

ПОДХОДЫ К АНТИВИРУСНОЙ ФИТОТЕРАПИИ

Ю.А. Смирнов², Т.Л. Киселева¹, Ю.А. Смирнова¹, А.А. Карпеев¹

¹Федеральный научный клинико-экспериментальный центр
традиционных методов диагностики и лечения Росздрава (г. Москва),
²ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (г. Москва)

РЕЗЮМЕ

Проблема антивирусной терапии в настоящее время имеет глобальное значение. В обзоре приведены общие сведения о вирусных инфекциях, обобщены экспериментальные и клинические данные о противовирусной активности растительных лекарственных средств. Рассматриваются механизмы противовирусного действия биологически активных веществ лекарственных растений.

Ключевые слова: антивирусная активность, лекарственные растения, вирусы, бактериальные биопленки, биологически активные вещества.

RESUME

Antiviral therapy problem is being of the global importance now. There is viral infection general awareness information in the revision, as well as experimental and clinical data on vegetable medical means antiviral effectiveness. Antiviral effect mechanisms of biologically active substances of medicinal plants are considered.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы (царство *Virae*) являются строгими внутриклеточными паразитами на генетическом уровне, широко распространенными среди позвоночных и беспозвоночных животных, растений, простейших, грибов, бактерий, архей [2].

Человечество сталкивалось с вирусными инфекциями на протяжении всей своей истории. Около 90 % инфекционной патологии человека вызывается вирусами. Только от острых вирусных инфекций в мире ежегодно погибает от 10 до 14 млн. человек [80]. По разным оценкам в России каждый человек переболевает вирусными инфекциями в среднем 4–6 раз в год. Не менее 300 известных вирусов, относящихся к 51 роду 30 семейств, способны вызывать пандемии (грипп А, оспа, ВИЧ-инфекция, полиомиелит), эпидемии (лихорадка Денге, желтая, Чикунгуния, Западного Нила), эпидемические вспышки и спорадические заболевания. Таким образом, очевидно, что проблема антивирусной терапии имеет глобальное значение.

Современная медицинская практика располагает сравнительно небольшим количеством высокоспецифичных противовирусных лекарственных препаратов, которые получили международное признание. Поэтому поиски новых противовирусных средств являются чрезвычайно актуальными. Наряду с поиском новых антивирусных препаратов среди произ-

водных аминокислот, модифицированных пиримидиновых и пуриновых оснований, фосфорорганических синтетических соединений, полианионов, проводятся изыскания антивирусных агентов растительного происхождения. Биологически активные вещества (БАВ) содержатся в быстро делящихся клетках растений (эволюционный аналог эмбриональных и стволовых клеток млекопитающих) и обладают уникальными регуляторными свойствами [3]. В будущем у фитотерапии хорошие перспективы, так как люди очень позитивно воспринимают препараты из лекарственных растений. Различного рода извлечения из лекарственных растений обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и антивирусным действием.

АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТЕНИЙ

Научный интерес к антивирусным агентам растительного происхождения начался в Европе после Второй мировой войны. В 1952 году в Broot Drug Company в Англии (Nottingham) было проверено действие 288 растений на вирус гриппа А на куриных эмбрионах. Было найдено, что 12 из них подавляют размножение вируса [19]. В течение 25 лет в различных частях земного шара были выполнены скрининговые программы с целью оценки антивирусной активности лекарственных растений в опытах

in vitro и *in vivo*. Канадские исследователи в 1970 году сообщили об антивирусной активности соков винограда, яблока, малины и других фруктов против вируса простого герпеса (ВПГ), полиовируса 1 типа, Коксаки вируса В5 и эховируса 7 типа [38, 39]. Сто лекарственных растений Британской Колумбии были проскринированы на антивирусную активность против семи вирусов [50]. Двенадцать экстрактов обладали антивирусной активностью. Экстракты из розы нутканской (*Rosa nutkana*), ирги ольхолистной (*Amelanchier alnifolia*) были очень активны против кишечных коронавирусов. Экстракты корня лапчатки острой (*Potentilla arguta*) и экстракты веток деревьев бузины красной (*Sambucus racemosa*) полностью ингибировали респираторный синцитиальный вирус (РСВ). Экстракт растения *Impatiens aggregata* демонстрировал хорошую активность против парагриппозного вируса типа 3. Экстракт из корней ломатиума рассеченного (*Lomatium dissectum*) полностью ингибировал цитопатический эффект ротавирусов. Экстракты из сердечника угловатого (*Cardamin angulata*), гидрофильного печеночного моха (*Conecephalum conicum*), лизихитума американского (*Lysichiton americanum*), папоротника (*Polypodium glycyrrhiza*) и коровяка обыкновенного (*Verbascum thapsus*) проявляли антивирусную активность против вируса простого герпеса 1 типа.

Экстракты из сырья 40 видов лекарственных растений Австралии, используемых в традиционной медицине, исследовали на антивирусную активность против ДНК-содержащих вирусов человеческого цитомегаловируса (ЦМВ) и двух РНК-содержащих вирусов Рос Ривер вируса (РРВ) и полиовируса 1 типа в нетоксической концентрации [73]. Наиболее активные экстракты, выделенные из воздушных частей птерокаулона шаровидного (*Pterocaulon sphacelatum*) и корней дианеллы длиннолистной (*Dianella longifolia* var. *grandis*) в концентрации 52 мкг/мл и 250 мкг/мл, соответственно, ингибировали репродукцию полиовируса 1 типа. Авторы пришли к выводу, что экстракты из молочая южного (*Euphorbia australis*) и скавеолы спиненсис (*Scaevola spinescens*) (Goodeniaceae) проявляли наибольшую антивирусную активность против ЦМВ, в то время, как экстракты из эремофилии Латроба (*Eremophila latrobei* subsp. *glabra*) (Myoporaceae) и смолосемянника (*Pittosporum phyllraeides* var. *microcarpa*) проявляли антивирусную активность против РРВ.

Человеческий ротавирус (РВ), РСВ и вирус гриппа А чувствительны к жидкому экстракту корней свободнойягодника колючего (*Eleutherococcus senticosus*). ДНК-содержащие вирусы, такие как аденовирусы и вирус простого герпеса 1 типа, не ингибируются этим растительным экстрактом [28]. Авторы пришли к выводу, что антивирусная активность экстракта воздействует на синтез вирусной РНК. Было показано также, что синтез РНК вируса гриппа ингибируется водорастворимыми экстрактами подлесника европейского (*Sanicula europaea*) [77]. В дальнейшем было показано, что кислая фракция грубого экстракта *Sanicula europaea* более активно подавляет репликацию вируса парагриппа 2 типа в нетоксической концентрации [36]. При этом спиртовой экстракт не обладал антивирусной активностью. Вероятное объяснение этому факту состоит в том, что антивирусная активность не стабильна и может исчезнуть при фракционировании.

Другим примером может служить растение мирциантес цисплатенсис (*Myrciastes cissplatensis*), проявляющее активность *in vitro* против РСВ, в то время как ВПГ и аденовирус 7 серотипа были нечувствительны к его воздействию [41]. В противоположность этому наблюдению другие лекарственные растения, например, котовник голубой (*Nepeta coerulea*), котовник маленький (*Nepeta nepetella*), котовник клубневой (*Nepeta tuberosa*), кровохлебка малая (*Sanguisorba minor*), дитрихия вискоза (*Ditrichia viscosa*) показывали антивирусную активность в отношении как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов, таких как ВПГ-1, вируса везикулярного стоматита (ВВС) и полиовируса 1 типа в случае *Ditrichia viscosa* [5]. Было показано, что экстракты листьев маргозы (*Azadirachta indica*) были активны в отношении многих вирусов, таких как вирусы оспы, куриной оспы, полиомиелита, герпеса [60, 35]. Экстракт кактуса опунция стрептоканта (*Opuntia streptocantha*) ингибировал репликацию вирусных ДНК и РНК и инактивировал интактные вирусы, такие как вирус простого герпеса, вирус герпеса лошадей, вирус везикулярного стоматита и вирус гриппа [7]. Растения бадан язычковый (*Bergenia ligulata*), олеандр индийский (*Nerium indicum*) и холоптелия скученнолистная (*Holoptelia integrifolia*) показали значительную антивирусную активность против вируса гриппа и вируса простого герпеса [59].

В табл. 1 представлены некоторые растения, содержащие БАВ с противовирусной активностью.

Таблица 1

Растения, содержащие вещества с противовирусной и противомикробной активностью*

Научное название	БАВ или группы БАВ	Класс	Активность
Лопух большой (<i>Arctium lappa</i> L.)		Полиацетилен, танины, терпеноиды	Бактерии, грибы, вирусы
Тмин обыкновенный (<i>Carum carvi</i> L.)		Кумарины	Бактерии, грибы, вирусы
Крушина Пурша, к. американская, каскара (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.)	Таннины	Полифенолы	Вирусы, бактерии, грибы
Ромашка обыкновенная (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Антемовая кислота	Кумарины	Вирусы
Эвкалипт шариковый (<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.)	Таннин	Полифенолы Терпеноиды	Бактерии, вирусы
Чайный куст китайский (<i>Thea sinensis</i> L. = <i>Camelia sinensis</i> (L.) O.Ktze.)	Катехин	Флавоноиды (полифенолы)	Вирусы
Конопля посевная (<i>Cannabis sativa</i> L.)	β -резорцикловая кислота	Органические кислоты	Бактерии и вирусы
Иссоп лекарственный (<i>Hyssopus officinalis</i> L.)	Люпулон, гумулон	Терпеноиды	Вирусы
Мелисса лекарственная (<i>Melissa officinalis</i> L.)	Таннины	Полифенолы	Вирусы
Полынь эстрагон (<i>Artemisia dracuncululus</i> L.)	Кофейные кислоты, танины	Терпеноиды Полифенолы	Вирусы, гельминты
Тимьян обыкновенный (<i>Thymus vulgaris</i> L.)	Кофейная кислота Тимол Танины	Терпеноид Фенольный спирт Полифенолы	Вирусы, бактерии, грибы
Ясменник душистый (<i>Asperula odorata</i> L.)	Танины	Полифенолы	Вирусы
Тысячелистник обыкновенный (<i>Achillea millefolium</i> L.)	Не известно		Вирусы, гельминты

* При составлении таблицы использованы материалы обзора Cowan M.M. [22]

**АНТИВИРУСНЫЕ ВЕЩЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ**

Приобретение устойчивости вирусов к антивирусным агентам требует поиска новых эффективных лекарственных средств против вирусных инфекций. Препараты из лекарственных растений способны ингибировать репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов. В этом направлении работают различные исследовательские группы в Азии, Европе и Америке. В настоящее время идентифицированы некоторые соединения с антивирусной активностью растительного происхождения. Эти БАВ, как правило, принадлежат к терпенам (эфирные масла), полифенолам, в том числе флавоноидам, пептидам, полисахаридам. Ниже приведены данные по антивирусной активности этих соединений.

Эфирные масла

Эфирные масла – это смесь пахучих летучих веществ, в основе строения которых лежит структура изопрена. Эфирные масла могут содержать более 150 различных химических веществ (альдегиды, кетоны, спирты, фенолы, терпены, сесквитерпены, сложные эфиры, лактоны и простые эфиры). Поэтому

эфирные масла обладают многообразными фармакологическими или терапевтическими свойствами.

Показано антивирусное действие масла мелалеуки зверобоелистной (*Melaleuca alternifolia*) и масла эвкалипта в отношении вирусов ВПГ-1 и ВПГ-2 в культуре клеток [60]. Итальянскими исследователями обнаружено, что масла сантолины инсулярис (*Santolina insularis*) оказывают прямое антивирусное действие на вирусы герпеса и на их передачу из клетки в клетку [55]. Сандаловое масло, масляная эссенция сандалового дерева (*Santalum album*) оказывают дозозависимый эффект на вирус ВПГ-1, но на вирус ВПГ-2 не действуют [11]. Был показан антивирусный эффект черного масла семян чернушки посевной (*Nigella sativa*) на цитомегаловирус (ЦМВ) [62].

Полифенолы

Полифенолы – органические соединения растительного происхождения, являющиеся мощными естественными антиоксидантами. Это большая группа разнообразных в химическом отношении веществ различного спектра действия, широко распространенных в природе как в виде гликозидов, так и сво-

бодных агликонов. Во всех этих соединениях имеется одна или несколько гидроксильных групп фенольной природы. Они лабильны и легко окисляются, чем и обусловлены антиоксидантные (и антигипоксантные) свойства. Полифенолы содержатся в овощах, фруктах, зерне, приправах, а также в вине, чае, кофе и какао. Они обладают целым рядом полезных для человека свойств: противooksидлительным, противораковым, антибактериальным и противовоспалительным.

Показано, что полифенолы, в частности, проантоцианиды, экстрагируемые из коры гаммелиса вирджинского (*Hamamelis virginiana*), заметно ингибировали ВПГ-1 [24] и обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) [85]. В целом большая часть антивирусной активности полифенолов связана с прямой инактивацией вируса и/или ингибированием связывания вируса с клетками. Хотя полифенолы и ингибируют вирусные репликативные ферменты, такие как обратная транскриптаза ВИЧ или РНК полимеразы вируса гриппа, их эффект скорее всего неспецифичен. Так была показана *in vitro* антивирусная активность полифенольного комплекса, выделенного из герани кроваво-красной (*Geranium sanguineum*), против вирусов герпеса 1 и 2 типов и гриппа [68, 69]. Однако широкий спектр антивирусной активности полифенолов, показанный в опытах *in vitro*, не был обнаружен в опытах *in vivo* [63].

Пептиды

Пептиды – это относительно короткие белковые молекулы (в среднем порядка 30–40 аминокислот). Антимикробные пептиды служат первичной мерой защиты организма от патогенов и задействованы в системе врожденного иммунитета.

Пептид мелиацин, изолированный из листьев мелиа азедарах (*Melia azedarach*), а, возможно, и присутствующий во многих других растениях, обладает антивирусным действием [30]. Действие мелиацина проверялось на мышцах, зараженных ВПГ-1. Было показано, что этот пептид обладает антивирусным действием без токсического эффекта на вирус герпеса, вызывающий заболевания глаз [8]. Сообщалось об антивирусном действии мелиацина на вирус геморрагической лихорадки Хунин. Мелиацин подавляет его репродукцию в клетках VERO, обработанных мелиацином до инфицирования или непосредственно после адсорбции вируса [18]. Мелиацин подавляет также размно-

жение вируса ящура в ВНК-21 клетках [81]. Предполагается, что этот пептид действует на два события вирусного репликативного цикла, требующего слияния мембран, разделение вируса или его дезинтеграция в инфицированной клетке, и почкование (выход новых вирусных частиц из клетки) [18]. Подобные препараты могут быть использованы с целью терапии для предотвращения размножения вируса, препятствуя инициации его репликативного цикла.

Полисахариды

Полисахариды – общее название класса сложных высокомолекулярных углеводов, молекулы которых состоят из десятков, сотен или тысяч мономеров – моносахаридов. Полисахариды необходимы для жизнедеятельности животных и растительных организмов. Они являются одним из основных источников энергии, образующейся в результате обмена веществ организма. Установлена многообразная биологическая активность полисахаридов растительного происхождения: антибиотическая, противовирусная, противоопухолевая, антидотная.

Ротавирусы человека (РВ) вызывают гастроэнтериты, сопровождающиеся диареей у детей и часто приводящие к летальному исходу [82]. Анти-РВ и анти-ВПГ-1 активность обнаружена в водных экстрактах двулистника сладкого (*Stevia rebaudiana*) и ахироклина фласида (*Achyrocline flaccida*), соответственно [26, 72]. Эти экстракты ингибировали репликацию четырех серотипов ротавируса человека (РВ) и ВПГ-1 *in vitro* путем блокирования адсорбции вируса на клеточной поверхности. Ингибирующие компоненты экстрактов из *Stevia rebaudiana* и *Achyrocline flaccida* были определены как гетерогенные анионные полисахариды с различным ионным зарядом.

Полисахариды, экстрагированные из листьев ризофоры короткоостроконечной (*Rhizophora apiculata*) и коры ризофоры остроконечной (*Rhizophora mucronata*), проверяли *in vitro* на активность в культуре клеток [56, 57]. Как тот, так и другой экстракты защищали МТ-4 клетки от ВИЧ-индуцированной цитопатогенности и блокировали экспрессию р24 антигенов ВИЧ (белок вирусного капсида), предотвращая связывание вируса с клеткой и образование синцития.

Было найдено, что очищенный препарат полиманнозы из алоэ барбадосского (*Aloe barbadensis*) повышал продукцию антител к эпи-

топам капсидного белка вируса Коксаки В3 [27]. Механизм этого феномена требует дальнейших исследований. Однако авторы предполагают, что этот препарат может быть использован для увеличения продукции антител против вакцинных штаммов других энтеровирусов и полиовируса.

Действие нового отечественного противовирусного препарата Панавир, основной субстанцией которого является полисахарид (класс гексозных гликозидов) из побегов (ростков) картофеля (*Solanum tuberosum*), подробно изучено *in vitro* и *in vivo* [3]. Препарат подавляет синтез вирусных белков, обладает выраженной митогенной активностью, как иммуномодулятор увеличивает уровень лейкоцитарного интерферона. Панавир входит в Государственный реестр лекарственных средств РФ 2008 г.; в медицинской практике рекомендован для лечения герпесвирусных инфекций и клещевого энцефалита. К настоящему моменту накоплен обширный клинический опыт применения этого препарата при инфекционных заболеваниях, вызванных цитомегаловирусом, вирусом папилломы человека, вирусом Эпштейн-Барр.

Механизмы связывания антивирусных агентов с вирионами и взаимодействия вируса с клеткой хозяина в присутствии полисахарида, вероятно, имеют отношение к его связыванию с гликопротеидами вирусной оболочки, которые затем препятствуют взаимодействию вируса с клеточной плазматической мембраной [48]. Блокирование прикрепления вируса к клетке хозяина препятствует продуктивному инфекционному циклу и внедрению вирусного генома в клетку [82].

Флавоноиды

Флавоноиды – это группа полифенольных соединений, в основе которых лежит дифенилпропановый скелет. Флавоноиды очень широко распространены во всем растительном мире, накапливаются во фруктах, овощах, чае, зерне, коре, корнеплодах, стеблях и цветах и входят в состав традиционных продуктов питания у разных народов. Спектр фармакологической активности флавоноидов очень широк. Витамин Р – это растительные флавоноиды (рутин, катехины, кверцетин, цитрин, гесперидин, эриодиктиол, цианидин), обладающие сходными биологическими свойствами: они повышают прочность стенок кровеносных капилляров и нормализуют их проницаемость. Всего известно около 150 флавоноидов с подобными свойствами. Флавоноиды пищевых продуктов

предупреждают развитие различных заболеваний [52]. Некоторые из них применяются как терапевтические средства [29] и используются как прототипы специфических лекарственных препаратов [12].

Начало исследований антивирусной активности флавоноидов, экстрагированных из лекарственных растений, приходится на 70–80 годы 20 века [10, 75]. В частности, было показано, что флавоноид черного чая теафлавин, хорошо известный антиоксидант, нейтрализует инфекции, вызванные бычьим ротавирусом и бычьим коронавирусом [21].

Флавоноиды известны как специфические ингибиторы пикорнавирусов и риновирусов [66]. Дианелла длиннолистная (*Dianella longifolia*) и птерокаулон шаровидный (*Pterocaulon sphacelatum*) содержат флавоноиды, ингибирующие *in vitro* репликацию полиовирусов 2 и 3 типа [66]. Флавоноиды, изолированные из барлерии пильчатой (*Barleria prionitis*) и корней макхамии желтой (*Markhamia lutea*), проявляли высокую антивирусную активность *in vitro* в отношении РСВ [20, 37]. В другом исследовании пять групп флавоноидов, изолированных из сумаха сочного (*Rhus succedanea*) и из гарцинии многоцветковой (*Garcinia multiflora*), проявляли антивирусный эффект в отношении респираторных вирусов (гриппа А и В, парагриппа 3 типа, РСВ, кори и аденовируса 5 типа) и вирусов герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, вируса герпес-зостер) [46].

Механизм антивирусного действия флавоноидов изучен недостаточно. Однако известно, что репликация вирусов подавляется флавоноидами. В основном, вышеупомянутая антивирусная активность свойственна флавоноидам и фенилпропаноидам (розмариновой кислоте, низкомолекулярным гликозидамиобразующим компонентам хлорогенной кислоты, кофейной кислоте и их производным) [47].

В табл. 2 обобщены данные по механизмам действия наиболее активных антивирусных компонентов из растений [32].

ФИТОТЕРАПИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Использование растений для борьбы с вирусными инфекциями основано на историческом опыте. В традиционной медицине Индии и Китая как противовирусные средства применяют высушенные экстракты растений в виде таблеток и капсул. В Китае, например, используют экстракт корня солодки гладкой (*Glycyrrhiza glabra*). Многочисленные исследо-

вания антивирусного действия солодки обобщены в обзоре Fiore et al. [25]. Показано, что глициризин (гликозид) из корня *Glycyrrhiza glabra* и его производные уменьшают повреждение клеток печени у хронических больных гепатитами В и С. В опытах на животных было показано снижение смертности при энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса, и при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А.

Большинством ингредиентов в индийских лечебных системах являются экстракты растений рода филлантус (*Phyllanthus*), семейство молочайных (*Euphorbiaceae*). Эти растения широко распространены в тропических и субтропических странах и используются в народной медицине для лечения диабета, заболеваний почек, мочевого пузыря, кишечных инфекций, а также различных вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций [16]. Важный успех был достигнут в исследованиях химических и фармакологических свойств, а также в клинических испытаниях некоторых видов *Phyllanthus*. Сообщается об успешном применении порошка из филлантуса горького (*Phyllanthus amarus*) для очистки крови хронических носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) [74]. Однако при остром гепатите В этот препарат оказался мало эффективен. Возможно, это было связано с недостаточной концентрацией препарата.

В опытах *in vitro* было показано, что порошок из *Phyllanthus amarus* в концентрации 1 мг/мл подавлял секрецию HBsAg за 48 часов. Показано также, что препарат подавляет транскрипцию м-РНК вируса гепатита В [44]. Инактивация полимеразной активности вируса гепатита В и подавление м-РНК транскрипции и репликации, вызываемых *Phyllanthus amarus*, позволяет рассматривать препарат из этого растения как антивирусный агент.

Оценивали также антивирусную активность другого представителя этого вида – филлантуса нирури (*Phyllanthus niruri*) [30]. Было показано, что экстракт данного растения инактивирует HBsAg в позитивных сыворотках хронических носителей вируса гепатита В. Антивирусная активность и нетоксичность данного препарата были показаны в опытах на инфицированных вирусом гепатита В мышцах и клетках Vero. Показано также, что экстракт из *Phyllanthus niruri* в опытах *in vivo* элиминирует вирус из зараженных животных в течение 3–6 недель [84]. Хотя количество опытов на животных недостаточно для того, чтобы сделать окончательный вывод, предполага-

ется, что экстракт из *Phyllanthus niruri* может использоваться для лечения гепатита В для восстановления структуры и функции печени. Клинические испытания экстракта из *Phyllanthus niruri* были выполнены на группе пациентов, хронических носителей HBsAg, которым давали этот препарат ежедневно в течение 30 дней. Через 3 месяца после курса лечения HBsAg не обнаруживался у 65 % пациентов [30].

Вирус гепатита С представляет серьезную угрозу для здоровья людей во всем мире. Ведутся интенсивные поиски средств борьбы с этой опасной болезнью. В обзоре Patrick [54] рассмотрены результаты исследований по эффективности попыток лечения хронических гепатитов и повреждений печени с помощью БАВ растительного происхождения, таких как глициризин, катехин, силимарин и фитостеролы, и антиоксиданты N-ацетилцистеин и витамин Е.

При исследовании *in vitro* экстрактов из акации нильской (*Acacia nilotica*), ладанного дерева (*Boswellia carterii*), эмбелии Шимпера (*Embelia schimperi*), перца кубеба (*Piper cubeba*), дуба инфекторного (*Quercus infectoria*), ажгона (*Trahypermum ammi*), гвоздичного дерева (*Syzygium aromaticum*), была показана их ингибирующая активность в отношении протеазы вируса гепатита С [31].

Относительно недавно было проведено исследование действия препарата Iscador Spezial (торговая марка водного экстракта омелы белой (*Viscum album*)) на пяти пациентах с хроническим гепатитом С в течение года. В результате лечения уменьшилась продукция вируса в 6–20 раз у двух больных, нормализовалась функция печени, улучшилось качество жизни [78].

В США изучалась возможность применения фитотерапии для лечения ВИЧ-положительных пациентов. Были проведены клинические испытания активности андрографолида, экстрагированного из листьев андрографиса метельчатого (*Andrographis paniculata*), на 13 ВИЧ-положительных пациентах и 5 здоровых волонтерах [15]. Через 3 недели лечения было отмечено повышение уровня иммунокомпетентных клеток CD4⁺ у всех ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Авторы на основании этих данных делают вывод, что андрографолид может ингибировать дисрегуляцию клеточного цикла у ВИЧ-инфицированных клеток.

Положительный лечебный эффект мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis*), используемой в виде крема, отмечен при заражении вирусом простого герпеса [42].

Таблица 2

Механизмы действия наиболее активных противовирусных компонентов из растений

Класс соединений	Механизм воздействия на вирус	Пример растительного источника
Фурановые соединения: фуранокумарины и фуранохромоны	ДНК и РНК геномы. С помощью УФ-облучения (300–400 nm)	Некоторые представители сем. Рутовых – Rutaceae и Зонтичных (Сельдерейных) – Umbelliferae (Apiaceae)
Алкалоиды: β-карболины, фураноквинолины, камптотедин, атропин, кофеин, индоллизидины, свенсонин, кастаноспермин, колхицины, винбластин	ДНК и др. полинуклеотиды и вирионные белки. Взаимодействие усиливается УФ облучением	Некоторые представители сем. Рутовых – Rutaceae; камптотека остроколючная (Camptotheca acuminata Desne), красавка беладонна (<i>Atropa belladonna</i> L.), свансония сероватая (<i>Swainsona canescens</i> (Lindl.) F. Muell.), астрагал крапчатый (<i>Astragalus lentiginosus</i> Dougl.), каштаносемянник южный (<i>Castanospermum australe</i> A. Cunn.), аглая Роксбурга (<i>Aglaia roxburghiana</i> Miq.)
Полиацетилены (полиины)	Взаимодействие с мембранами. Для фототоксичной активности часто необходимо УФ облучение	Некоторые представители сем. Астровых – Asteraceae, Сельдерейных – Apiaceae, Колокольчиковых – Campanulaceae; женьшень настоящий (<i>Panax ginseng</i> (L.) C.A. Hey), череда (<i>Bidens</i> sp.), хризантема сибирская (<i>Chrysanthemum sibiricum</i> Turcz. ex DC.)
Полисахариды	Блокирование адсорбции вируса на клеточной поверхности	ахроклине фласида (<i>Achyrocline flaccida</i> (Weinm.) DC.), морской мох (<i>Bostrychia montagnei</i> W.H. Harvey.), цедрела губифлора (<i>Cedrela tubiflora</i> Bertoni), черноголовка обыкновенная (<i>Prunella vulgaris</i> L.), склеротиум глуканикум (<i>Sclerotium glukanicum</i> Halleck), двулистник сладкий (<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni), ризофора остроколючная (<i>Rhizophora mucronata</i>)
Тиофены	Взаимодействие с мембранами. Для фототоксичной активности часто необходимо УФ облучение	аспилия (<i>Aspilia</i> sp.), хенактис Дугласа (<i>Chenactis douglasii</i> (Hook.) Hook.), диссодия (тимофилла) антемицифолия (<i>Dyssodia anthemidifolia</i> Benth.), эклипта белая (<i>Eclipta alba</i> (Linn.) Hassk.), эриофиллум шерстистый (<i>Eriophyllum lanatum</i> (Pursh) Forles)
Полифенолы (в т.ч. флавоноиды): аментофлаван, теафлавин, агатисфлаван, робустафлаван, русфлаван, сукцеданфлаван, морин, галангин (3,5,7-trihydroxyflavone), байкалин, хризоспленол С; иридоиды, фенилпропаноидные гликозиды, кумарины	Блокирование синтеза РНК ВИЧ	многоколосник морщинистый (<i>Agastache rugosa</i> (Fish. et Mey.) O. Kuntze), молочай Гранта (<i>Euphorbia grantii</i> Oliv.), барлерия пыльчатая (<i>Barleria prionitis</i> L.), калофиллум колючий (<i>Calophyllum cerasiferum</i> Vesque), александрийский лавр (<i>Cal. inophyllum</i> L.), калофиллум Тейсмана (<i>Cal. teysmannii</i> Miq.), чайный куст китайский (<i>Camellia sinensis</i> (L.) O.Ktze), гардения многоцветковая (<i>Garcinia multiflora</i> Champ.), бессмертник золотистый (<i>Helichrysum aureoitenens</i> Sch. Bip.), маклюра китайская (<i>Maclura cochinchinensis</i> (Lour.) Corner.), махмания желтая (<i>Markhamia lutea</i> (Benth.) K.Schum.), монотес африканский (<i>Monotes africanus</i> A. DC.), птерокаулон шаровидный (<i>Pterocaulon sphacelatum</i> (Labill.) Benth. & Hook. f. ex F. Muell.), сумач последовательный (<i>Rhus succedanea</i> L.), шлемник байкальский (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi), селягинелла китайская (<i>Selaginella sinensis</i> (Desv.) Spring.), софора Муркрофта (<i>Sophora moorcroftiana</i> Benth. ex Baker), софора войлочная (<i>Sophora tomentosa</i> L.), тедрозия (<i>Tephrosia</i> sp.)
Терпеноиды: сесквитерпены, тритерпеноиды (мороновая кислота, урсоловая кислота, маслиновая кислота)	Подавление синтеза вирусной ДНК	Некоторые представители сем. Первоцветных – Primulaceae; акокантера (<i>Acokanthera</i> sp.), очный цвет полевой (<i>Anagallis arvensis</i> L.) Конопля посевная (<i>Cannabis sativa</i> L.), гравилат японский (<i>Geum japonicum</i> Thunb., <i>G. faueriei</i> Lev.), солодка гладкая, лакричник (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.), глиптопеталом сухоплодный (<i>Glyptopetalum sclerocarpum</i> (Kurz) M. A. Lawson), джимнема лесная (<i>Gymnema sylvestre</i> R.Br.), меса ланцетная (<i>Maesa lanceolata</i>), маслина европейская (<i>Olea europea</i> L.), квилайя мыльная (<i>Quillaja saponaria</i> Molina), сумач яванский (<i>Rhus javanica</i> L.), строфант великолепный (<i>Strophanthus gratus</i>)
Лигнаны 1. Подофиллотоксин и родственные лигнаны (циклолигнанолиды), такие как пельтатины 2. Дибензоциклооктадиеновые лигнаны такие как схизандрин В и тайванширин D (<i>taiwanschirin</i> D) 3. Ринакантин Е и ринакантин F	Блокирование вирусной репликации	аманоэ облонгифолия (<i>Amanoa oblongifolia</i> Muell.Arg.), можжевельник обыкновенный (<i>Juniperus communis</i> L.), джастиция лежачая (<i>Justicia procumbens</i> L.), подофилл щитовидный (<i>Podophyllum peltatum</i> L.)
	Блокирование репликации НВV	кадзура японская (<i>Kadsura matsudai</i> Hayata)
	Блокирование репликации вируса гриппа А	ринакант носатый (<i>Rhinacanthus nasutus</i> (L.) Kurz)
Различные соединения фенольной природы: антрахинон хризофановая кислота, эфгениин, гиперицин, танины (конденсированные полимеры), проантоцианидины, салицилаты и хинины (нафтохиноны, нафтохиноны и антрахиноны, в частности, алоэ-эмодин)	Ингибирование репликации вирусных РНК и ДНК	алоэ (<i>Aloe barbadensis</i>), астра шершавая (<i>Aster scaber</i> Thunb.), кассия узколистная (<i>Cassia angustifolia</i> Vahl), дианелла длиннолистная (<i>Dianella longifolia</i>), эводия Роксбурга (<i>Euodia roxburghiana</i> Benth.), гравилат японский (<i>Geum japonicum</i> Thunb. <i>G. faueriei</i> Lev.), гамамелис виргинский (<i>Hamamelis virginiana</i> L.), зверобой (<i>Hypericum</i> sp.), мелисса лекарственная (<i>Melissa officinalis</i> L.), филлантус миртолистный (<i>Phyllanthus myrtifolius</i> Moon), филлантус уринария (<i>Phyllanthus urinaria</i> L.), гранат обыкновенный (<i>Punica granatum</i> L.), крушина ломкая (<i>Rhamnus frangula</i> L.), крушина Пурша, к. американская, каскара (<i>Rhamnus purshianus</i> DC), ремень аптечный (<i>Rheum officinale</i> Baill.), ринакант носатый (<i>Rhinacanthus nasutus</i> (L.) Kurz), шефедрия серебряистая (<i>Shepherdia argentea</i> (Pursh) Nutt.), гвоздичное дерево (<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merrill et L.M. Perry)
Протеины и пептиды 1. Белки инактивирующие рибосомы	Взаимодействие с рибосомами инфицированных клеток и подавление синтеза вирусных белков	клеродендрум безколючковый (<i>Clerodendrum Inerme</i> (L. Gaertn.), гвоздика садовая (<i>Dianthus caryophyllus</i> L.), гелоним многоцветковый (<i>Gelonium multiflorum</i> A. Juss.), момордика, горькая тыква (<i>Momordica charantia</i> Linn.), фитолакка, лаконос американский (<i>Phytolacca Americana</i> L. s.l.), мыльнянка лекарственная (<i>Saponaria officinalis</i> L.), трихозант Кирилова (змеиный огурец Кирилова) (<i>Trichosanthes kirilowii</i> Maxim.), пшеница мягкая (<i>Triticum aestivum</i> Lam.)

Таблица 2 (продолжение)

Класс соединений	Механизм воздействия на вирус	Пример растительного источника
Антивирусные протеины лаконоса (PAP) (MRK29, MAP30 и GAP31)	Инактивация инфекционного ВИЧ и ВИЧ-зараженных клеток	фитолакка, лаконос американский (<i>Phytolacca Americana</i> L. s.l.), момордика, горькая тыква (<i>Momordica charantia</i> Linn.), гелониум многоцветковый (<i>Gelonium multiflorum</i> A.Juss.)
Панаксагин (<i>Panaxagin</i>)	Ингибирование ВИЧ-1 РТ	женьшень настоящий (<i>Panax ginseng</i> (L.) C.A.Ney)
Альфа- и бета-противогрибковые протеины	Ингибирование ВИЧ РТ	вигна початковая (<i>Vigna unguiculata</i> (L.) Walp.)
2. Димерные цитотоксины	Взаимодействие с рибосомами инфицированных клеток и подавление синтеза вирусных белков	клецевина обыкновенная (<i>Ricinus communis</i> L.), абрус прекаторный (<i>Abrus precatorius</i> L.), адения дигитата (<i>Adenia digitata</i> (Harv.) Engl.)
3. Лектины	Мембранное взаимодействие	канавалия мечевидная (<i>Canavalia ensiformis</i> L.), чечевица съедобная (<i>Lens culinaris</i> Medik.), фасоль обыкновенная (<i>Phaseolus vulgaris</i> L.), пшеница мягкая (<i>Triticum vulgare</i> Vill.)
4. Антивирусный фактор	Механизм действия не известен	табак клейкий (<i>Nicotiana glutinosa</i> L.)
5. Мелиацин	Нарушение репликации вируса	мелия азедарах (<i>Melia azedarach</i> L.)

Многие медицинские растения и травы прописываются в виде композитов, что является традиционным принципом фитотерапии, учитывающим необходимость нейтрализовать или уменьшить токсичность используемых ядовитых растений. Успех совместного использования нескольких растительных экстрактов, возможно, связан с комплементарностью действия отдельных ингредиентов. При этом восстановление или активация функций происходят неизвестным пока образом.

АНТИГРИППОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Самыми распространенными вирусными инфекциями являются острые респираторные заболевания. Ведущая роль среди них принадлежит гриппу. Существующие немногочисленные средства борьбы с гриппом недостаточно эффективны. Поэтому поиски новых средств профилактики и лечения гриппа продолжаются и сегодня.

Как упоминалось в начале обзора, еще в 1952 году в Broot Drug Company в Англии проверили действие 288 растений на вирус гриппа А на куриных эмбрионах. Было найдено, что 12 из них подавляют размножение вируса [19]. Корейские ученые провели исследования по ингибиторной активности против вируса гриппа А водных экстрактов из 101 растения Кореи. 13 из них обладают выраженным антивирусным действием: они ингибируют прикрепление вируса к клеткам хозяина. Экстракты из плодов юзу (*Citrus junos*) (сложный гибрид цитрусов) и из корней имбиря лекарственного (*Zingiber officinale*) имеют наиболее сильную активность против вируса гриппа А, не дают цитопатического эффекта

и рекомендованы авторами для профилактики гриппа [34].

В обзоре Wang et al. [84] обобщены исследования последних лет антигриппозной активности ряда БАВ (различные полифенолы, флавоноиды, сапонины, гликозиды и алкалоиды), выделенных из растений. В табл. 3 представлены результаты этих исследований.

Высокоэффективный препарат озельтамивир (коммерческое название Тамифлу фирмы Roche) ингибирует нейраминидазу всех подтипов вирусов гриппа А и В, в том числе и возбудителя «птичьего» гриппа H5N1, и появившегося в начале этого года нового штамма вируса гриппа А/Калифорния/2009, возбудителя «свиного» гриппа. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала озельтамивир для профилактики и лечения в случае возникновения пандемии гриппа. Однако производство этого препарата является сложным и дорогостоящим многоступенчатым процессом, использующим шикимовую кислоту как сырьевой материал. Шикимовая кислота во многих растениях и микроорганизмах является важным компонентом в биосинтезе ароматических аминокислот фенилаланина, тирозина и триптофана, многих алкалоидов, танинов, флавоноидов и лигнина. Фирма Roche использует для ее экстракции семена вечнозеленого растения звездчатого аниса, или бадьяна (*Illicium verum*). Канадская фирма Biolyse Pharma Corporation предложила новое решение получения шикимовой кислоты – использовать для ее экстракции хвою ненужных, выброшенных рождественских деревьев (сосны, ели, канадские ели). Содержание шикимовой кислоты в хвое составляет 2–3 %. Начиная с 2006 года, когда было собрано в Торонто около 500 тысяч рождественских елок, фирма значи-

Таблица 3

Активность извлечений и БАВ некоторых растений против вирусов гриппа

Латинское название растения	Русское название растения	Часть растения	Составляющая или активный компонент	Функция
<i>Geranium sanguineum</i> L.	Герань кроваво-красная	Не указано	Полифенольный комплекс	Против различных вирусов гриппа
<i>Cydonia oblonga</i> Mill.	Айва продолговатая	Плоды	Фенолы	Против вируса гриппа А
<i>Citrus junos</i> Tanaka	Юнос, юзу, юдзу, юное (сложный гибрид между несколькими видами цитруса)	Плоды	Флавонон тригликозид	Против вируса гриппа А
<i>Bupleurum Chinense</i> DC.	Володушка китайская	Надземная часть, корни	Флавоноид, экстракты	Против вируса гриппа В. Подавляет репродукцию вируса
<i>Polygala tenuifolia</i> Willd.	Истод тонколиственный	Корни	Сапонины	Мукозный адъювант
<i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breit.	Пинеллия терната	Корневища	Пинелловая кислота	Мукозный адъювант
<i>Mangifera indica</i> L.	Манго индийское	Листья	Хинонин	Снижение инфекционности вируса гриппа А
<i>Solanum tuberosum</i> L.	Картофель	Корневища	Антоциан	Инактивирует вирус гриппа А и В
<i>Uncaria rhynchophylla</i> Jacq.	Ункария клюволистная, науклея клюволистная, «кошачий коготь»	Не указано	Индол алкалоид	Против вируса гриппа А
<i>Thalictrum simplex</i> L.	Василистник сложный	Не указано	Талимонин	Против вирусов А (H7N7, H7N1)
<i>Cynanchum stauntonii</i> (Decne.) Schltr.ex Levi	Цинанхус стентона	Корни	Эфирное масло	Против вируса А/NWS/33
<i>Sanicula europaea</i> L.	Подлесник европейский	Листья	Экстракт	Против вируса А/PR/8/34
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Зверобой пронзеннолистный	Надземная часть	Гиперицин	Против вирусов А/H5N1, H9N2
<i>Mangifera indica</i> L.	Манго индийское	Листья	Хинонин	Против вируса гриппа А
<i>Schizonepeta tenuifolia</i> Briq.	Схизонепета тонколистная	Колос, соцветие	Эфирное масло и экстракты	Облегчает течение пневмоинфекции
<i>Arctium lappa</i> L.	Лопух большой	Семена	Арктигенин	Подавляет или инактивирует вирус гриппа А
<i>Forsythia suspensa</i> (Thunb.) Vahl	Форзиция свисающая	Плоды	Флавоноиды Фенольные гликозиды (forsythosides)	Антивирусное действие
<i>Mentha haplocalyx</i> Briq.	Мята канадская	Листья	Флавоноиды	Антивирусное действие
<i>Lonicera japonica</i> Thunb.	Жимолость японская	Бутоны	Флавоноиды Экстракт	Антивирусное действие Против вируса А (H9N2)
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	Солодка уральская	Корни	Лигнаноиды Экстракты Экстракты	Антивирусное действие Против вируса гриппа А Подавление IL-α
<i>Isatis indigotica</i> Fort	Исатис красильная	Корни, листья	Активные белки	Против вируса гриппа А
<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Гуттуиния сердцевидная	Целое растение	Экстракты	Подавление апоптоза клеток, зараженных вирусом гриппа А (H3N2)
<i>Toddalia asiatica</i> Lam.	Тодалия азиатская	Корни	Экстракты	Против вируса гриппа А (H1N1)
<i>Acacia catechu</i> (L. f.) Willd.	Акация катеху	Стебель и листья	Экстракты	Против вируса гриппа А
<i>Ganoderma applanatum</i> (pers) pat.	Трутовик плоский (гриб)	Все растение (слоевище)	Экстракты	Против вируса А/FM1
<i>Notopterygium incisum</i> Ting ex H.T. Chang	Нотоптериgium вырезной	Корневище и стебель	Экстракты	Против вируса А/FM/1/47
<i>Chaenomeles speciosa</i> (Sweet) Nakai	Айва японская	Не указано	Экстракты	Против вируса гриппа А
<i>Zingiber officinale</i> Rose	Имбирь лекарственный	Не указано	Экстракты	Против вируса гриппа А

тельно увеличила и удешевила производство озельтамира [49].

Заслуживает внимания другой противовирусный препарат из хвои – фоспренил. Это вещество терпеноидной природы, полученное отечественными учеными путем особой переработки древесной хвои [23], разрешено к применению для профилактики и лечения ряда вирусных инфекций животных, в том числе и гриппа кошек. Получены экспериментальные данные, указывающие на возможность

использования фоспренила для профилактики птичьего гриппа H5N1 в сочетании с вакцинацией на птицефабриках. Фоспренил повышает естественную резистентность и иммунный ответ организма птиц на вакцину [4].

В плане подготовки к пандемии гриппа Всемирная Организация Здравоохранения среди прочего рекомендовала разработку и производство генно-инженерных вакцин на растительной основе против вирусов гриппа (так называемых растительных вакцин) [73].

Съедобные или растительные вакцины получают путем изменения генома растений, которые начинают накапливать защитный антиген. Для получения вакцин в основном используют табак, помидоры, картофель, бананы, рис. Основными преимуществами растительных вакцин специалисты называют безопасность, экономичность, развитие массового производства без крупных инвестиций. Кроме того, подобную вакцину можно вводить без участия медработника, например, родители могут сами провакцинировать детей дома.

Недавно группа англо-американских исследователей сообщила о создании субъединичной вакцины против вируса гриппа А [51]. С помощью генной инженерии был получен гемагглютинин (НА) вируса гриппа А/Wyoming/3/03 (H3N2) в растительной системе (табак, *Nicotiana*). Очищенным антигеном НА иммунизировали хорьков, с последующим заражением тем же вирусом. Продуцированный табаком НА оказался высоко иммуногенным, а антитела к нему давали полную защиту животных против гриппа.

ВИРУСЫ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ

Биопленка представляет собой слой бактериальных клеток, заключенных в биополимерный матрикс. В природных экосистемах микроорганизмы существуют не в виде свободно живущих клеток, взвешенных в среде (планктон), а как сообщество, образующее пленку на различных биотических и абиотических поверхностях. Межклеточные коммуникации в биопленке осуществляются при участии механизма, получившего название «чувство кворума» (quorum sensing, QS). Обмен информацией в микробном сообществе происходит с помощью специализированных химических сигнальных молекул [6].

Образование биопленки располагающейся на различных плотных субстратах, а также на поверхности жидкости – сложный процесс, состоящий из нескольких стадий.

Первая стадия – начальное прикрепление или адгезия, вторая стадия – необратимое прикрепление, третья и четвертая стадии – созревание, пятая – дисперсия, разрушение биопленки и возвращение клеток к планктонному существованию [53]. Необратимая адгезия и созревание связаны с образованием слизистого экзополимерного матрикса – продукта жизнедеятельности самих клеток. Основной компонент матрикса представлен экзополи-

сахаридом. Экзополисахариды формируют на клетках поверхностный слой клеточной оболочки (гликокаликс). При созревании биопленки продуцируется значительное количество экзополисахарида, объединяющего соседние клетки и формирующего матрикс.

Образование биопленок имеет важное медицинское значение. Показано, что развитие ряда хронических инфекций обусловлено способностью патогенных микроорганизмов формировать биопленки [17]. Колонизация тканей макроорганизма патогенными микроорганизмами, сопровождающаяся формированием биопленки, является важным этапом развития инфекционного процесса. Биопленки, образовавшиеся в естественных условиях, представляют собой сообщество различных микроорганизмов, в том числе и вирусов. Полимикробные инфекции – результат сложных взаимодействий двух и более этиологических агентов. Полимикробные заболевания делятся на поливирусные и полибактериальные, инфекции, вызванные комбинацией бактериальных и вирусных патогенов, полимикозы, заболевания, вызванные паразитами, и болезни, являющиеся результатом индуцированной иммуносупрессии [13]. Полимикробные заболевания, включающие бактерии и вирусы, характерны для ротовой полости, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Показано, что вирус герпеса играет важную роль в патогенезе периодонтита [13]. При заболеваниях ротовой полости вирусы повышают чувствительность к бактериальным патогенам, что, в конечном итоге, способствует развитию синуситов, отитов и бронхопневмонии. В свою очередь, бактериальные протеазы усиливают патогенность вируса гриппа А, расщепляя вирусный гемагглютинин. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта были выделены 10 бактериальных видов и 9 видов вирусов [13]. Вирусная инфекция в ряде случаев способствует адгезии бактерий и инвазии.

Вирусы являются ассоциантами смешанных инфекций. В этом случае биопленка может играть важную роль, благодаря слизистому, экзополисахаридному матриксу, сорбирующему различные патогены, включая вирусы. Так было показано, что биопленки на стоматологическом оборудовании содержат следующие патогены: ВИЧ, псевдомонады (*Pseudomonas species*), стрептококки (*Streptococcus*), стафилококки (*Staphylococcus*), нетуберкулезные микобактерии (*Non-tuberculosis mycobacteria*), клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae*), микобак-

терии туберкулеза (*Tuberculosis*) (ТВ), легионеллы (*Legionella*).

Вирусы присутствуют в биопленках, образовавшихся на оборудовании системы водоснабжения. Вирусы в таком прикрепленном состоянии вместе с бактериями могут сохраняться длительное время и представлять угрозу для здоровья населения [64]. Особая проблема – вирусы, включающиеся в биопленку, при хронических воспалительных заболеваниях. Так, в случае отитов, с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии обнаружены биопленки, образованные пневмококками *S. pneumoniae* и гемофильной палочкой (*H. influenzae*), контаминированные вирусами [33]. Были найдены следующие вирусы: респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа А, аденовирус, вирус парагриппа 3 типа. Вирусы, присутствующие в биопленке, способствовали размножению бактерий с помощью следующих механизмов. Они вызывали дисфункцию евстахиевой трубы (отек, увлажнение), нарушение иммунной защиты (дисфункция лейкоцитов) и способствовали адгезии бактерий и колонизации, разрушая слизистую и цилиарные клетки. При глазных заболеваниях также были выделены различные виды бактерий, простейших, вирусов [76]. Было установлено, что биопленки на линзах могут быть причиной хронических глазных заболеваний смешанной этиологии. Заболевания ротовой полости, имеющие источником биопленки патогенных микробов нередко развиваются в организме, ослабленном вирусом иммунодефицита [43]. Респираторные вирусы выявляются в мокроте при хроническом заболевании легких (кистозный фиброз), вызванным бактериями, образующими биопленку [22]. Клинические наблюдения свидетельствуют о вирусно-бактериальном взаимодействии респираторного синцитиального вируса (РСВ) и *Ps. aeruginosa* при кистозном фиброзе. В опытах *in vitro* РСВ способствовал прикреплению бактерий *Ps. aeruginosa* к эпителиальным клеткам IB3-1, Нер-2 и А549 [79]. Показано, что нейраминидаза *Ps. aeruginosa* участвует в образовании биопленки, модифицируя эпителиальные клетки дыхательных путей и облегчая адгезию бактерий [70]. Аналогичную роль играет нейраминидаза вирусов при респираторных заболеваниях. Вирусное поражение эпителия респираторного тракта приводит к нарушению его барьерной функции и способствует присоединению бактериальной инфекции. Показано, что нейраминидаза

вируса гриппа демаскирует рецепторы для пневмококков, что обеспечивает возможность их прикрепления и колонизации [71]. Вирусно-бактериальное взаимодействие вызывает разрушение цилиарных клеток и десквамацию эпителия, что препятствует удалению бактериальных патогенов из дыхательных путей и дает им возможность образовать биопленку. Таким образом, при вирусной респираторной инфекции наблюдается повреждение механизма самоочистки трахеобронхиального дерева. На примере заболевания дыхательных путей прослеживается связь между вирусами и бактериальной биопленкой. Вирусы могут способствовать биопленкообразованию. В свою очередь, биопленка механически задерживает вирусы. Кроме того, биопленка оказывает защитный эффект. Вирусы, в составе биопленки, более устойчивы к действию противовирусных агентов. Биопленка может рассматриваться как резервуар или ловушка для различных микроорганизмов, включая вирусы. При этом возможны различные варианты микробно-вирусного взаимодействия. При вирусно-бактериальной коинфекции или вторичной бактериальной суперинфекции наблюдается вирусиндуцированная иммунодепрессия и разрушение эпителия, увеличивающее бактериальное прикрепление. Эти данные свидетельствуют о синергизме действия двух патогенов.

Из вышеизложенного следует, что для борьбы с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией необходимо применять препараты, препятствующие образованию биопленок. С этой целью могут быть использованы различные растительные продукты и препараты растительного происхождения. В настоящее время установлено действие таких препаратов на различные этапы образования пленки. Создание растительных препаратов базируется на представлении о том, что растения, не имеющие иммунной защиты, синтезируют для борьбы с микроорганизмами различные химические соединения [1]. Получены данные об антиадгезивных свойствах растений и о способности экстрактов растений подавлять чувствование кворума [61].

РАСТЕНИЯ В АНТИАДГЕЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И В ИНГИБИРОВАНИИ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЕНОК

В адгезии участвуют лектины микроорганизмов, которые избирательно связываются с комплементарными сахарами на поверхности клеток макроорганизма. Возникающее при

этом лиганд-рецепторное взаимодействие играет важную роль в процессе адгезии. На основании этих данных строится антиадгезивная стратегия профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Сахара могут связываться с микроорганизмами и тем самым предотвращать их взаимодействие с рецепторами эпителия. Среди растений найдены ингибиторы адгезии, действующие по этому принципу. Показано, что антиадгезивными свойствами обладают препараты из растения гибискус съедобный (*Okra, Hibiscus esculentus*). *Okra* ингибирует адгезию *Helicobacter pylori* к слизистой желудка [45]. Антиадгезивные свойства связаны с блокированием специфических рецепторов на поверхности *Helicobacter*, отвечающих за взаимодействие с клетками хозяина. Антиадгезивной активностью по отношению к *Helicobacter pylori* также обладает клюква (*Cranberry*) и белая шелковица (*Morus alba*) [14]. Клюква эффективно ингибирует адгезию бактерий к клеткам хозяина [83]. Оказалось, что клюква препятствует образованию биопленки *Streptococcus mutans*, участвующего в формировании зубных бляшек [40].

Растительные экстракты препятствуют образованию биопленок, подавляя чувство кворума у патогенных бактерий. Этим свойством обладают некоторые растительные масла. Недавно было показано, что водные экстракты ряда растений: конокарпуса прямостоящего (*Conocarpus erectus*), черной оливы (*Bucida buceras*), каллистемона сплетенного (*Callistemon viminalis*) (Флорида), влияют на чувство кворума у *Ps. aeruginosa* и ингибируют образование биопленки [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из вышеприведенных данных многие растения обладают антивирусной активностью. Их компонентами, определяющими антивирусное действие, являются кумарины, флавоноиды, танины, спирты, терпены и терпеноиды, полисахариды, белки и пептиды. Эти БАВ оказывают или прямое действие на вирусы (на разных стадиях вирусной репродукции), либо не прямое, путем активации иммунной системы, либо и то и другое вместе. Некоторые из этих растительных соединений являются перспективными кандидатами для дальнейших исследований в клинике. Однако многие БАВ растительного происхождения демонстрируют антивирусную активность только *in vitro*, но не эффективны при клинических испытаниях и/или токсичны *in vivo*. Тем не

менее, некоторые из этих соединений в настоящее время проходят либо доклинические исследования, или клинические испытания. Кроме того, растения могут использоваться и уже используются, как вектор для создания генно-инженерных антивирусных вакцин. Поиски новых интересных антивирусных препаратов среди природных соединений из растений представляются перспективными и многообещающими.

Авторы благодарят академика РАМН, профессора Н.В. Каверина за ценные замечания и советы, которые были учтены при окончательном оформлении данного обзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н., Бондаренко В.М. и др. / ЖМЭИ. – 2006. – 3. – С. 105–112.
2. В кн. Медицинская вирусология. – М.: МИА, 2008. – С. 21.
3. В кн. Панабир в лечении вирусных инфекций. – М., 2005.
4. Пронин А.В., Деева А.В., Орлова Н.Г. и др. / Рос. Ветерин. Жур. – 2005. – 3. – С. 31–33.
5. Abad M.J., Guerra J.A., Bermejo P. et al. Phyther. Res. 2000, 14, 604–607.
6. Adonizio K- Fai Kong, K. Mathee. Antimicrob. Agents a. Chemother. 2008, 52, 198–203.
7. Ahmad A., Davis J., Randall S. et al. Antivir. Res. 1996, 30, 75–85.
8. Alche L.E., Berra A., Veloso J. et al. Med. Virol. 2000, 61, 474–480.
9. Bavington C., Page C. Respiration. 2005, V.72, N 4, 1–15.
10. Beladi I., Pusztai R., Mucsci I. et al. Ann. New York Acad. Sci. 1999, 284, 358–364.
11. Benencia F., Courreges M.C. Phytomed. 1999, 6, 119–123.
12. Berger M.E., Golub M.S. Chang C.T. et al. J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 1992, 263, 78–73.
13. Brogden A.K., Guthmiller J.M. 2008. Polymicrobial Diseases, a Concept Whose Time Has Come. Amer. Soc. For Microbiol.
14. Burger O., Ofek I., Tabak M. et al. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2000, 29, 295–301.
15. Calabrese C., Berman S.H., Babish J.G. et al. Phytother. Res. 2000, 14, 333–338.
16. Calixto J.B., Santos A.R., Cechinel Filho V. et al. Med. Res. Review 1998, 18, 225–258.
17. Casterton J.W., Lewandowski Z., et al. J. Clin. Invest. 2003, 112, 1466–1477.
18. Castilla V., Barquerro A.A., Mesich S.E. et al. Intern. J. Antimicrob. Agent. 1998, 10, 67–75.
19. Chantrill B.H., Coulthard C.E., Dickinson L., et al. J. Gen. Microbiol. 1952, 6, 74–84.
20. Chen J.L., Blanc P., Stoddart C.A. et al. J. Natur. Prod. 1998, 61, 1295–1297.
21. Clark K.J., Grant P.G., Sarr A.B. a.al. Veter. Microbiol. 1998, 63, 147–157.
22. Cowan M.M. Clinic. Microb. Rev. 1999, 12, 4, 564–582.
23. Danilov L.L., Maltsev S.D., Deyeva A.V. et al. Arch. Immunol. Ther. Exp. 1996, 44, 395–400.

24. Erdelmeier C. A., Cinatl J. Jr., Rabenau H. et al. *Planta Med.* 1996, 62, 241–245.
25. Fiore C., Eisenhut M., Krausse R. et al. *Phytother. Res.* 2007, 22, 2, 141–148.
26. Garcia G., Cavallaro L. Broussalis et al. *Planta Medica*, 1999, 65, 343–346.
27. Gauntt C.J., Wood H.J., Mc Daniel H.R. *Phytother. Res.* 2000, 14, 261–266.
28. Glatthaar-Saalmuller B., Sacher F., Esperste A. *Antivir. Res.* 2001, 50, 223–228.
29. Havsteen B. *Biochem. Pharmacol.* 1983, 32, 1141–1148.
30. Hudson J.B. *Ann. Arbor. Boston: CCCCRC. Press* (1990).
31. Hussein G., Miyashiro H., Nakamura N. et al. *Phytother. Res.* 2000, 14, 510–516.
32. Jassim S.A.A., Naji M.A. *J. Appl. Microbiol.* 2003, 95, 412–427.
33. Jones J.E. *Audio-Digest PEDIATRICS*, 2006, 52, 1–4.
34. Kap Joo P., Lee H.H. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2005, 15, 924–929.
35. Kaila-a-Kamb M., Amoral M., Girre L. *Pharmacol. Acta Helvetica* 1992, 67, 130–147.
36. Karagoz A., Arda N., Goren N. a. al. *Phytother. Res.* 1999, 13, 436–438.
37. Kernan M.R., Amarquaye A., Chen J. et al. *J. Natur. Prod.* 1998, 61, 564–570.
38. Konovachuc J., Speris J.I. *Appl. Environ. Microbiol.* 1976 a, 32, 757–763.
39. Konovachuc J., Speris J.I. *J. Food Sci.* 1976 b, 41, 1015–1013.
40. Koo H., Nino de Guzman P., Schobel B.D. *Caries. Res.* 2006, 40, 20–27.
41. Kott V., Barbini L., Cruanes M. et al. *J. of Ethnopharmacol.*, 1999, 64, 79–84.
42. Koytchev R., Alken R.G., Dundarov S. *Phytomedicine*, 1999, 6, 225–230.
43. Kuramitsu H.K., He X., Lux R. et al. *Microbiol. a. Molecul. Biology* 2007, 71, 653–670.
44. Lee C.D., Ott M., Thyagarajan S.P. et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 1996, 26, 1069–1076.
45. Lengsfeld C., Tigemeyer F., Fal0ler G., Hensel A. *Agricultur. Food Chem.* 2004, 52, 1495–1503.
46. Lin Y.M., Flavin M.T., Schure R. et al. *Planta Medica* 1999, 65, 120–125.
47. Litvinenko V.I., Popova T.P., Simonjan A.V. et al. *Planta Medica* 1975, 27, 372–380.
48. Marchetti M., Pisani S., Pietropaolo V. et al. 1996, *Planta Medica*, 62, 303–307.
49. Marshall S. *Pharmaceut. J.* 2007, 277, 719–721.
50. McCutcheon A.R., Roberts T.E., Gibbons E. et al. *J. Ethnopharm.* 1995, 49, 101–110.
51. Mett V., Musychuk K., Bi H. et al. *Influenza a. other resp. viruses.* 2008, 2, 1, 33–40.
52. Middleton E. Jr. *Adv. in Exp. Med. and Biol.* 1998, 439, 175–182.
53. Monroe D. *PloS Biology.* 2007, 13, 1–4.
54. Patrick L. *Alternative Med. Rev.* 1999, 4, 220–238.
55. Pieroni A. *J. Ethnopharm.* 2000, 70, 235–273.
56. Premanathan M., Arakaki R., Izumi H. et al. *Antivir. Res.* 1999 a, 44, 113–132.
57. Premanathan M., Kathiresan K., Yamamoto N. et al. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* 1999 b, 63, 1187–1191.
58. Rajamohan F., Venkatachlam T.K., Irvin J. D. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 260-, 453–458.
59. Rajbhandari M., Wegner U., Julich M. et al. *J. Ethnopharm.* 2001, 74, 251–255.
60. Rao A.R., Kumar S.S.V., Paramasivan T.B. et al. *Ind. J. Med. Res.* 1969, 57, 495–502.
61. Rasmussen T.B. a Givscov M. *Microbiology.* 2006, 152, 895–904.
62. Salem M.L., Hossain M.S. *Inten. J. Immunopharm.* 2000, 22, 729–740.
63. Sakagami H., Sacagami T., Takeda M. *Polyphen. Actual.* 1995, 12, 30–32.
64. Scarber S., Schijven J., Gantzer C. et al. *Biofilms.* 2005, 2, 105–117.
65. Schnitzler P., Schon K., Reichling J. *Die Pharmazie.* 2001, 56, 343–347.
66. Semple S.J., Pyke S.M., Reynolds G.D. et al. *Antiviral Res.* 2001, 49, 169–178.
67. Semple S.J., Reynolds G.D., O’Leary M.C. et al. *J. Ethnopharmacol.* 1998, 60, 163–172.
68. Serkedjieva J., Hay A.J. *Antivir. Res.* 1998, 37, 121–130.
69. Serkedjieva J., Ivancheva S. *J. Ethnopharmacol.* 1999, 64, 59–68.
70. Soong C., Muir A., Gomez M.I. et al. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 2297–2305.
71. Speshock J.L., Doyon-Reale N., Rabah R. et al. *Infect. a. Immun.* 2007, 75, 3102–3111.
72. Takahashi K., Matsuda M., Ohashi K. et al. *Antivir. Res.* 2001, 49, 15–24.
73. Taylor P. in-*pharmatechnologist.com.*
74. Thyagarajan S.P., Jayaram S., Valliammai T. *Lancet*, 1990, 336, 49–50.
75. Tsuchiya Y., Shimizu M., Hiyama Y. et al. *Chem. and Pharm. Bull (Tokyo)* 1985, 33, 3881–3886.
76. Tuft S. *Brit. J. Ophthalmology.* 2006, 90, 257–258.
77. Turan K., Nagata K., Kuru A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 225, 22–26.
78. Tusenius K.J., Spock J.M., Kramers C.W. *Complement. Ther. Med.* 2001, 9, 12–16.
79. Van Ewijk B.E., Wolfs T.F.W., Aerts P.C. et al. *Pediatric Res.* 2007, 61, 398–403.
80. *Viral infections of humans* (A.S. Evans editor), London, Plenum Med. Book Co, 1989, p. 829.
81. Wachsmann M.B., Castilla V., Coto C.E. *Arh. Virol.* 1998, 143, 581–590.
82. Wagner E.K., Hewlett M.J. *Basic Virology.* Malden, MA, USA; Bckwell Sciens. 1999.
83. Weiss E.L., Hourri-Haddad Y., Greenbaum E. et al. *Antiviral Res.* 2005, 66, 9–12.
84. Wang X., Jia W., Zhao A. et al. *Phytother. Res.* 2006, 20, 335–341.
85. Yoshida T., Ito H., Hatano T. et al. *Chemical a. Pharmac. Bulletin (Tokyo)* 1996, 44, 1436–1439.

Адрес автора

Проф., д.м.н. Смирнов Ю.А.
 Руководитель лаборатории субвирусных структур НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова-Скского РАМН
 smiryu@mail.ru

Проф., д.ф.н. Киселева Т.Л.
 ФГУ «ФНКЭЦ ТМДЛ Росздрави»
 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 12а
 kiselevaTL@yandex.ru