

М. В. Яромій<sup>1</sup>, С. Д. Загородня<sup>2</sup>, Л. О. Артюх<sup>2</sup>, Н. П. Половко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Інститут мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України

## Дослідження протівірусної дії м'якого лікарського засобу

**Мета роботи** – дослідити протівірусну активність м'якого лікарського засобу з мангіферином щодо вірусу простого герпесу.

**Матеріали та методи.** У дослідженнях використовували зразки розробленої м'якої лікарської форми, що містили мангіферин, ксантон, який належить до класу поліфенолів. Мангіферин – світло-жовтий дрібнокристалічний порошок, отриманий із листя дерева манго (*Mangifera indica*), (виробник Shaanxi, Китай). Субстанція містить 98,5 % мангіферину.

Протівірусну активність зразка досліджували на Vero – клітинах нирки африканської зеленої мавпи, отриманих з Банку клітин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України. Культивували клітини за стандартними методиками. Інфекційний титр вірусу –  $7,4 \log_{10}$  ТЦД<sub>50</sub>/мл. Для дослідження життєздатності клітин використовували МТТ-аналіз модифікації. Антивірусну дію досліджували за стандартними методиками. Активність до ВПГ-1 визначали МТТ-методом за зниженням цитопатичної дії вірусу на клітини та титру вірусу.

**Результати та їх обговорення.** Визначення безпосереднього ефекту дослідного зразка на позаклітинний вірус герпесу (віруцидної дії) нерозведеного зразка та зразків у розведенні 1:2,5 і 1:5 доводить їхню здатність проявляти значну віруцидну дію щодо ВПГ-1 незалежно від використаного розведення та часу експозиції з вірусом. З'ясовано, що зниження титру вірусу герпесу було в межах 1,7-2,2  $\log_{10}$ . У результаті дослідження здатності експериментального зразка впливати на розвиток цитопатичної дії вірусу герпесу з'ясовано, що в розведеннях (1:20-1:320) зразок пригнічує репродукцію вірусу й розвиток ЦПД ВПГ-1 на клітинах Vero, якщо порівнювати з контролем вірусу. Найбільшу ефективність виявлено за використання зразка в розведеннях 1:80-1:320, зниження розвитку цитопатичного впливу вірусу на клітини було в межах 59-64 %. У результаті дослідження інфекційного титру вірусу герпесу, синтезованого *de novo* після обробки різними розведеннями дослідного зразка, з'ясовано, що експериментальний зразок у використаних розведеннях не значно впливає на синтез інфекційного потомства вірусу, зниження титру вірусу не перевищувало 1,1  $\log_{10}$ . Аналіз цитотоксичності засвідчив, що в розведенні 1:40 та більше максимальне зниження життєздатності клітин становило 18 %, що доводить низьку токсичність зразка.

**Висновки.** За результатами дослідження доведено здатність дослідного зразка, що містить 5 % мангіферину, ефективно інактивувати позаклітинний вірус простого герпесу 1 типу та значно пригнічувати розвиток цитопатичної дії вірусу на клітини.

**Ключові слова:** мангіферин; протівірусна активність; вірус простого герпесу; цитотоксичність

M. V. Yaromiy<sup>1</sup>, S. D. Zahorodnia<sup>2</sup>, L. O. Artiukh<sup>2</sup>, N. P. Polovko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine

### The study of the antiviral effect of a soft dosage form

**Aim.** To study the antiviral activity of a soft medicine with mangiferin against the herpes simplex virus.

**Materials and methods.** The studies used samples of the soft dosage form developed with mangiferin, a xanthone belonging to the class of polyphenols. Mangiferin is a light yellow fine crystalline powder obtained from the leaves of the mango tree (*Mangifera indica*), (manufacturer Shaanxi, China). The substance contains 98.5 % of mangiferin.

The antiviral activity was studied on Vero kidney cells of an African green monkey obtained from the Cell Bank of the Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology named after R. E. Kavetsky of the National Academy of Sciences of Ukraine. The cell cultivation was performed according to standard methods. The cultivation and accumulation of the virus was carried out on Vero cell culture. The infectious titer of the virus was  $7.4 \log_{10}$  TCD<sub>50/ml</sub>. The MTT modification analysis was used to study the cell viability. The antiviral activity was studied according to standard methods. The virulicidal activity against HSV-1 was determined by decreasing the cytopathic effect of the virus on cells and the virus titer using the MTT method.

**Results and discussion.** The determination of the direct effect of the test sample on the extracellular herpes virus (virucidal effect) of an undiluted sample and samples in a dilution of 1:2.5 and 1:5 showed their ability to exhibit a significant virucidal effect against HSV-1 regardless of the dilution used and the exposure time with the virus. It was found that the decrease in the titer of the herpes virus was within 1.7-2.2  $\log_{10}$ . When studying the ability of the test sample to influence the development of the cytopathic effect of the herpes virus on cells, it was determined that in dilutions (1:20-1:320), the sample inhibited the reproduction of the virus and the development of HSV-1 on Vero cells compared to the control virus. The greatest efficiency was found when using the sample in dilutions of 1:80-1:320; the reduction in the development of the cytopathic effect of the virus on cells was in the range of 59-64 %. When studying the infectious titer of the herpes virus synthesized *de novo* after the treatment with various dilutions of the test sample, it was shown that the test sample in the dilutions used did not significantly affect the synthesis of the infectious progeny

of the virus, the decrease in the viral titer did not exceed 1.1 log<sub>10</sub>. Cytotoxicity assays showed that in the dilutions of 1:40 or more, the maximum reduction in cell viability was 18 %, indicating low toxicity of the sample.

**Conclusions.** According to the results of the study, the ability of the test sample containing 5 % mangiferin to effectively inactivate the extracellular herpes simplex virus Type 1 and significantly inhibit the development of the cytopathic effect of the virus on cells has been found.

**Keywords:** mangiferin; antiviral activity; herpes simplex virus; cytotoxicity

**Вступ.** Сьогодні герпетична інфекція привертає все більше уваги дослідників у питанні пошуку нових ефективних засобів її фармакотерапії. Підвищена зацікавленість до герпетичної інфекції пов'язана з її широкою розповсюдженістю у світі, адже уражено близько 95 % населення, а також з тим, що вірус герпесу здатний уражати практично всі органи й системи організму людини та спричиняти різні форми інфекції – гостру, латентну і хронічну рецидивну [1, 2].

У сучасній медицині не існує засобів і методів лікування, які дозволяють елімінувати вірус простого герпесу з організму людини, а лікування герпетичної інфекції складне і недостатньо ефективне. Сучасні методи лікування спрямовані на перешкоджання розвитку вірусу або відновлення тих порушень, що їх викликає активація вірусу герпесу в організмі. Можна виокремити два основні напрями терапії герпесу: застосування етіопатогенетичної противірусної терапії (ацикловір, валацикловір, фамцикловір) і комплексний метод лікування, який передбачає специфічну та неспецифічну імунотерапію в поєднанні з противірусною терапією [3-5].

Кількість засобів для лікування герпетичних уражень обмежена, тому створення нових оригінальних препаратів є доцільним і своєчасним.

Одним із перспективних напрямів є пошук природних АФІ та створення на їх основі оригінальних вітчизняних препаратів, які поєднують різні механізми противірусного захисту, з додатковими фармакологічними ефектами [6].

З огляду на це перспективною сировиною для створення протигерпетичного засобу є мангіферин, основним промисловим джерелом якого є дерево манго (*Mangifera indica*). Мангіферин володіє численними фармакологічними ефектами [7, 8], насамперед такими, як протизапальний [9, 10], імуномодулювальний [11], знеболювальний [12], антиоксидантний [13] і антибактеріальний [13, 14]. Експериментально підтверджено, що мангіферин виявляє антибактеріальну дію проти *Staphylococcus aureus* [15, 16] і *Escherichia coli* [16,17], а також протигрибкову дію проти *C. albicans*, *A. niger* і *A. flavus* [17, 18].

Мангіферин володіє противірусною властивістю. У дослідженнях Zheng MS та Lu ZY з використанням техніки культивування тканин уперше продемонстровано противірусну дію мангіферину та ізомангіферину проти вірусу простого герпесу I типу (HSV-I) [19]. Дослідження Wen-Da Wang, Gang Chen довели, що мангіферин, отриманий із кореневища *Anemarrhena asphodeloides*, також виявляє противірусну активність щодо вірусу герпесу 1 типу [20]. З огляду на вищезазначене перспективним є дослідження противірусної активності м'якої лікарської форми з мангіферином для нашкірного застосування.

**Мета роботи** – дослідити противірусну активність м'якого лікарського засобу з мангіферином щодо вірусу простого герпесу.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження був засіб у м'якій лікарській формі, що містив 5 % мангіферину. Мангіферин (2-C-b-D-glucopyranosyl-1,3,6,7-тетрагідроксиксантон), назва якого відповідно до IUPAC 1,3,6,7-тетрагідрокси-2-[3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)оксан-2-іл]ксантен-9-он, – ксантоноід, що належить до класу поліфенолів. Це світло-жовтий дрібнокристалічний порошок, отриманий із листя дерева манго (*Mangifera indica*), (виробник Shaanxi, Китай). Субстанція містить 98,5 % мангіферину.

Вірусологічні дослідження проводили за загальновідомими методиками [21, 22].

**Вірусологічні дослідження.** Культура клітин і вірус. Vero – клітини нирки африканської зеленої мавпи, отримані з Банку клітин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України (Київ, Україна). Культивували клітини за стандартними методиками.

ВПГ-1 (вірус простого герпесу 1 типу) отримали з музею вірусів Інституту антивірусної хіміотерапії Центру клінічної та теоретичної медицини (Ерфурт, Німеччина). Культивування і накопичення вірусу здійснювали на культурі клітин ВНК-21. Інфекційний титр вірусу – 7,4 log<sub>10</sub> ТЦД<sub>50</sub>/мл.

**Дослідження токсичності.** МТТ-аналіз у модифікації використали для дослідження життєздатності клітин. Через 24 години росту клітин до них вносили 200 мкл середовища зі сполукою відповідної концентрації. Планшети з клітинами витримували за 37 °С в 5 % CO<sub>2</sub> атмосфері протягом 3 діб. Контролювали стан моношару клітин за допомогою світлового інвертованого мікроскопа (збільшення x70). Субстрат МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл тетразолію бромід) (Sigma, США) розчиняли в стерильному фосфатному буфері (рН 7,2) за кімнатної температури до концентрації 5 мг/мл. Фільтрований розчин МТТ в об'ємі 20 мкл вносили до лунки 96-лункового планшета та інкубували з клітинами протягом 2-4 год за 37° С. Після інкубації середовище видаляли, до клітин додавали по 150 мкл 96° етанолу для розчинення кристалів формазану. Результати аналізували спектрофотометрично на рідері Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) за довжини хвилі 538 нм. Визначали відсоток життєздатних клітин (мітохондріальна активність) за формулою:

$$\text{життєздатність клітин (\%)} = (At/As) \times 100 \%,$$

де: As – середнє значення оптичної щільності зразків контролю клітин, At – середнє значення оптичної щільності дослідних зразків для певної концентрації.

*Дослідження антивірусної дії.* Для детального дослідження активності зразка щодо ВПГ-1 використовували певні експериментальні процедури.

(А) *віруліцидна дія.* ВПГ-1 нерозведений змішували у рівному об'ємі з різним розведенням зразка та інкубували за 37 °С протягом 10, 30 та 60 хв. Потім робили десятиразові розведення суміші зразок – вірус. До моношару клітин Vero додавали відповідне розведення суміші зразок–вірус по 50 мкл на лунку. Після адсорбції вірусу в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub> за 37 °С протягом 1,5 год до клітин вносили по 150 мкл підтримувального середовища без сироватки. Плашку витримували в 5 % CO<sub>2</sub> за 37 °С до появи вираженої цитопатичної дії вірусу (2-3 доби). Віруліцидну активність щодо ВПГ-1 визначали МТТ-методом за зниженням цитопатичної дії вірусу (ЦПД) на клітини та титру вірусу.

(Б) *внесення зразка після інфікування клітин вірусом.* Клітини інфікували вірусом герпесу по 50 мкл на лунку та інкубували з вірусом протягом 1,5 год за 37°С в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>. Потім вірус видаляли й додавали підтримувальне середовище без сироватки з відповідною концентрацією досліджуваного зразка. Через 72 год її активність щодо ВПГ-1 визначали МТТ-методом за зниженням цитопатичної дії вірусу. Паралельно відбирали проби для визначення впливу зразка на інфекційний титр нащадків вірусу, синтезованих *de novo*.

*Визначення інфекційного титру вірусу.* До клітин додавали вірусомісний матеріал десятиразового серійного розведення (лізати зразків відбирали з лунок через 72 год після обробки вірусу з відповідними концентраціями сполуки). Для цього з планшета видаляли живильне середовище, а в лунки додавали 50 мкл суспензії вірусомісного матеріалу, розведеного в підтримувальному середовищі без сироватки, і проводили його адсорбцію на поверхні клітин протягом 1,5 год за 37°С в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>. У контрольних клітинах заміняли середовище на підтримувальне. Після адсорбції до клітин додавали 150 мкл підтримувального середовища без сироватки та інкубували в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub> за 37°С протягом 3 діб. Для виявлення ЦПД стан моношару клітин контролювали, використовуючи світловий інвертований мікроскоп (збільшення х70). Результати аналізували спектрофотометрично на рідері Multiskan FC (Thermo Scientific, США) за довжини хвиль 538 нм. Використовуючи отримані оптичні щільності, визначали % пригнічення життєздатності клітин під дією вірусу за формулою:

$$\% \text{ пригнічення життєздатності} = 100 - (A \times 100/B),$$

де: А – середня оптична щільність дослідного зразка, В – середня оптична щільність контролю клітин.

Визначали розведення вірусу, яке зменшує оптичну щільність зразка проти оптичної щільності контролю клітин на 50 %, що і є титром вірусу в ТЦД<sub>50</sub>/мл.

Зниження титру вірусу після обробки засобом визначали за формулою:

$$\text{зниження інфекційного титру} = \text{титр вірусу в контролі} - \text{титр вірусу в досліді}$$

Зниження інфекційного титру вірусу на 2 log<sub>10</sub> і більше проти контролю свідчить про виражену активність засобу щодо вірусу.

Отримані дані обробляли за стандартними підходами до обчислення статистичних помилок (стандартне відхилення), використовуючи програму Microsoft Excel 2010. Результати відображали як середнє значення ± S.D., отримане в трьох-чотирьох незалежних експериментах.

**Результати та їх обговорення.** Вірусологічні дослідження проводили з використанням суспензії мангіферину в основі, яка містила суміш розчинників у співвідношенні цих речовин у розробленій лікарській формі.

*Визначення токсичності сполуки для культури клітин.* Цитотоксичний вплив для кожного розведення дослідного зразка оцінювали за життєздатністю клітин МТТ-методом. Як видно з рис. 1, зразок у розведеннях 1:40-1:640 не проявив токсичного ефекту на популяцію клітин Vero, бо життєздатність клітин проти контрольного значення була в межах 82-100 %. Натомість зразок у розведенні 1:10 та 1:20 був дещо токсичним для клітин, бо знижував життєздатність і функціональну активність клітин на 42-44 %. Наявність цього ефекту, можливо, зумовлено дією співрозчинника ПЕО-400, що потребує подальшого дослідження з метою визначення потенційних токсичних ефектів розробленого препарату.

*Визначення антигерпетичної дії дослідного зразка.* Для визначення безпосереднього ефекту дослідного зразка, що містить 5 % мангіферину, на позаклітинний вірус герпесу (віруцидної дії), зразок (нерозведений, у розведенні 1:2,5 та 1:5) змішували в рівних об'ємах із нерозведеним вірусом простого герпесу 1 типу, проводили інкубацію суспензії зразок–вірус протягом 10, 30 та 60 хв і визначали зміну титру вірусу.

З'ясували, що дослідний зразок проявляє значну віруцидну дію щодо ВПГ-1 (рис. 2). Однак варто зауважити, що віруцидна дія зразка була подібною незалежно від використаного його розведення та часу експозиції з вірусом, адже зниження титру вірусу герпесу було в межах 1,7-2,2 log<sub>10</sub>.

Досліджено здатність зразка впливати на розвиток цитопатичної дії вірусу герпесу на клітинах. Для цього зразок у нетоксичних для клітин розведеннях вносили до клітин одразу після адсорбції та проникнення вірусу й аналізували розвиток ЦПД вірусу.

З'ясували, що в розведеннях (1:20-1:320) зразок пригнічує репродукцію вірусу та розвиток ЦПД ВПГ-1 на клітинах Vero, якщо порівнювати з контролем вірусу. Найбільшу ефективність виявили за використання зразка в розведеннях 1:80-1:320, адже

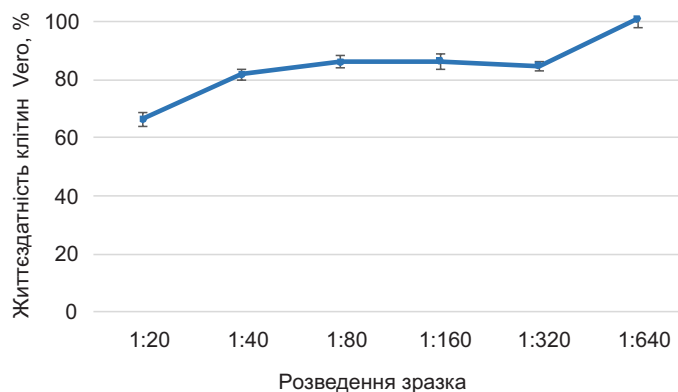


Рис. 1. Вплив мангіферину на життєздатність чутливих до вірусу герпесу клітин

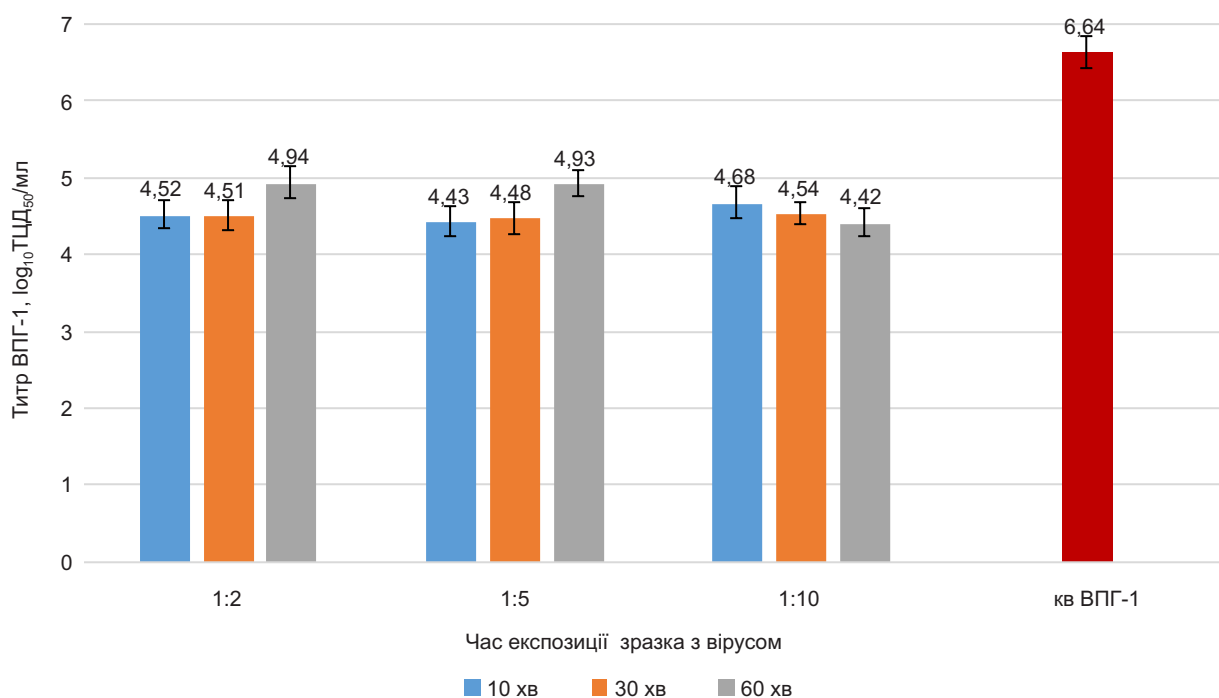


Рис. 2. Віруцидна активність дослідного зразка

зниження розвитку цитопатичного впливу вірусу на клітини було в межах 59-64 % (рис. 3).

Наявність або відсутність впливу сполук на ЦПД вірусу ще не дає відповіді стосовно якості, повноцінності та інфекційності потомства вірусу, тому

дослідили інфекційний титр вірусу герпесу, синтезованого *de novo* після обробки різними розведеннями дослідного зразка. Як видно з рис. 4, зразок у використаних розведеннях не значно впливає на синтез інфекційного потомства вірусу за такої схеми

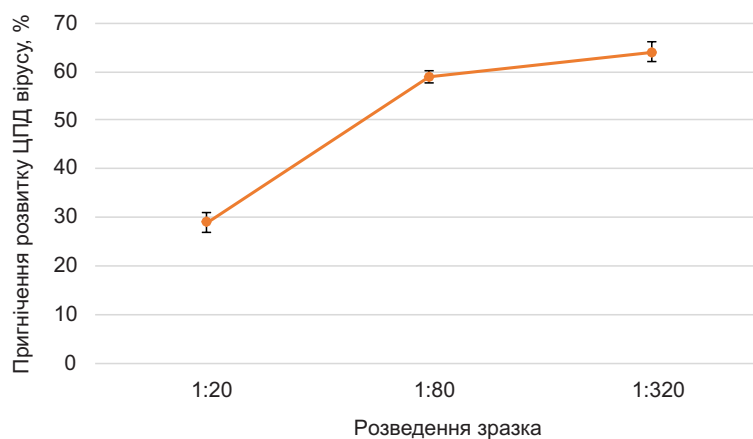
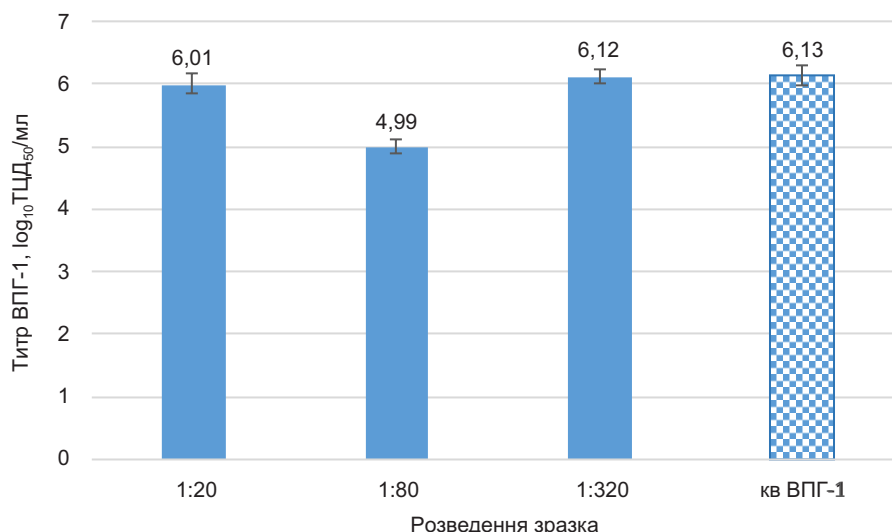


Рис. 3. Вплив дослідного зразка на розвиток ЦПД вірусу герпесу

Рис. 4. Вплив сполуки на інфекційний титр ВПГ-1, синтезованого *de novo*

оброблення, адже зниження титру вірусу не перевищувало  $1,1 \log_{10}$ .

Виявлено, що в зазначених розведеннях дослідний зразок ефективно пригнічує репродукцію вірусу та розвиток ЦПД ВПГ-1 на клітинах Vero.

Важливо зауважити, що за всіх розведень засіб виявляє противірусну активність. Однак дослідний зразок не значно впливає на формування інфекційного й повноцінного потомства вірусу герпесу, адже зниження титру вірусу, синтезованого *de novo*, не перевищувало  $1,1 \log_{10}$ , що доводить необхідність подальшого аналізу механізмів і мішеней протигерпетичної активності мангіферину.

**Висновки.** Експериментально з'ясовано, що дослідний зразок проявляє виражену віруцидну дію

щодо ВПГ-1; зниження титру вірусу герпесу було в межах  $1,7-2,2 \log_{10}$ .

Виявлено, що в запропонованих розведеннях засіб ефективно пригнічує репродукцію вірусу та розвиток ЦПД ВПГ-1 на клітинах Vero.

На наступних етапах досліджень доцільно вивчити токсикологічні властивості дослідного зразка *in vivo*.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Подяка.** Директору інституту мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України, д.біол.н., проф., заслуженому діячу науки і техніки України, академіку НАН України Миколі Яковичу Співаку за сприяння у проведенні мікробіологічних досліджень.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am*. 2020. Vol. 55, № 3. P. 337-345. DOI: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
- Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection / R. Engelberg et al. *Sex Transm Dis*. 2003. Vol. 30, № 2. P. 174-177. DOI: 10.1097/00007435-200302000-00015.
- Матейков Г. Б., Веприк Т. В., Горбальов Н. Б. Лікування пацієнтів із герпетичною інфекцією за принципами доказової медицини. *Запорожський медичний журнал*. 2020. № 3 (120). С. 420-430. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.3.204958.
- Маркін Л., Матвієнко О., Коритко О., Шатилевич К. Сучасні підходи до терапії генітального герпесу у жінок: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*. 2023. № 2-3(68). С. 94-98. DOI: 10.18370/2309-4117.2023.68.94-98.
- Крамарьов С. О., Євтушенко В. В. Сучасні підходи до лікування герпетичної інфекції в дітей. *Актуальна інсектологія*. 2019. № 7 (3). С. 144-149. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf\\_2019\\_7\\_3\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2019_7_3_4).
- Garber A., Barnard L., Pickrell C. Review of Whole Plant Extracts With Activity Against Herpes Simplex Viruses In Vitro and In Vivo. *J Evid Based Integr Med*. 2021. Vol. 26. P. 1-57. DOI: 10.1177/2515690X20978394.
- Ediriweera M. K., Tennekoon K. H., Samarakoon S. R. A review on ethno pharmacological applications, pharmacological activities and bioactive compounds of *Mangifera indica* (mango). *Evid-Based Complement Alternat Med*. 2017. Vol. 2017. P. 1-24. DOI: 10.1155/2017/6949835.
- Benard O., Chi Y. Medicinal Properties of Mangiferin, Structural Features, Derivative Synthesis. *Pharmacokinetics and Biological Activities. Mini reviews in medicinal chemistry*. 2015. Vol. 15 (7). P. 582-594. DOI: 10.2174/1389557515666150401111410.
- Saha S., Sadhukhan P., Sil P. C. Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. *Biofactors*. 2016. Vol. 42, № 5. P. 459-474. DOI: 10.1002/biof.1292.
- Wang Y., Cui C., Sun H. Anti-Inflammatory Effect of Mangiferin on an Experimental Model of Allergic Rhinitis through the Inhibition of NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2020. Vol. 39, № 4. P. 357-364. DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020032390.
- Anti-inflammatory and immunomodulatory activity of *Mangifera indica* L. reveals the modulation of COX-2/mPGES-1 axis and Th17/Treg ratio / A. Saviano et al. *Pharmacol Res*. 2022. Vol. 182. P. 106283. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106283.
- Mangiferin: Analgesic properties in neuropathic pain, molecular docking and meta-analysis / B. Chan et al. *Phytomedicine Plus*. 2022. Vol. 2, № 1. DOI: 10.1016/j.phyplu.2021.100170.

13. Maharaj A., Naidoo Y., Dewir Y. H., Rihan H. Phytochemical screening and antibacterial and antioxidant activities of *Mangifera indica* leaves. *Horticulturae*. 2022. Vol. 8, № (10). P. 909. DOI: 10.3390/horticulturae8100909.
14. Alaiya M. A., Odeniyi M. A. Utilisation of *Mangifera indica* plant extracts and parts in antimicrobial formulations and as a pharmaceutical excipient: a review. *Futur. J Pharm Sci*. 2023. Vol. 9, № 29. DOI: 10.1186/s43094-023-00479-z.
15. Diso S., Alli M., Mukhtar S., Garba M. Antibacterial activity and phytochemical screening of (*Mangifera indica*) Mango stem and leaf extracts on clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Adv Med Pharm Sci*. 2017. Vol. 13, № 1. P. 1-6. DOI: 10.9734/JAMPS/2017/31127.
16. Evaluation of antimicrobial activity and bioactive phytochemical properties of mango (*Mangifera indica*) stem-bark extracts / O. I. Ogidi et al. *Int J Pharmacogn*. 2021. Vol. 8, № 5. P. 189-195. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.8(5).189-95.
17. Osei-Djarbeng R. O., Kwarteng R. O., Osei-Asante S., Owusu-Dapaah G. Comparative antimicrobial activities of ethanol extracts of leaves, seed and stem bark of *Mangifera indica* (Mango). *J Pharmacognosy Phytochem*. 2020. Vol. 9, № 1. P. 1240-1243.
18. Diesegha G. C., Akani N. P. Antifungal activity of *Mangifera indica* leaf extracts on selected fungi. *Curr stud Comparat Educ Sci Technol*. 2017. Vol. 4, № 2. P. 136-148.
19. Zheng M. S., Lu Z. Y. Antiviral effect of mangiferin and isomangiferin on herpes simplex virus. *Chin Med J.*, 1990. Vol. 103, № 2. P. 160-165.
20. Wang W.-D., Chen G. Antiviral activity of against herpes simplex virus type 1 Asian Pacific. *Journal of Tropical Biomedicine*. 2023. Vol. 13, № 3. P. 112-120. DOI: 10.4103/2221-1691.372284.
21. Крутьких Т. В., Нестерова Н. В., Загородня С. Д. Вивчення притигерпетичної активності таблеток Альтабор. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С.108-110.
22. Naumenko K., Zagorodnya S., Golovan A., Kovtyn V. Antiviral and apoptosis modulating effect of methylenebisphosphonic acids. *Advances in Biology*. 2016. Vol. 9, № 3. P. 1896-1902.

## REFERENCES

1. Cole, S. (2020). Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am.*, 55(3), 337-345. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
2. Engelberg, R., Carrell, D., Krantz, E., Corey, L., Wald, A. (2003). *Sex Transm Dis.*, 30(2), 174-7. doi: 10.1097/00007435-200302000-00015.
3. Mateikov, G. B., Vepryk, T. V., Gorbakov, N. B. (2020). Treatment of patients with herpes infection according to the principles of evidence-based medicine. *Zaporozhye Medical Journal*, 22, 3(120), 420-430. doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204958.
4. Markin, L., Matvienko, O., Korytko, O., Shatylovykh, K. (2023). Modern approaches to the therapy of genital herpes in women: A review of the literature. *Reproductive endocrinology*, 2-3 (68), 94-98. doi: 10.18370/2309-4117.2023.68.94-98.
5. Kramarev, S. O., Yevtushenko, V. V. (2019). Modern approaches to the treatment of herpes infection in children. *Current Insectology*, 7(3), 144-149. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf\\_2019\\_7\\_3\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2019_7_3_4).
6. Garber, A., Barnard, L., Pickrell, C. (2021). Review of Whole Plant Extracts With Activity Against Herpes Simplex Viruses In Vitro and In Vivo. *J Evid Based Integr Med*, 26, 1-57. doi: 10.1177/2515690X20978394.
7. Ediriweera, M. K., Tennekoon, K. H., Samarakoon, S. R. (2017). A review on ethno pharmacological applications, pharmacological activities and bioactive compounds of *Mangifera indica* (mango). *Evid-Based Complement Alternat Med.*, 2017, 1-24. doi: 10.1155/2017/6949835.
8. Benard, O., Chi, Y. (2015). Medicinal Properties of Mangiferin, Structural Features, Derivative Synthesis. *Pharmacokinetics and Biological Activities. Mini reviews in medicinal chemistry*, 15(7), 582-594. doi: 10.2174/1389557515666150401111410.
9. Saha, S., Sadhukhan, P., Sil, P. C. (2016). Mangiferin: A xanthone with multipotent anti-inflammatory potential. *Biofactors*, 42 (5), 459-474. [https://doi: 10.1002/biof.1292](https://doi.org/10.1002/biof.1292).
10. Wang, Y., Cui, C., Sun, H. (2020). Anti-Inflammatory Effect of Mangiferin on an Experimental Model of Allergic Rhinitis through the Inhibition of NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.*, 39(4), 357-364. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020032390.
11. Saviano, A., Raucchi, F., Casillo, G. M., Mansour, A. A., Piccolo V., Montesano C. et al. (2022). Anti-inflammatory and immunomodulatory activity of *Mangifera indica* L. reveals the modulation of COX-2/mPGES-1 axis and Th17/Treg ratio. *Pharmacol Res.*, 182, 106283. doi:10.1016/j.phrs.2022.106283.
12. Chang, B., Jiang, H., Wei, Y., Gong, Q., Yu, D., Dong, Z. et al. (2022). Mangiferin: Analgesic properties in neuropathic pain, molecular docking and meta-analysis. *Phytomedicine Plus*, 2(1). doi: 10.1016/j.phyflu.2021.100170.
13. Maharaj, A., Naidoo, Y., Dewir, Y. H., Rihan, H. (2022). Phytochemical screening and antibacterial and antioxidant activities of *Mangifera indica* leaves. *Horticulturae*, 8(10), 909. doi: 10.3390/horticulturae8100909.
14. Alaiya, M. A., Odeniyi, M. A. (2023). Utilisation of *Mangifera indica* plant extracts and parts in antimicrobial formulations and as a pharmaceutical excipient: a review. *Futur. J Pharm Sci.*, 9(1), 29. doi: 10.1186/s43094-023-00479-z.
15. Diso, S., Alli, M., Mukhtar, S., Garba, M. (2017). Antibacterial activity and phytochemical screening of (*Mangifera indica*) Mango stem and leaf extracts on clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Adv Med Pharm Sci.*, 13(1), 1-6. doi: 10.9734/JAMPS/2017/31127.
16. Ogidi, O. I., Okore, C. C., Akpan, U. M., Ayebabogha, M. N., Onukwufo, C. J. (2021). Evaluation of antimicrobial activity and bioactive phytochemical properties of mango (*Mangifera indica*) stem-bark extracts. *Int J Pharmacogn*. 8(5), 189-195. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.8(5).189-95.
17. Osei-Djarbeng, R. O., Kwarteng, R. O., Osei-Asante, S., Owusu-Dapaah, G. (2020). Comparative antimicrobial activities of ethanol extracts of leaves, seed and stem bark of *Mangifera indica* (Mango). *J Pharmacognosy Phytochem*, 9(1), 1240-1243.
18. Diesegha, G. C., Akani, N. P. (2017). Antifungal activity of *Mangifera indica* leaf extracts on selected fungi. *Curr stud Comparat Educ Sci Technol.*, 4(2), 136-148.
19. Zheng, M. S., Lu, Z. Y. (1990). Antiviral effect of mangiferin and isomangiferin on herpes simplex virus. *Chin Med J.*, 103(2), 160-165.

20. Wang, W.-D., Chen, G. (2023). Antiviral activity of against herpes simplex virus type 1. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 13(3), 112-120. doi: 10.4103/2221-1691.372284.
21. Krutskikh, T. V., Nesterova, N. V., Zagorodnya, S. D. (2015). Study of antiherpetic activity of Altabor tablets. *Pharmaceutical journal*, (2), 108-110.
22. Naumenko, K., Zagorodnya, S., Golovan, A., Kovtyn, V. (2016). Antiviral and apoptosis modulating effect of methylenebisphosphonic acids. *Advances in Biology*, 9 (3), 1896-1902.

---

*Відомості про авторів:*

Яромій М. В., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: maryana011189@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>

Загородня С. Д., кандидат біологічних наук, завідувачка відділу репродукції вірусів, Інститут мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України. E-mail: svetazagorodnya@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0892-772X>

Артиух Л. О., кандидат біологічних наук, старша наукова співробітниця відділу репродукції вірусів, Інститут мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України. E-mail: bilyavskal@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-2492>

Половко Н. П., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: np.polovko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>

*Information about authors:*

Yaromiy M. V., postgraduate student of the Department of Pharmacy Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: maryana011189@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>

Zagorodnia S. D., Candidate of Biology (PhD), head of the Department of Virus Reproduction, Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine. E-mail: svetazagorodnya@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0892-772X>

Artiukh L. O., Candidate of Biology (PhD), senior researcher of the Department of Virus Reproduction, Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine. E-mail: bilyavskal@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-2492>

Polovko N. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacy Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: np.polovko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>

Надійшла до редакції 03.10.2024 р.