

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ ШКІРИ

Лариса Бобрицька<sup>1</sup>, Вікторія Злагода<sup>2</sup>,  
Віта Гриценко<sup>1</sup>, Людмила Петровська<sup>1</sup>,  
Тетяна Осолодченко<sup>3</sup>, Ірина Криклива<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний  
університет імені М. І. Пирогова, Україна

<sup>3</sup>Державна Установа «Інститут мікробіології та  
імунології ім. І. І. Мечникова Національної  
академії медичних наук України»

**Вступ.** Герпетична інфекція, що викликається вірусами простого герпесу (ВПГ) - ВПГ-1 і ВПГ-2, відноситься до числа найбільш поширених і займає одне з провідних місць серед вірусних захворювань. За даними ВООЗ, у світі від 60 до 95% населення інфіковані одним або більше представників з сімейства герпесвірусів [1].

Останнім часом все рідше зустрічаються інфекції викликані лише одним типом вірусу. Найчастіше спостерігають мікст-інфекції (63,7 %), які супроводжуються різноманітними клінічними проявами та потребують особливих підходів до лікування таких пацієнтів. Активна бактеріальна або грибкова флора при вірусних інфекціях досягає 40-50 %. Найбільш представлені комбінації стрептококової та кишкової (35 %), кандидозної та стафілококової (30 %), протейно-стафілококової (20 %) та нейсеріально-стрептококової (10 %) мікрофлори [2,3].

Велике значення мають противірусні засоби при лікуванні рецидивуючих форм простого герпесу з ураженням шкіри, слизових оболонок. Ацикловір синтетичний ациклічний аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, і сьогодні залишається «золотим стандартом» протигерпетичного лікування [1].

Розвиток мікст-інфекцій та резистентність до монопрепаратів, що містять одну діючу речовину, обумовлюють створення та впровадження комбінованих препаратів для ефективного лікування з комплексною дією на вірус та розвинену асоційовану інфекцію [1-3].

На фармацевтичному ринку України комбіновані препарати займають незначну частку: ЛІПСТЕР® МІНТ крем (АТ "Фармак", Україна), ЗОВІРАКС ДУО крем (Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія), краплі Протефлазид (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) [4-8].

Ефірна олія пачулі здавна використовувалась у Індії та Східній Азії для виробництва лікарських засобів. Широкий спектр її лікувальної дії пов'язаний з вмістом активних речовин (пачулен, пачулол), що мають антимікробні та противірусні властивості [9-12].

Розробка нового комбінованого препарату вітчизняного виробництва у складі якого є ацикловір, мірамістин та ефірна олія пачулі є перспективним та актуальним напрямком для профілактики і лікування герпесвірусних мікст-інфекцій шкіри [13-17].

**Метою роботи** є дослідження антибактеріальної дії фармацевтичної розробки у формі мазі для лікування мікст-інфекцій шкіри

**Завдання дослідження:** провести дослідження по визначенню антибактеріальних властивостей ефірної олією пачулі від її концентрації у складі мазі, визначити протимікробну активність фармацевтичної розробки з ацикловіром, мірамістином та ефірною олією пачулі, проаналізувати результати з препаратом порівняння для лікування герпесу «Герпесил».

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження є ефірна олія пачулі, мазь комбінованого складу з ацикловіром, мірамістином та ефірною олією пачулі, препарат порівняння комбінований крем для лікування герпесу «Герпесил» виробництва ТОВ «Нью Медікал Промоушен», (Україна).

Мікробіологічні дослідження запропонованого засобу проводили в лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом канд. біол. н., ст. н. с. Т. П. Осолодченко.

Для визначення антибактеріальних властивостей запропонованого засобу, були використані тест-культури різних таксономічних груп мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636. Протигрибкову дію зразка досліджено на штамі *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-культури було одержано з лабораторії медичної мікробіології з Музею мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України». Середовища для культивування застосовували відповідно до виду мікроорганізмів згідно з існуючими методичними розробками і рекомендаціями.

При оцінці антибактеріальних властивостей враховували наступні критерії:

– відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказують на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного в лунку зразка;

– зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антибактеріальної речовини;

– зони затримки росту діаметром 15-25 мм характеризуються як показник чутливості мікроорганізму до випробовуваного зразку;

– зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваних зразків.

Для визначення антибактеріальної активності по відношенню до клінічних ізолятів,

були використані клінічні штами мікроорганізмів, які знаходились в лабораторній колекції:

*Staphylococcus aureus* 124 – клінічний штам, виділений з флегмони від хворого з вогнепальним пораненням. Штам чутливий до цефтриаксону, фортуму, цефалеразону, цефепиму, азитроміцину, гатифлоксацину, левофлоксацину, слабочутливий до амоксиклаву, цефалоспоринів 1-2 покоління, хлорофіліпту.

*Enterococcus faecalis* 42 – клінічний штам виділений з бронхів. Штам чутливий до цефалеразону, цефепиму, азитроміцину, левофлоксацину, слабочутливий до амоксиклаву.

*Asinetobacter baunani* 150 – клінічний штам виділений з інкубаційної трубки у хворого з вогнепальним пораненням. Штам чутливий до цефалеразону, амікацину азитроміцину, гатифлоксацину, левофлоксацину.

*Klebsiella pneumoniae* 64 – клінічний штам виділений з бронхів. Штам чутливий до гатифлоксацину, левофлоксацину, амікацину.

*Pseudomonas aeruginosa* 18 – клінічний штам, виділений ендотрахіальної трубки з вогнепальними пораненням. Штам чутливий до колістину.

Вивчення протівірусної активності препарату *in vivo*.

Вивчення протівірусної активності МЛФ *in vivo* проводили на моделі генітального герпесу у морських свинок (модель Маренникової С. С.). Вірус простого герпесу 2 типу (ВПГ-2) – штам ВН, одержаний з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН. Вірус підтримували серійними пасажами в культурі клітин *Vero*. Інфекційний титр за ЦПД в культурі клітин складав – 5,5 - 9,0 Іг ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл. До початку експериментальних досліджень вірус зберігали при – 70° С. Морських свинок інфікували вірусомісною рідиною з інфекційним титром 6,0 Іг ТЦД<sub>50</sub>/мл. Вірусомісну рідину наносили на попередньо скарифіковану шкіру геніталіїв. Скарифікацію проводили за допомогою хірургічного ланцету, після того як тварини були анестезовані ефіром. Розмір площі скарифікації складав 4-7 мм<sup>2</sup>. Вірусомісну рідину наносили за допомогою піпетки відразу після скарифікації (з наступним втиранням). Облік виразності інфекції проводився за показниками набряк, гіперемія, орхіт, висипання. Морських

свинок інфікували вірусомісною рідиною з інфекційним титром 6,0 Іг ТЦД<sub>50</sub>/мл. Вірусомісну рідину наносили на попередньо скарифіковану шкіру геніталіїв. Скарифікацію проводили за допомогою хірургічного ланцету, після того як тварини були анестезовані ефіром. Розмір площі скарифікації складав 4-7 мм<sup>2</sup>. Вірусомісну рідину наносили за допомогою піпетки відразу після скарифікації (з наступним втиранням). Клінічні симптоми експериментального герпесу геніталіїв реєстрували кожного дня перед проведенням лікування і спостерігали протягом всього періоду хвороби. Критеріями оцінки важкості інфекційного процесу слугували площа і ступінь специфічних уражень, наявність набряку, гіперемії, висипання, виділення. Максимальна вираженість кожної ознаки складала 4 бали. Спостереження за тваринами проводили протягом 10 діб. Кожна група досліджуваних тварин складалася з 5 тварин. Ефективність препарату оцінювали на піку розвитку патологічного процесу: по зниженню вираженості клінічних проявів, скороченню захворювання, індексу лікувальної дії (ІЛД) в дослідних групах у порівнянні з контрольною.

$$\text{ІЛД (в \%)} = \frac{\text{Сума балів в контролі} - \text{сума балів в групі тварин, лікованих препаратом}}{\text{сума балів в контролі}}$$

Критеріями оцінки важкості інфекційного процесу слугували площа і ступінь специфічних уражень, наявність набряку, гіперемії, висипання, виділення. Максимальна вираженість кожної ознаки складала 4 бали. Спостереження за тваринами проводили протягом 10 діб. Ефективність препарату оцінювали на піку розвитку патологічного процесу: по зниженню вираженості клінічних проявів, скороченню тривалості захворювання, індексу лікувальної дії (ІЛД) в дослідних групах у порівнянні з контрольною. Кожна група складалася з 6 тварин.

**Результати та обговорення.** Для визначення концентрації ефірної олії пачулі у складі мазі була виготовлена серія зразків з різною концентрацією та досліджена на антибактеріальну активність відносно тест-штамів (табл. 1).

**Таблиця 1. Антимікробна активність розчинів ефірної олії пачулі в складі мазі**

| Концентрація ефірної олії пачулі в мазі, % | Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів в ммM±m |                           |                              |                                 |                              |                                 |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|                                            | <i>S. aureus</i> ATCC 25293                          | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>P. vulgaris</i> ATCC 4636 | <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>B. subtilis</i> ATCC 6633 | <i>C. albicans</i> ATCC 885/653 |
| 0,1                                        | 14,5±0,5                                             | ріст                      | зростання                    | зростання                       | 15,5±0,5                     | зростання                       |
| 0,2                                        | 15,5±0,5                                             | 14,5±0,5                  | зростання                    | зростання                       | 16,5±0,5                     | зростання                       |
| 0,3                                        | 15,5±0,5                                             | 14,5±0,5                  | 13,5±0,5                     | 13,5±0,5                        | 16,5±0,5                     | зростання                       |
| 0,4                                        | 17,5±1,0                                             | 15,5±0,5                  | 14,5±0,5                     | 14,5±0,5                        | 18,5±1,0                     | 13,5±0,5                        |
| 0,5                                        | 19,5±1,0                                             | 17,5±1,0                  | 16,5±0,5                     | 15,5±0,5                        | 20,0±1,0                     | 15,5±0,5                        |

Результати досліджень свідчать, що зразки мазі, де концентрації ефірна олія пачулі складала 0,3

%, 0,4 % та 0,5 % володіє антибактеріальними властивостями у по відношенню до всіх тест-штамів

мікроорганізмів, де діаметр зон затримки росту складає 15-20 мм та антифунгальною дією у концентрації 0,5 % (діаметр зон затримки росту - 15 мм). Для подальшої розробки препарату було взято 0,5 % олії пачулі.

Подальші дослідження полягали у проведенні по вивченню протимікробної активності зразку мазі комбінованого складу: ацикловір, мірамистин, олія Пачулі, олія вазелінова, парафін,

пропіленгліколь, спирт цетостеариловий (досліджуваний зразок) (табл. 2).

Як препарат порівняння використовували комбінований крем для лікування герпесу «Герпещил» виробництва ТОВ «Нью Медікал Промоушен», (Україна), до складу якого входять наступні діючі речовини ацикловір, олія евкаліптова, олія зародків пшениці, олія чайного дерева, какао-масло.

**Таблиця 2. Порівняльна антибактеріальна активність відносно тест-штамів**

| Препарат                   | Діаметри зон затримки росту, мм (M±m) (p≤0,05) |                                    |                                   |                                          |                                    |                                      |
|----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|                            | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923        | <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 | <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 | <i>Candida albicans</i> ATCC 653/885 |
| Крем «Герпещил» (контроль) | 16,5±0,5                                       | 15,5±0,5                           | зростання                         | зростання                                | 19,5±1,0                           | 15,5±0,5                             |
| Досліджуваний зразок       | 23,5±1,0                                       | 19,5±1,0                           | 17,5±0,5                          | 18,5±1,0                                 | 22,5±1,0                           | 24,5±1,0                             |

Примітка n=5, P=95%.

Встановлено, що запропонований засіб (табл. 2) проявляє протимікробну дію по відношенню до всіх тест-культур мікроорганізмів на відміну від препарату порівняння крему «Герпещил», де діаметри зон затримки росту реєструвались по відношенню до *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 в межах 15 – 19 мм. Запропонований засіб

володіє антибактеріальними властивостями по відношенню до всіх тестових мікроорганізмів, а діаметри зон затримки росту складали 17 – 24 мм.

Результати проведених досліджень зразків з антибактеріальної активності по відношенню до клінічних ізолятів, які знаходились в лабораторній колекції, представлені в табл. 3. Були використані клінічні штами мікроорганізмів.

**Таблиця 3. Порівняльна антибактеріальна активність по відношенню до клінічних штамів**

| Препарат                   | Діаметри зон затримки росту, мм (M±m) (p≤0,05) |                                 |                                 |                                  |                                  |
|----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                            | <i>Staphylococcus aureus</i> 124               | <i>Enterococcus faecalis</i> 42 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> 64 | <i>Asinetobacter baunani</i> 150 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 18 |
| Крем «Герпещил» (контроль) | зростання                                      | зростання                       | зростання                       | зростання                        | зростання                        |
| Досліджуваний зразок       | 18,5±0,5                                       | 17,5±0,5                        | 19,5±0,5                        | 16,5±0,5                         | 15,5±0,5                         |

Примітка n=5, P=95%

Результати досліджень (табл. 3) свідчать, що досліджуваний зразок проявляє антибактеріальні властивості по відношенню до клінічних ізолятів на відміну від препарату порівняння крему «Герпещил».

Вивчення протівірусної активності мазі проводили на базі лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Національної Академії медичних наук України Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського» під керівництвом д.мед.н.,

проф. Рибалко С. Л. Вивчення протівірусної активності *in vivo* проводили на моделі генітального герпесу у морських свинок (модель Маренникової С. С.). В якості референтного препарату використовували 5 % крем «Зовіракс» виробництва Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія.

При дослідженні ефективності на моделі генітального герпесу у морських свинок були одержані наступні результати (рис. 1).

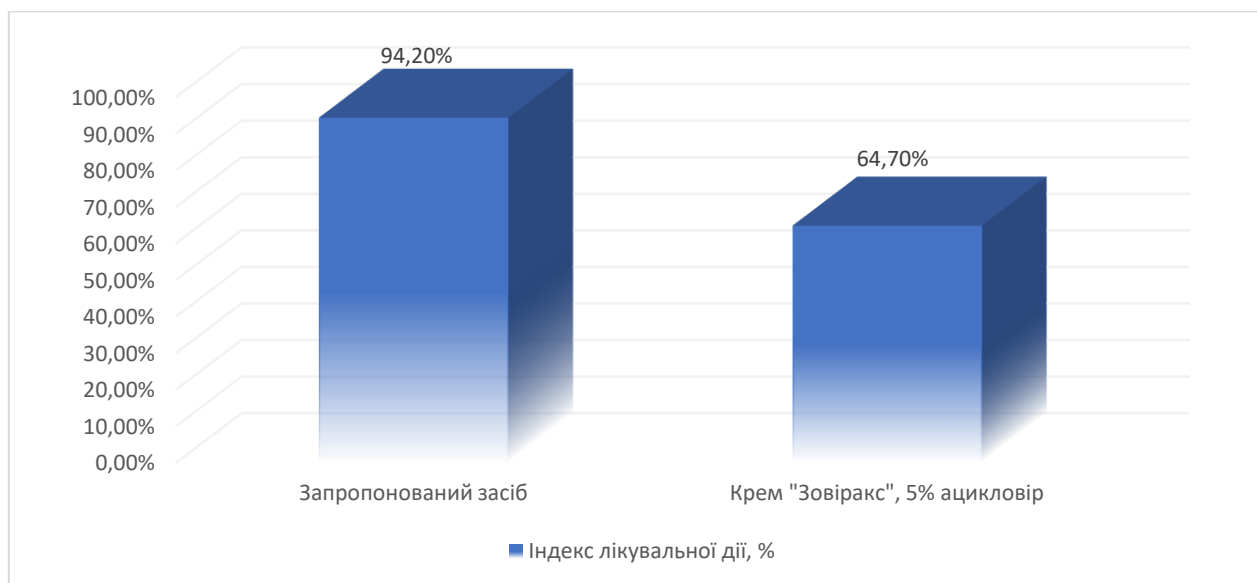


Рисунок 1. Порівняльна протівірусна ефективність препаратів

Дослідження показали, що використання м'якої лікарської форми ацикловіру+мірамістину 1 раз на добу протягом 5 днів знижувало виразність симптоматики до 4,0 балів, що відповідає індексу лікувальної дії на рівні 94,2% і достовірно скорочувало тривалість захворювання до 1 доби. Застосування референтного препарату 5 % крему зовіракс привело до зниження симптоматики до рівня 24,0 балів, терапевтичний ефект складав 64,7 %, тривалість захворювання у тварин була 3 доби, що статистично достовірно за всіма параметрами і вказує на більшу ефективність досліджуваного препарату в даній формі в порівнянні з референтним препаратом 5 % кремом зовіракс.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було показано, що створений препарат м'яка лікарська форма ацикловір 5 % + мірамістин 0,5 % був активним інгібітором репродукції вірусу герпесу 2 типу з дезінфікуючим ефектом та ефективним лікувальним препаратом на експериментальній моделі герпетичної інфекції геніталіїв у морських свинок з індексом лікувальної дії 94,2 та тривалістю симптомів герпесу протягом 1 доби.

#### Висновки.

1. Розвиток мікст-інфекцій обумовлює створення та впровадження комбінованих препаратів. Для лікування герпесвірусних та бактеріальних мікст-інфекцій шкіри запропоновано новий лікарський препарат у формі мазі з ацикловіром, мірамістином та ефірною олією пачулі.
2. Антисептичні властивості мірамістину в поєднанні з ефірною олією пачулі, біологічно активні речовини якої мають протимікробну активність, сприяють розширенню спектра дії ацикловіру. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що комбінований запропонований засіб у формі мазі додатково виявляє антибактеріальні та

антифунгальні властивості до різноманітних тест-культур та клінічних ізолятів мікроорганізмів.

3. Протівірусна активність запропонованого засобу має високий терапевтичний ефект, індекс лікувальної дії складає 94,2 %. Широкий спектр антимікробної та протівірусної дії нової запропонованої фармацевтичної розробки комплексно буде впливати на асоційовані герпесвірусні та бактеріальні мікст-інфекції шкіри.

**Перспективи подальших досліджень.** Вітчизняна фармацевтична розробка комбінованого складу у формі мазі розширить асортимент препаратів для лікування герпесвірусних мікст-інфекцій шкіри та поліпшить рівень життя наших громадян.

**Фінансування проведених досліджень** за рахунок фізичних осіб.

**Конфлікт інтересів:** відсутній

#### Study of antimicrobial properties of pharmaceutical medication in the ointment form for treatment of mixed skin infections

Larysa Bobrytska, Viktoriya Zlagoda, Vita Hrytsenko, Lyudmila Petrovska, Tetyana Osolodchenko, Iryna Kryklyva

According to the WHO, 60 to 95% of the world's population with skin lesions are infected with an association of representatives from the herpesvirus family and bacterial flora. In recent years, infections caused by only one type of herpes or microorganism are becoming less common. The most commonly observed infections are mixed infections (63.7%) and those with bacterial flora, which are accompanied by various clinical manifestations and require special approaches to treatment. The development of mix-infections and resistance to single-agent drugs necessitate the development and implementation of combination drugs for effective treatment with a complex effect on the virus and bacteria and the associated infection. Purpose

of the work: conducting microbiological studies of a pharmaceutical development in the form of an ointment for the treatment of herpesvirus mixed skin infections.

**Materials and methods:** The object of the study is patchouli essential oil, a combined ointment with acyclovir, miramistin and patchouli essential oil, a comparison drug is a combined cream for the treatment of herpes "Herpesil" manufactured by New Medical Promotion LLC (Ukraine). Microbiological studies using the agar diffusion method were carried out in the laboratory of biochemistry and biotechnology of the State Institution "IMI named I. I. Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". **Results:** Microbiological studies have established that the combined proposed agent in the form of an ointment additionally exhibits antibacterial and antifungal properties to various test cultures and clinical isolates of microorganisms. **Conclusions.** The development of mixed infections necessitates the creation and introduction of combined drugs. For the treatment of herpesvirus mixed skin infections, a new drug in the form of an ointment with acyclovir, miramistin and patchouli essential oil has been proposed. The antiseptic properties of miramistin in combination with patchouli essential oil, the biologically active substances of which have antimicrobial activity, contribute to the expansion of the spectrum of action of acyclovir. The antiviral activity of the proposed agent has a high therapeutic effect, the index of therapeutic action is 94.2%. The wide spectrum of antimicrobial and antiviral action of the new proposed pharmaceutical development will have a comprehensive effect on associated herpesvirus mixed skin infections.

**Keywords:** herpes, acyclovir, miramistin, patchouli essential oil, ointment, technology, pharmaceutical development, mixed infections

## References

1. Lydmila Kienko, Vita Hrytsenko, Larysa Iakovlieva, Larysa Bobrytska. Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. Vol. 3 (27). P. 70–76.
2. Hrytsenko V. I., Kienko L. S., Bobrytska L. O., Shpychak O. S., Germaniuk T. A., Nazarova O. S. Pharmaceutical composition of a soft dosage form with antiviral action: patent 134507 of Ukraine for a utility model: MPK A61P 31/04. No. u 201811079; application 09.11.18; publ. 27.05.19, Bull. No. 10.
3. Kienko L. S., Bobrytska L. O., Spiridonov S. V., Hrytsenko V. I. The relevance of combined drugs for the treatment of mixed infections. We open a new century: achievements and prospects: materials of the scientific and practical conference with international participation dedicated to the 100th anniversary of the National Pharmaceutical University, Kharkiv, September 10, 2021. Kh.: NPhU, 2021. P. 72–73.
4. Yang X, Zhang X, Yang SP, Liu WQ. Evaluation of the antibacterial activity of patchouli oil. *Iran J Pharm Res*. 2013 Summer;12(3):307–16. PMID: 24250637; PMCID: PMC3813264.
5. Fan H. Antioxidant and Immunomodulatory Activities of Essential Oil Isolated from Anti-Upper Respiratory Tract Infection Formulation and Their Chemical Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022. Vol. 2022. P. 7297499. DOI: 10.1155/2022/7297499.
6. Mahajan B. B., Mohit Dh., Rajwinder S. Herpes genitals – topical zinc sulfate: an alternative therapeutic and modality. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2013. Vol. 34, № 1. P. 32–34. DOI:10.4103/0253-7184.112867 144.
7. A Study of Essential Oils from Patchouli (*Pogostemon cablin* Benth.) and Its Potential as an Antivirus Agent to Relieve Symptoms of COVID-19 / N. Isnaini et al. *Journal of Patchouli and Essential Oil Products* 2022. Vol. 1(2). P. 27–35. DOI: 10.24815/jpeop.v1i2.23763
8. Hrytsenko VI, Kienko LS, Bobrytska LA, Rybalko SL, Starosila DB. Study of anti-herpetic activity of a soft dosage form with acyclovir and miramistin. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12 (06). P. 397–404.
9. Shpychak O. S., Hrytsenko V. I., Bobrytska L. O., Kabachna A. V., Zlagoda V. S., Nazarova O. S. Technological and biopharmaceutical aspects of creating a soft dosage form for the treatment of associated herpesvirus infections // *Ukrainian Journal of Military Medicine*. – 2023. – Vol. 4, No. 4. – P. 139–145. DOI: 10.46847/ujmm.2023.4(4)-139.
10. Hussain M. T., Stanfield B. A., Bernstein D. I. Small Animal Models to Study Herpes Simplex Virus Infections. *Viruses*. 2024. Vol. 16(7). P. 103–107. DOI: 10.3390/v16071037.
11. The structural basis of protective and nonprotective human monoclonal antibodies targeting the parainfluenza virus type 3 hemagglutinin-neuraminidase / R. J. Miller et al. *Nat Commun*. 2024. Vol. 15(1). P. 108–125. DOI: 10.1038/s41467-024-55101-4.
12. Saddoris S. M., Schang L. M. The opportunities and challenges of epigenetic approaches to manage herpes simplex infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2024. Vol. 22(12). P. 1123–1142. DOI: 10.1080/14787210.2024.2420329.
13. Lilith T., Tatiana O., Qiye T. Enhancement of Herpes simplex virus (HSV) infection by seminal plasma and semen amyloids implicates a new target for the 141 prevention of HSV infection. *Viruses*. 2015. Vol. 7. P. 2057–2073. DOI:10.3390/v7042057/ (Date of access: 27.01.2018).
14. Mahajan B. B., Mohit Dh., Rajwinder S. Herpes genitals – topical zinc sulfate: an alternative therapeutic and modality. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2013. Vol. 34, № 1. P. 32–34. DOI:10.4103/0253-7184.112867
15. Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine / Lydmila Kienko et al. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. Vol. 3, № 27. P. 70–76. DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001285
16. Antonelli G., Turriziani O. Antiviral therapy: old and current issues. *International J. of Antimicrobial Agents*. 2012. Vol. 40, № 2. P. 95–102.

DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.04.005 / (Date of  
access: 24.03.2019).

17. Basics of pharmaceutical emulsions: a review / A.  
K. Barkat et al. *African journal of pharmacy and  
pharmacology*. 2011. Vol. 5 (25). P. 2715–2725. DOI:  
10.5897/AJPP11.698