристика новых веществ в препаратах растительного происхождения, которые обладают антивирусной активностью. Только в течение последних 20 лет количество публикаций о противовирусных свойствах растений, их компонентов и полученных из них лекарственных средств выросло почти десятикратно. В настоящее время в ведущих научных журналах мира ежегодно публикуются порядка 400 научных статей, посвященных этой тематике (рис. 1). Помимо этого, в литературных источниках имеются обширнейшие данные о веществах из различных растительных источников, которые обладают противомикробными, противогрибковыми, а также различными иммуностимулирующими и иммуномодулирующими действиями.

В настоящей работе мы проанализировали доступную в настоящее время литературу о выявлении противовирусных свойств препаратов растительного происхождения и попытались выработать оптимальный алгоритм поиска инновационных препаратов для специфической профилактики и лечения КЭ. По

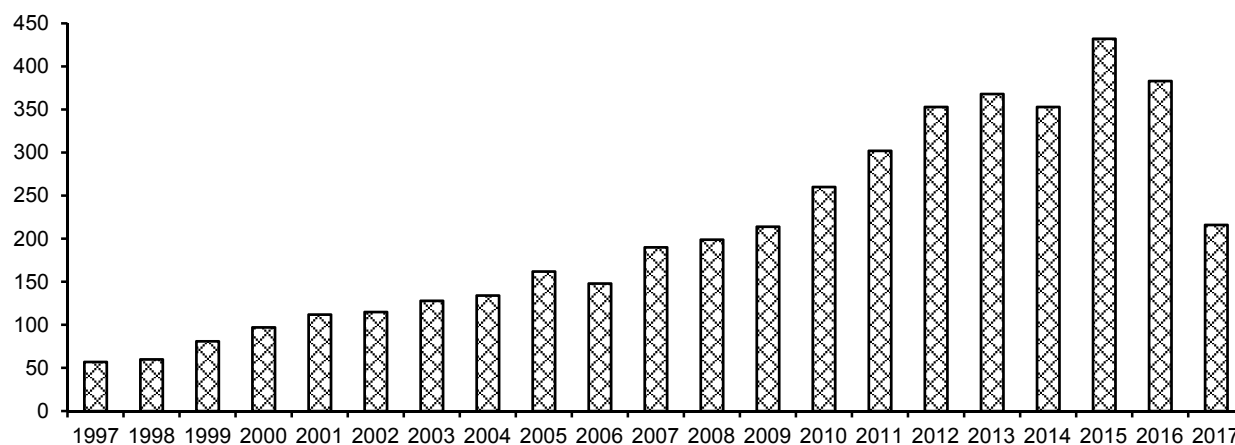


Рис. 1. Динамика публикационной активности по запросу «plant antiviral» (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=plant+antiviral>) в 1997–2017 гг.

Fig. 1. Dynamics of publication activity on request «plant antiviral» (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=plant+antiviral>) in 1997–2017.

опубликованным статьям можно определить ряд направлений, отличающихся прежде всего глубиной изучения растительного сырья и степенью разделения и очистки его компонентов.

Первой и самой обширной группой являются исследования цельных экстрактов растений или их частей. На сегодняшний день существует большой массив данных об экспериментах с положительным эффектом на ингибирование (активность) различных вирусов экстрактами трав. Так, показано, что целый ряд экстрактов трав обладал подавляющим действием на ВИЧ. В их числе *Artemisia annua* [23] и *Calophyllum brasiliense* [12, 18]. Отмечена противовирусная активность экстрактов лекарственных растений против вирусов простого герпеса [25, 34], гепатита С [32, 33], вируса гриппа А [10] и др. Интересно, что наряду с выраженным противовирусным действием многие экстракты растений обладали и другими полезными свойствами. Так, опыты с экстрактами корней шерстистого борщевика (*Heracleum maximum*), помимо антивирусного действия, выявили также противогрибковые и антибактериальные свойства этого препарата. Кроме того, у экстракта этого растения была обнаружена способность стимулировать индукцию интерлейкина 6 в опытах с активацией макрофагов [37]. Зачастую экстракты растений могут находить применение не только в противовирусном аспекте, также важны и данные о влиянии различных трав на другие механизмы функционирования организма человека. Это могут быть эффекты, влияющие на работу иммунной системы, на воспалительные процессы, на подавление микробной активности и другие. Свое применение экстракты трав нашли в иммунотерапии раковых клеток [39]. В этих опытах молекулы из экстрактов растений были способны индуцировать синтез интерлейкина в здоровых тканях, что приводило к подавлению роста раковых тканей. Экстракт семян момордики кохинхинской (*Momordica cochinchinensis*) был использован в лечении воспалительных болезней. Предположительно, биоактивным агентом в этом случае являются содержащиеся в семенах момордики сапонины, обладающие противовоспалительными свойствами [40].

Как было установлено в работе S.M. Nikolaev et al. [30], экстракт *Nyctaginia erectum* обладает целыми рядом полезных для организма человека свойств, в том числе увеличивает энергетический потенциал гепатоцитов, ингибирует перекисное окисление липидов, а также активирует антиоксидантную систему, повышая активность каталазы. Экстракты из корней змеиного большого (*Polygonum bistorta*) обладали цитотоксическим действием на гепатоцеллюлярную карциному [19]. Экстракты горечавки лежачей (*Gentiana decumbens*) использовалась в лечении жара, спазмов, синуситов, малярии и рака. Кроме того, экстракт корней данной травы также обладал антиоксидантной активностью [29].

Другим актуальным направлением исследований является получение и характеристика в качестве противовирусных препаратов очищенных химических компонентов растительного сырья. В

некоторых случаях к этой работе переходят после того, как установлен факт фармакокинетического действия цельного экстракта растений. Иногда завершающей стадией исследования становится разработка синтетического аналога действующего вещества и создание промышленных терапевтических препаратов [17, 36, 38]. В частности, именно по такому сценарию был разработан препарат на основе трициклического кумарина GUT-70, который ингибировал ВИЧ-1 [26]. Интересно, что именно в рамках этого подхода был найден ряд веществ, подавляющих активность вируса Денге. Как упоминалось ранее, вирус Денге и вирус КЭ входят в одно семейство и, следовательно, обладают сходной биологической организацией, практически идентичным жизненным циклом и используют очень похожие механизмы взаимодействия с клетками хозяина [21, 24]. Недавно L.T. Lin et al. (2013) было показано, что два компонента *T. chebula* – хебулиевая кислота и пуникалагин – обладают широким спектром антивирусной активности, в том числе и против вируса Денге [20]. Эти два вещества инактивировали свободные частицы вируса Денге, что в конечном итоге влияло на процессы прикрепления и слияния вируса с клеткой в ранние стадии проникновения вируса в клетку. В работе K. Zandi et al. (2012) приведены данные о новооткрытом флавоноиде байкалейне (baikalein), полученном из корней байкальского шлемника (*Scutellaria baicalensis*). Байкалейн предотвращал адсорбцию вируса Денге на поверхности клеток хозяина, а также ингибировал репликацию вируса после проникновения [41]. Не исключено, что все эти вещества могут обладать нейтрализующим действием и в отношении вируса КЭ. Однако для проверки этой гипотезы требуются дальнейшие исследования.

Анализ и сравнение литературных данных по поиску и характеристике веществ растительного происхождения, обладающих противовирусной активностью, позволил нам выделить обобщенный алгоритм современных исследований в этом направлении (рис. 2). Можно выделить следующие необходимые элементы успешного исследования: во-первых, требуется исследовать как водные экстракты растений, так и экстракты, полученные с органическими растворителями; во-вторых, поскольку в растениях действующее вещество обычно присутствует в низких концентрациях, необходимо фракционирование исходных препаратов с выявленной противовирусной активностью с последующей концентрацией целевого вещества; в-третьих, требуется идентификация противовирусного агента для получения стандартизованных препаратов и проведения доклинических испытаний на лабораторных животных и культурах клеток.

В отношении исследований вируса КЭ в этом направлении известны лишь единичные исследования, охватывающие очень ограниченный спектр препаратов растительного происхождения [2, 3, 9]. При этом полученные результаты не позволили разработать полноценный препарат для профилактики и лечения КЭ.

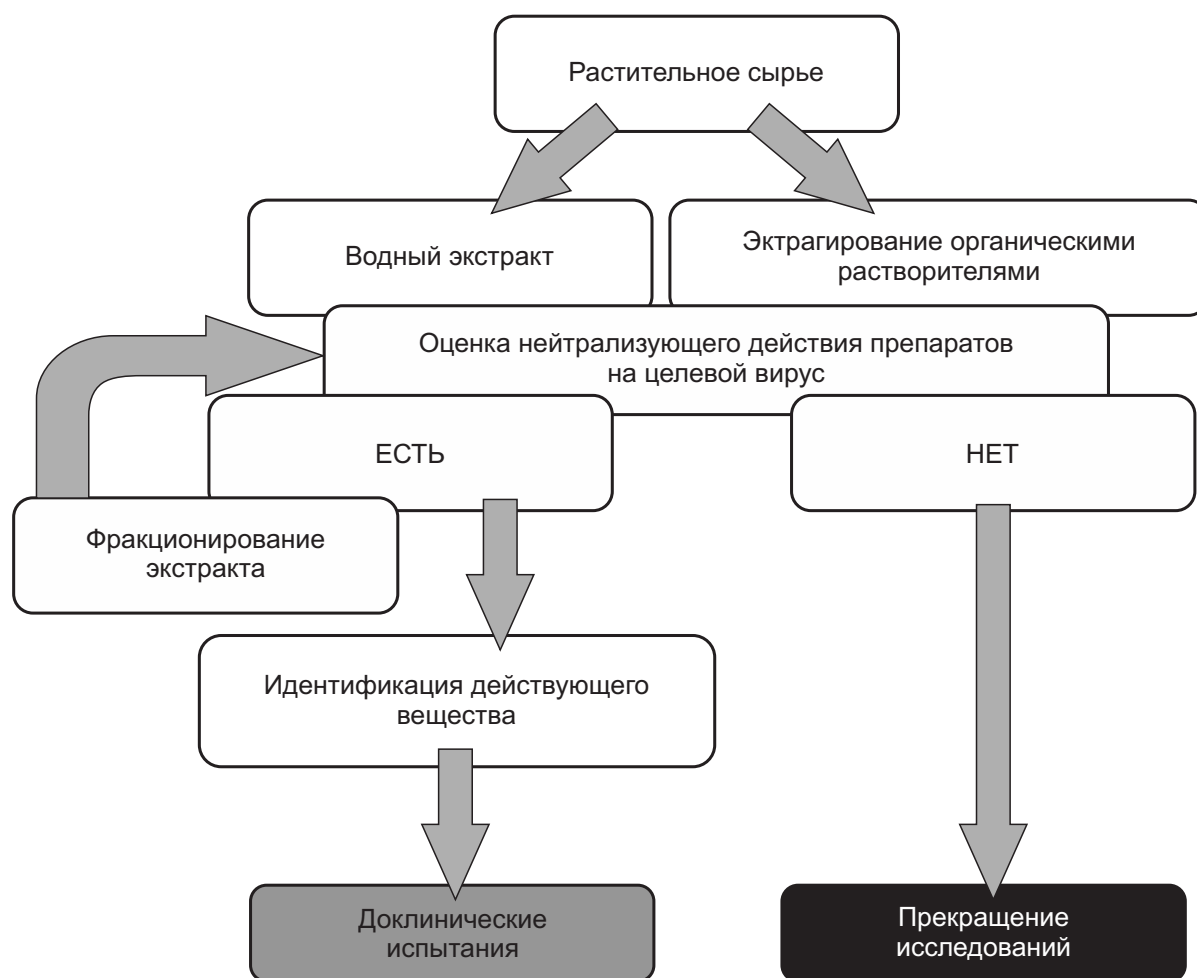


Рис. 2. Обобщённый алгоритм поиска инновационных препаратов для специфической профилактики и лечения вирусных инфекций (на основе анализа источников [1–41]).

Fig. 2. Generalized algorithm for the search for innovative drugs for specific prevention and treatment of viral infections (based on the analysis of sources [1-41]).

Недавно нами была изучена противовирусная активность в отношении вируса гриппа А растительного препарата Deva-5 из арсенала традиционной тибетской медицины и его компонентов [31]. Препарат представляет собой лекарственный сбор из вегетативных частей и семян пяти растений – *M. cochinchinensis*, *H. erectum*, *P. bistorta*, *G. decumbens* и *T. chebula*. В традиционной медицине Deva-5 используется для лечения острых инфекционных заболеваний [27, 35]. Нами было показано, что водные экстракты *H. erectum*, *T. chebula* и *M. cochinchinensis* обладают выраженной противовирусной активностью в отношении ВГА H3N8 [31], что согласуется с приведёнными выше литературными данными. Более того, в предварительных экспериментах у экстракта *T. chebula* также обнаружена нейтрализующая активность в отношении вируса КЭ [8]. Можно предположить, что способность этого экстракта нейтрализовать вирус КЭ обусловлена присутствием хебулиевой кислоты и пуникалагина, ингибирующих близкородственный флавивирус – вирус Денге [20]. Однако на данном этапе исключить альтернативные действующие противовирусные агенты исследований невозможно. Остальные четы-

ре растительных препарата также могут послужить источником новых веществ, нейтрализующих вирус КЭ. Для получения доказательств нашего предположения необходимо проведение полноценного исследования в соответствии с обобщённым алгоритмом (см. рис. 2).

Необходимость поиска новых лекарственных средств существовала и будет существовать всегда, однако в наше время с усиленными тенденциями глобализации эта потребность становится ещё больше ввиду большей возможности появления инфекций, устойчивых к уже известным методам лечения [14]. Приведённые выше данные наводят на мысль, что растения во всем разнообразии их биологических форм на нашей планете, обладающие всем многообразием и интенсивностью их метаболической активности, теоретически способны послужить человечеству неисчерпаемым источником натуральных и специфичных лекарств против любой вирусной инфекции. В этом случае поиск и идентификация веществ растительного происхождения, обладающих противовирусной активностью, становится важной и перспективной научной задачей.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Беликов В.Г., Бережной А.В. Экологическая оценка современных лекарственных возможностей противовирусной терапии // *Экология человека*. – 2006. – № 2. – С. 42–48.
2. Belikov VG, Berezhnoy AV. (2006). Ecological evaluation of modern medicinal possibilities of pro-vivo therapy [Ekologicheskaya otsenka sovremennykh lekarstvennykh vozmozhnostey protivovirusnoy terapii]. *Ekologiya cheloveka*, (2), 42–48.
3. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Попов А.М., Артюков А.А., Козловская Э.П. Изучение активности препарата люромарин in vitro в отношении вируса клещевого энцефалита // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2010. – Т. 55, № 7–8. – С. 17.
4. Krylova NV, Leonova GN, Maystrovskaya OS, Popov AM, Artyukov AA, Kozlovskaya EP. (2010). Study of the activity of luromarin in vitro against tick-borne encephalitis virus [Izuchenie aktivnosti preparata lyuromarin in vitro v otnoshenii virusa kleshchevogo entsefalita]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 55 (7–8), 17.
5. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М., Артюков А.А., Козловская Э.П. Изучение эффективности препарата люромарин при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2011. – Т. 56, № 7–8. – С. 13–15.
6. Krylova NV, Leonova GN, Popov AM, Artyukov AA, Kozlovskaya EP. (2011). Study of the effectiveness of luromarin in experimental tick-borne encephalitis in mice [Izuchenie effektivnosti preparata lyuromarin pri eksperimental'nom kleshchevom entsefalite u myshey]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 56 (7–8), 13–15.
7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. – 816 с.
8. Pokrovskiy VI, Pak SG, Briko NI, Danilkin BK. (2003). Infectious diseases and epidemiology [Infektsionnye bolezni i epidemiologiya]. Moskva, 816 p.
9. Профилактика клещевого вирусного энцефалита. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08. – Москва. 2008.
10. Prevention of tick-borne viral encephalitis. Sanitary-epidemiological rules SP 3.1.3.2352-08. (2008). [Profilaktika kleshchevogo virusnogo entsefalita. Sanitar-no-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.3.2352-08].
11. Скрипченко Н.В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика // *Terra Medica Nova*. – 2010. – № 1. – С. 5–11.
12. Skripchenko NV. (2010). Tick-borne encephalitis in children: diagnosis, treatment and prevention [Kleshchevoy entsefalit u detey: diagnostika, lechenie i profilaktika]. *Terra Medica Nova*, (1), 5–11.
13. Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Аксенов О.А., Иванова Г.П., Тюленева Г.А., Караськова Н.Г., Иванова М.В., Карасев В.В. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей // *Инфекционные болезни*. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 61–64.
14. Skripchenko NV, Morgatsky NV, Aksenov OA, Ivanova GP, Tyuleneva GA, Karaskova NG, Ivanova MV, Karasev VV. (2005). A new approach to the prevention of tick-borne encephalitis in children [Novyy podkhod k profilaktike kleshchevogo entsefalita u detey]. *Infektsionnye bolezni*, 3 (4), 61–64.
15. Соловаров И.С., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Болотова Н.А., Манзарова Э.Л., Кондратов И.Г., Беликов С.И. Оценка вируснейтрализующих свойств ДНК-аптамеров и экстрактов лекарственных растений в отношении вируса клещевого энцефалита // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2017. – Т. 2, № 1 (113). – С. 84–88.
16. Solovarov IS, Khasnatinov MA, Danchinova GA, Lyapunov AV, Bolotova NA, Manzarova EL, Kondratov IG, Belikov SI. (2017). Evaluation of neutralizing properties of DNA-aptamers and herbal extract against the tick-borne encephalitis virus [Otsenka virusneytralizuyushchikh svoystv DNK-aptamero i ekstraktov lekarstvennykh rasteniy v otnoshenii virusa kleshchevogo entsefalita]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 2 (1), 84–88.
17. Фоткина Г.И., Рейхель В.М., Фролова М.П., Фролова Т.В., Погодина В.В. Противовирусное действие экстрактов лекарственных растений при экспериментальном клещевом энцефалите // *Вопросы вирусологии*. – 1993. – № 4. – С. 170–173.
18. Fotkina GI, Reichel VM, Frolova MP, Frolova TV, Pogodina VV. (1993). Antiviral action of extracts of medicinal plants in experimental tick-borne encephalitis [Protivovirusnoe deystvie ekstraktov lekarstvennykh rasteniy pri eksperimental'nom kleshchevom entsefalite]. *Voprosy virusologii*, (4), 170–173.
19. Barak V, Halperin T, Kalickman I. (2001). The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines. *Eur Cytokine Netw*, 12 (2), 290–296.
20. Burke DS, Monath TP, Knipe DM, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE. (2001). Flaviviruses. *Fields Virology*, 1043–1125. doi: 10.1093/emboj/cdg270.
21. Cesar GZ, Alfonso MG, Marius MM, Elizabeth EM, Angel CB, Maira HR, Guadalupe CL, Manuel JE, Ricardo RC. (2011). Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase, toxicological and chemical profile of *Calophyllum brasiliense* extracts from Chiapas, Mexico. *Fitoterapia*, 1027–34. doi: 10.1016/j.fitote.2011.06.006.
22. Dumpis U, Crook D, Oksi J. (1999). Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis*, (4), 882–890. doi: 10.1086/515195.
23. Geretti AM, Armenia D, Ceccherini-Silberstein F. (2012). Emerging patterns and implications of HIV-1 integrase inhibitor resistance. *Curr Opin Infect Dis*, 25 (6), 677–686. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835a1de7.
24. Gould EA, Clegg JCS. (2007). Growth, titration and purification of togaviruses. *Virology: A Practical Approach*, 43–48.
25. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L. (2007). Flaviviruses. *Fields Virology*, 1153–1252.
26. Hsu MJ, Hung SL. (2013). Antiherpetic potential of 6-bromoindirubin-3'-acetoxime (BIO-acetoxime) in human oral epithelial cells. *Arch Virol*, 1287–1296. doi: 10.1007/s00705-013-1629-3.
27. Huerta-Reyes M, Basualdo Mdel C, Abe F, Jimenez-Estrada M, Soler C, Reyes-Chilpa R. (2004). HIV-

1 inhibitory compounds from *Calophyllum brasiliense* leaves. *Biol Pharm Bull*, 27 (9), 1471-1475.

19. Intisar A, Zhang L, Luo H, Kiazolu JB, Zhang R, Zhang W. (2012). Anticancer constituents and cytotoxic activity of methanol-water extract of *Polygonum bistorta* L. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, (1), 53-59.

20. Lin LT, Chen TY, Lin SC, Chung CY, Lin TC, Wang GH, Anderson R, Lin C-C, Richardson CD. (2013). Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry. *BMC Microbiol*, 7, 13-187. doi: 10.1186/1471-2180-13-187.

21. Lindenbach BD, Rice CM. (2003). Molecular biology of flaviviruses. *Adv Virus Res*, 59, 23-61.

22. Lindquist L, Vapalahti O. (2008). Tick-borne encephalitis. *Lancet*, 371, 1861-1871. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4.

23. Lubbe A, Seibert I, Klimkait T, van der Kooy F. (2012). Ethnopharmacology in overdrive: The remarkable anti-HIV activity of *Artemisia annua*. *J Ethnopharmacol*, 141 (3), 854-859. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.024.

24. Kaufmann B, Rossmann MG. (2010). Molecular mechanisms involved in the early steps of flavivirus cell entry. *Microbes Infect*, 13 (1), 1-9. doi: 10.1016/j.micinf.2010.09.005.

25. Khan MT, Ather A, Thompson KD, Gambari R. (2005). Extracts and molecules from medicinal plants against herpes simplex viruses. *Antiviral Res*, 67 (2), 107-119. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.05.002.

26. Kudo E, Taura M, Matsuda K, Shimamoto M, Kariya R, Goto H, Hattori S, Kimura S, Okada S. (2013). Inhibition of HIV-1 replication by a tricyclic coumarin GUT-70 in acutely and chronically infected cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 23 (3), 606-609. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.12.034.

27. Manag rinchin junai: Traditional medical source book (1978), 179.

28. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. (2009). Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*, 90 (8), 1781-1794. doi: 10.1099/vir.0.011437-0.

29. Myagmar BE, Aniya Y. (2000). Free radical scavenging action of medicinal herbs from Mongolia. *Phyto-medicine*, 7 (3), 221-229.

30. Nikolaev SM, Fedorov AV, Toropova AA, Razuvaeva IG, Sambueva ZG, Lubsandorzhiyeva PB. (2014). Hepatoprotective effect of *Hypocoum erectum* extract on experimental D-galactosamine-induced damage of rat liver. *Eksp Klin Farmakol*, 77 (9), 18-22.

31. Oyuntsetseg N, Khasnatinov MA, Molor-Erdene P, Oyunbileg Ja, Liapunov AV, Danchinova GA, Oldokh S, Baigalmaa J, Chimedragchaa Ch. (2014). Evaluation of direct antiviral activity of the DEVA-5 herb formulation and extracts of five Asian plants against influenza A virus H3N8. *BMC Complement Altern Med*, 10, 14-235. doi: 10.1186/1472-6882-14-235.

32. Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, Pal S, Lee DY, Liu Y, Graf TN, Oberlies NH. (2010). Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107 (13), 5995-5999. doi: 10.1073/pnas.0914009107.

33. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Liu Y, Lee DY. (2007). Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin. *Gastroenterology*, 132 (5), 1925-1936.

34. Superti F, Ammendolia MG, Marchetti M. (2008). New advances in anti-HSV chemotherapy. *Curr Med Chem*, 15 (9), 900-911.

35. Tumurbaatar N. (1998). Hot-natured disorders in traditional Mongolian Medicine, 19. Ulaanbaatar, 92.

36. Wang LJ, Geng CA, Ma YB, Huang XY, Luo J, Chen H, Zhang XM, Chen JJ. (2012). Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of glycyrrhetic acid derivatives as novel anti-hepatitis B virus agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 22 (10), 3473-3479. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.081.

37. Webster D, Taschereau P, Lee TD, Jurgens T. (2006). Immunostimulant properties of Heracleum maximum Bartr. *J Ethnopharmacol*, (3), 360-363.

38. Xie Y, Huang B, Yu K, Shi F, Liu T, Xu W. (2013). Caffeic acid derivatives: A new type of influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 23 (12), 3556-3560. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.04.033.

39. Yin SY, Yang NS, Lin TJ. (2017). Phytochemicals approach for developing cancer immunotherapeutics. *Front Pharmacol*, 19, 8-386. doi: 10.3389/fphar.2017.00386.

40. Yu JS, Kim JH, Lee S, Jung K, Kim KH, Cho JY. (2017). Src/Syk-targeted anti-inflammatory actions of triterpenoidal saponins from gac (*Momordica cochinchinensis*) seeds. *Am J Chin Med*, 45 (3), 459-473. doi: 10.1142/S0192415X17500288.

41. Zandi K, Teoh BT, Sam SS, Wong PF, Mustafa MR, Abubakar S. (2012). Novel antiviral activity of baicalein against dengue virus. *BMC Complement Altern Med*, 9, 12-214. doi: 10.1186/1472-6882-12-214.

Сведения об авторах Information about the authors

Соловаров Иннокентий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 33-39-71; e-mail: keschass@mail.ru)

Solovarov Innokentiy Sergeevich – Junior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 33-39-71; e-mail: keschass@mail.ru)

Хаснатинов Максим Анатольевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: khasnatinov@yandex.ru)

Khasnatinov Maxim Anatolyevich – Candidate of Biological Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: khasnatinov@yandex.ru)

Ляпунов Александр Валерьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: liapunov.asp@mail.ru)
Liapunov Alexander Valeryevich – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: liapunov.asp@mail.ru)

Манзарова Элина Лопсоновна – лаборант-исследователь лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: manzarova89@yandex.ru)

Manzarova Ellina Lopsonovna – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: manzarova89@yandex.ru)

Болотова Наталья Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: nataly2193@mail.ru)

Bolotova Nataliya Andreevna – Junior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: nataly2193@mail.ru)

Оюунцэцэг Н. – научный сотрудник, Институт традиционной медицины, Монгольский национальный университет медицинских наук (210648, г. Улан-Батор, ул. С. Зориг, 3, Монголия; e-mail: oyuntsetseg.n@mnums.edu.mn)

Oyuntsetseg N. – Research Officer, Institute of Traditional Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences (210648, Mongolia, Sukhbaatar district, Ulaanbaatar, Zorig st., 3; e-mail: oyuntsetseg.n@mnums.edu.mn)

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: dan-chin@yandex.ru)

Danchinova Galina Anatolyevna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: dan-chin@yandex.ru)