

Антиоксиданты как потенциальные противовирусные препараты при флавивирусных инфекциях

Н. В. КРЫЛОВА¹, А. М. ПОПОВ^{2,3}, Г. Н. ЛЕОНОВА¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова, Дальневосточное отделение РАН, Владивосток

³ Дальневосточный Федеральный Университет, Владивосток

Antioxidants as Potential Antiviral Agents for Flavivirus Infections

N. V. KRYLOVA¹, A. M. POPOV^{2,3}, G. N. LEONOVA¹

¹ G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

² G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok

В обзоре рассматриваются потенциальные возможности определённых антиоксидантов как противовирусных агентов при флавивирусных инфекциях. В настоящее время флавивирусные инфекции представляют существенную проблему для здравоохранения в различных частях мира, поскольку приводят к высокой заболеваемости и летальным исходам. Окислительный стресс, индуцированный вирусами, в том числе и флавивирусами, включает не только вмешательство в ведущие метаболические процессы организма, но и регулирует репликацию вируса. Показан широкий спектр противовирусной активности природных фенольных антиоксидантов — розмариновой кислоты и лутеолина — компонентов полифенольного комплекса, выделенного из морских трав семейства *Zosteraceae*. Противовирусная активность розмариновой кислоты и лутеолина обусловлена их высоким антиоксидантным, противовоспалительным и нейропротективным потенциалом. Особое внимание уделено анализу активности полифенольного комплекса и его компонентов в отношении вируса клещевого энцефалита (КЭ). Противовирусные свойства этих соединений, обладающих широким спектром биологического действия, позволяют рассматривать их как перспективных кандидатов для комплексной терапии КЭ.

Ключевые слова: антиоксиданты, антифлавивирусная активность, розмариновая кислота, лутеолин.

The review considers potential opportunities of certain antioxidants as antiviral agents for flavivirus infections. Currently flavivirus infections represent a significant public health problem for various regions of the world, since they result in high morbidity and mortality. Oxidative stress induced by viruses, including the flaviviruses, not only interferes with the body's important metabolic processes, but also regulates replication of the virus. A broad spectrum of antiviral activity of the natural phenolic antioxidants, i.e. rosmarinic acid and luteolin as components of the polyphenol complex isolated from the seagrass family *Zosteraceae* is described. The antiviral activity of rosmarinic acid and luteolin is shown to be due to their high antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective potential. Particular attention is paid to the analysis of the activity of the polyphenol complex and its components against the tick-borne encephalitis virus. The antiviral properties of the compounds with a broad spectrum of the biological action provide an opportunity to consider them as promising candidates for combined therapy of tick-borne encephalitis.

Key words: antioxidants, anti-flaviviral activity, rosmarinic acid, luteolin.

Флавивирусы относят к группе арбовирусов семейства *Flaviviridae* и к роду *Flavivirus*, который включает более 70 вирусов, передающихся через укусы комаров и клещей. Флавивирусы являются положительными одноцепочечными РНК вирусами с геномом ~ 11 kb в длину. Вирусный геном кодирует три структурных белка (С, ргМ и Е) и семь неструктурных белков (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5) [1]. Данные возбудители вызывают у человека широкий спектр клинических

проявлений заболеваний, включающих как лихорадку, геморрагические симптомы (с гепатитом или без него), так и поражение центральной нервной системы. Наиболее патогенные для человека флавивирусы, такие как вирус желтой лихорадки (YFV), денге (DENV), японского энцефалита (JEV), Западного Нила (WNV), клещевого энцефалита (TBEV) оказывают существенное влияние на здоровье населения в различных частях мира. На данный момент вакцинация является наиболее результативным способом предотвращения флавивирусных инфекций. Однако лицензированные вакцины в настоящее время имеются только для профилактики желтой лихорадки, японского эн-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции:

E-mail: krylovanatalya@gmail.com

цефалита и клещевого энцефалита. Действенная противовирусная терапия для заболевших не вакцинированных пациентов не разработана, что предопределяет актуальность поиска эффективных антифлавивирусных препаратов.

Растущее число обзоров, характеризующих роль окислительного стресса в патогенезе широкого спектра заболеваний, увеличило интерес к роли окислительного стресса при флавивирусных инфекциях. Было показано, что окислительный стресс, индуцированный вирусной инфекцией, играет важную роль в патогенезе нейротропных вирусных инфекций, так как нервная система, отличающаяся высоким содержанием липидов, особенно чувствительна к перекисному окислению липидов [2]. Считается, что антиоксиданты противодействуют разрушительному воздействию активных форм кислорода и азота, в том числе и свободных радикалов, и, следовательно, предотвращают, или лечат заболевания, связанные с окислительным стрессом [3]. В настоящем обзоре мы рассмотрели некоторые аспекты окислительного стресса и антиоксидантной защиты в патогенезе флавивирусных инфекций и обобщили многочисленные данные о спектре противовирусной активности антиоксидантов — розмариновой кислоты и лютеолина — основных компонентов полифенольного комплекса, выделенного из морских трав семейства *Zosteraceae*. Особое внимание в данном обзоре уделено анализу проведенных нами исследований, в которых охарактеризованы особенности противовирусной активности этих соединений в отношении вируса КЭ и показана перспективность их применения в комплексной терапии КЭ.

Роль окислительного стресса в патогенезе флавивирусных инфекций

Окислительный стресс развивается тогда, когда равновесие между свободно-радикальными (окислительными) и антиоксидантными реакциями в организме смещается в сторону усиленного образования активных форм кислорода, а собственные антиоксиданты не могут его компенсировать. Активные формы кислорода (АФК) — супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), гидроксил-радикал ($HO^{\cdot}$) и оксид азота (NO), а также потенциальные эндогенные прооксиданты (такие, как пероксид водорода — H_2O_2 , гипохлорная кислота — HClO, пероксинитрит — ONO_2 и липогидропероксид — LOOH), обладают высокой реакционной способностью, которая заключается в повреждении белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран клеток [4].

Увеличение продукции АФК и изменения в окислительно-восстановительном гомеостазе играют важную роль при многих вирусных инфекциях и вносят вклад в их патогенез [5–7]. При

флавивирусных инфекциях роль окислительного стресса активно изучается как на организменном, так и на молекулярно-клеточном уровнях [8–11]. Было показано, что вирус гепатита С из семейства флавивирусов генерирует устойчивый окислительный стресс и манипулирует про- и антиоксидантным балансом, что приводит не только к повреждениям печени, но и к хронизации заболевания [8]. О возможной роли окислительного стресса в патогенезе DENV инфекции свидетельствуют повреждения, индуцированные окислительным стрессом, и изменения в окислительно-восстановительном статусе, которые были связаны с увеличением тяжести заболевания у DENV-инфицированных пациентов [10]. Интенсификация процессов свободно-радикального окисления и резкое угнетение антиоксидантной антирадикальной системы защиты отмечалось у больных клещевым энцефалитом [11]. Наибольшей выраженности системный оксидативный стресс достигал у пациентов с очаговыми (паралитическими) формами инфекции.

При нейротропных флавивирусных инфекциях (JEV, WNV, TBEV — инфекции) окислительный стресс является важным компонентом нейровоспаления [2, 12, 13]. При инфицировании флавивирусами различных нейрональных и нейроглиальных клеточных линий было показано, что увеличение продукции АФК приводит к неконтролируемой активации микроглии и гибели нейронов [9, 14, 15].

Кроме того, недавние исследования показали, что модулирование окислительным стрессом может привести к изменению репликации флавивирусов [16, 17]. Так, на модели *in vitro* обнаружено, что обработка антиоксидантом уменьшает продукцию флавивирусов (WNV и DENV), снижает соотношение их положительной/отрицательной цепей вирусных РНК, и приводит к накоплению некэпированных положительных вирусных РНК [18]. Эти результаты показывают, что РНК-вирусы могут использовать окислительный стресс, индуцированный во время инфекции, для регулирования своей геномной репликации.

Таким образом, окислительный стресс при флавивирусных инфекциях может вносить существенный вклад в патогенез вирусного заболевания, способствуя апоптозу клеток, в том числе и нервных, подавлению иммунного ответа, развитию воспалительной реакции, модуляции вирусной репликации.

Коррекция активности антиоксидантной системы при флавивирусных инфекциях

В противовес свободно-радикальным процессам в организме существует антиоксидантная сис-

тема, представляющая собой совокупность защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание гомеостаза в организме [19]. По химической природе антиоксиданты представляют собой широкий класс соединений: ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза), фенолы и полифенолы, флавоноиды (рутин, кверцетин), стероидные гормоны и многие другие соединения. Водорастворимые молекулы, такие как витамин С, являются мощными сквенжерами радикалов в водной фазе цитоплазмы, тогда как жирорастворимые антиоксиданты, такие как витамин Е и β -каротин, защищают от свободно-радикального окисления липидные мембраны. Селен, медь, цинк, марганец также являются важными элементами антиоксидантной системы, поскольку они выступают в качестве кофакторов антиоксидантных ферментов [19]. Таким образом, антиоксидантная система организма объединяет широкий класс полифункциональных соединений, способных снижать интенсивность свободно-радикальных реакций окисления.

При флавивирусных инфекциях было продемонстрировано снижение активности многих компонентов антиоксидантной системы. Значительное уменьшение активности антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, глутатион и глутатионпероксидаза было обнаружено в мозгу крыс, инфицированных JEV [20]. Низкие уровни общей антиоксидантной активности, глутатиона и глутатионпероксидазы отмечались у пациентов с лихорадкой Денге [21], а инфицирование НерG2 клеток вирусом Денге 2 серотипа приводило к снижению внутриклеточного глутатиона [22]. Изучение роли дефицита селена в вирусном патогенезе показало, что при инфицировании Vero клеток вирусом WN в условиях дефицита селена индукция апоптоза и окислительного стресса была значительно выше по сравнению с контрольными WNV-инфицированными клетками [23]. У пациентов с различными формами клещевого энцефалита отмечалось уменьшение содержания селена в сыворотке крови и снижение активности антиоксидантной системы; наибольшей выраженности эти изменения достигали у пациентов с очаговыми формами инфекции [24]. Таким образом, антиоксидантные защитные механизмы играют важную роль в контроле противовирусного ответа организма, действуя как регуляторы обратной связи в ответ на окислительный стресс, индуцированный флавивирусами.

В настоящее время во многих лабораториях мира проводится активное изучение антиоксидантов с различной химической структурой как потенциальных терапевтических препаратов при флавивирусных инфекциях. При JEV-инфекции исследовали соединения, которые обладали как

противовирусной, так и антиоксидантной активностью: миноциклин, артигенин, фенофибрат, куркумин [25]. Было установлено, что миноциклин ингибирует репликацию WNV и индуцированный вирусом апоптоз в различных нейрональных клетках [26]. Противовирусная активность биофлавоноидов — физетина, рутина, нарингенина [27], байкалеина [28] и некоторых флавоноид-производных соединений [29] была показана при DENV-инфекции. При гепатите С обсуждалась роль различных флавоноидов (силимарин, эпигаллокатехин-3-галат, ладенин, нарингенин, кверцетин, лютеолин и апигенин) и лигнанов (хонокиол, 3-гидроксикарулигнан С) как потенциальных анти-HCV препаратов [30]. Поскольку наиболее важным аспектом лечения вирусных заболеваний является подавление репликации вируса, то поиск препаратов с противовирусной и антиоксидантной активностью остается актуальным.

Противовирусная активность антиоксидантов — розмариновой кислоты (РК), дисульфата лютеолина (ДСЛ) и лютеолина (ЛТ) — основных компонентов полифенольного комплекса «Люромарин»

Среди природных антиоксидантов важное место занимают полифенольные соединения, основным источником которых являются наземные и морские растения [3, 31]. В настоящее время интерес учёных направлен на освоение и изучение морских гидробионтов в качестве источников получения новых биологически активных веществ. Среди природных источников вторичных метаболитов, которые обладают разнообразной противовирусной активностью, несомненный интерес представляет полифенольный комплекс, выделенный из морских трав семейства *Zosteraceae*, которые принадлежат к группе цветковых растений, приспособившихся к обитанию в солёной воде морей и океанов. Эта сложная смесь полифенольных соединений получила название «Люромарин» (ЛМ) и этот препарат содержит розмариновую кислоту (около 45%), дисульфат лютеолина (около 45%) и биофлавоноиды (10%), главным образом, флавоны лютеолин и апигенин (более 70% от всех биофлавоноидов) [32].

В литературе хорошо известны антиоксидантные и противовоспалительные свойства основных компонентов ЛМ, а именно: фенолпропаноида РК и флавонола ЛТ [33–36]. Установлено, что РК по своей антиоксидантной активности заметно превосходит известные антиоксиданты, и по уровню активности исследуемых соединений их можно выстроить в следующем порядке: РК > ди-

гидрокверцетин > ЛТ > тролокс > аскорбиновая кислота [37]. В настоящее время активно изучаются молекулярные механизмы нейропротективной активности РК и ЛТ. На различных экспериментальных моделях нейровоспаления, нейродегенерации и химически индуцированной нейротоксичности было показано, что эти соединения защищают нервные и глиальные клетки от окислительного стресса и апоптоза [38–40].

Противовирусная активность РК и ЛТ, экстрагированных из различных растений, или идентифицированных через фармакофорный поиск и затем синтезированных, была изучена в отношении ряда вирусов. Была продемонстрирована значительная вирулицидная активность РК и ЛТ в отношении вируса герпеса 1 типа [41, 42]. Выявлена противогриппозная активность этих соединений: у мышей, инфицированных штаммом H1N1 вируса гриппа, и получавших РК, наблюдалось снижение заболеваемости, смертности, и значительное увеличение продолжительности жизни [43]; на клетках MDCK, зараженных штаммом H3N2 вируса гриппа, ЛТ проявлял высокую активность в отношении нейраминидазы вируса [44]. Обработка РК клеток МТ-4, инфицированных вирусом иммунодефицита HIV-1, приводило к ингибированию активности интегразы HIV-1 и снижению вирусной репликации в клетках [45], а под действием ЛТ наблюдалось снижение активности HIV-1-инфекции в клеточных линиях TZM-bl и Jurkat, обусловленное торможением функциональной активности ТАТ-белка [46]. Было показано, что РК и ЛТ ингибируют вход энтеровируса EV71 в клетки, его репликацию и продукцию вирусных частиц [47, 48]. Противовирусная активность ЛТ обнаружена также по отношению к вирусу папилломы человека [49], ротавирусу [50], коронавирусу [51]. В отношении флавивирусов ЛТ продемонстрировал анти-HCV репликационную активность [52]; а введение РК мышам, инфицированным JEV, приводило к значительному снижению вирусной нагрузки и содержания провоспалительных цитокинов в плазме крови, а также к увеличению выживаемости животных [53].

Представленные данные свидетельствуют о целенаправленном воздействии РК и ЛТ на различные этапы жизненного цикла вирусов, такие как присоединение, проникновение, геномная репликация, сборка и выход вирионов.

Следует отметить, что в настоящее время другой перспективной противовирусной стратегией является целенаправленное воздействие на клеточные сигнальные пути организма, которые важны для репликации вируса. С помощью определения общих клеточных путей, необходимых для жизненного цикла различных вирусов, потенциально могут быть разработаны противовирусные препараты широкого спектра действия

для лечения многочисленных вирусных заболеваний. Как было показано выше, многие вирусные инфекции индуцируют продукцию окислителей и истощают запас антиоксидантов, которые активируют специфические сигнальные пути. Это дает нам основание предположить, что широкий спектр противовирусной активности антиоксидантов РК и ЛТ объясняется тем, что эти соединения целенаправленно воздействуют не только на некоторые этапы жизненного цикла вирусов, но и на клеточные сигнальные пути, которые могут эксплуатироваться различными вирусами.

Активность полифенольного комплекса и его компонентов при экспериментальном клещевом энцефалите

В настоящем обзоре мы обобщили наши данные по изучению *in vitro* и *in vivo* противовирусной эффективности ЛМ и его компонентов в отношении наиболее распространенного на территории Российской Федерации флавивируса — вируса КЭ.

Цитотоксичность этих соединений в концентрациях от 0,001 до 3000 мкг/мл была исследована при их воздействии на интактную культуру клеток СПЭВ. Установлено, что максимально переносимые концентрации, составляющие половину максимальной концентрации препарата, не оказывающей на клетки токсичного действия, для ЛМ, РК и ДСЛ были > 1500 мкг/мл, а для ЛТ > 100 мкг/мл.

Противовирусная активность ЛМ и его компонентов изучена *in vitro* по отношению к высоковирулентному штамму Dal вируса КЭ (Genbank № FJ402886), выделенному из мозга умершего пациента с очаговой формой заболевания. Показано, что защита культуры клеток СПЭВ от цитопатического действия вируса КЭ зависит от концентрации изучаемых соединений и схем их применения. При использовании ЛМ и его компонентов в максимально нетоксичных концентрациях установлено, что внесение этих соединений за 1 ч до инфицирования клеток не оказывало значимого эффекта на репродукцию вируса. Исследование прямого вирулицидного действия (предварительная инкубация исследуемых соединений с вирусом в течение 1 ч перед инфицированием клеток) показало другую картину: ЛТ и ДСЛ проявляли значимую ингибирующую активность (>80%), ЛМ — умеренную (>60%), а РК — низкую (~35%). Внесение ЛМ, ЛТ и ДСЛ на ранней стадии репликации вируса (через 1 ч после инфицирования клеток) приводило к умеренному ингибированию репродукции вируса (~ на 50–70%), а РК проявила невысокую активность ингибирования (~25%) [32, 54, 55].

Полученные нами результаты указывают на то, что основным механизмом действия *in vitro* люромарина и его компонентов в отношении вируса КЭ является прямая инактивация вирусных частиц и ингибирование ВКЭ на ранней стадии репликации. Можно предположить, что вирулицидное действие исследуемых соединений обусловлено их способностью блокировать рецепторные вирусные структуры и, таким образом, ингибировать адсорбцию и вход вируса в клетки. Кроме того, антивирусная активность этих соединений, вероятно, зависит от их способности оказывать влияние на ранние стадии событий после входа вируса в клетки. Дальнейшие исследования помогут выяснить детали механизмов действия этих соединений.

Протективное действие ЛМ и его компонентов было изучено при моделировании острой ВКЭ-инфекции у неинбредных мышей, обеспечивающей 100% гибель животных [55, 56]. Установлено, что пероральное применение исследуемых соединений через 1 ч после подкожного заражения мышей высоковирулентным штаммом Dal вируса КЭ защищало от гибели около 30–35% инфицированных животных, удлиняя срок их жизни в среднем на 2–3 дня, по сравнению с контрольной группой, не получавшей препаратов. Мы полагаем, что протективное действие *in vivo* исследуемых соединений, по-видимому, обусловлено их комплексной активностью (антиоксидантной, противовоспалительной, нейропротективной). Так, ингибирование продукции TNF α и IL-6, лежащее в основе противовоспалительного действия РК и ЛТ [35, 57], вероятно, снижает гиперпродукцию этих провоспалительных цитокинов, индуцированных вирусом КЭ. Способность ЛТ и РК при пероральном способе применения преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать противовоспалительное и нейропротективное действие в микроглии, ослаблять нейротоксичность [40] может защитить ЦНС от повреждения вирусом КЭ.

Комбинированное использование противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, как правило, приводит к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Нами было изучено противовирусное действие сочетанного применения исследуемого полифенольного препарата — ЛМ и известного лекарственного средства — рибавирина, который угнетает синтез нуклеиновых кислот вируса и применяется при терапии многих флавивирусных инфекций, в том числе и при КЭ [58]. Установлено, что применение *in vitro* рибавирина и ЛМ в минимально эффективных вирусингибирующих концентрациях, снижающих накопление вируса на 2lg

TCID₅₀/мл, обеспечивало в два раза более выраженное подавление репродукции вируса КЭ по сравнению с препаратами, применяемыми раздельно [54]. Сочетанное применение ЛМ с рибавирином при КЭ у мышей защищало от гибели около 40% животных, увеличивая среднюю продолжительность жизни мышей на 5 дней по сравнению с контрольной группой, не получавшей препараты [56]. Следует отметить, что совместное применение рибавирина с ЛМ более эффективно, чем монотерапия рибавирином, обеспечивающая лишь 10% выживаемости инфицированных животных. Кроме того, на модели КЭ у мышей было изучено сочетанное применение ЛМ и низкомолекулярного индуктора интерферона — циклоферона. Монотерапия циклофероном защищала от гибели 30% инфицированных животных, в то время как комбинированное применение циклоферона и ЛМ оказывало выраженное протективное действие аддитивного характера, защищая от гибели более 60% животных и увеличивая среднюю продолжительность их жизни на 7 дней по сравнению с контрольной группой [56].

Таким образом, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрирована антивирусная активность ЛМ и его компонентов в отношении высоковирулентного штамма вируса КЭ. Противовирусные свойства исследуемых соединений, обладающих широким спектром биологического действия, а также эффективность сочетанного применения с химиопрепаратами (рибавирином и циклофероном) позволяют рассматривать их как перспективные средства при комбинированной терапии КЭ.

Заключение

Благодаря развитию молекулярной вирусологии было установлено, что роль окислительного стресса в патогенезе вирусных инфекций более сложна, чем при других патологических состояниях и заболеваниях. Окислительный стресс, индуцируемый вирусами, в том числе и флавивирусами, включает не только вмешательство в ведущие метаболические процессы организма, но и регулирует репликацию вируса [12, 18]. Поэтому применение препаратов с противовирусной и антиоксидантной активностью является потенциально полезной стратегией при любой вирусной инфекции. В данном обзоре мы обсудили широкий спектр противовирусной активности, включая антифлавивирусную, известных природных фенольных соединений, а именно: РК, ЛТ и его сульфатированных производных отдельно и в составе препарата ЛМ. Мы предполагаем, что разнообразная противовирусная активность этих антиоксидантов объясняется тем, что данные соединения целенаправленно воздействуют

не только на некоторые этапы жизненного цикла вирусов, но и модулируют клеточные сигнальные пути, на которые могут осуществлять воздействие разные вирусы. Важно подчеркнуть, что эти природные соединения оказывают не только селективное действие на различные фазы развития вирусной инфекции, но и системный эффект на организм, что обусловлено их высоким антиоксидантным, противовоспалительным и нейро-

протективным потенциалом. Механизмы, лежащие в основе этих свойств, достаточно сложны и до конца не изучены, но отчасти объясняются редокс-регулирующими функциями этих соединений. Всестороннее изучение этих механизмов несомненно будет способствовать использованию РК, ЛТ и его сульфатированных аналогов как отдельно, так и в составе препарата ЛМ в комплексной терапии flavivirusных.

ЛИТЕРАТУРА

- Lindenbach B.D., Thiel H.J., Rice C.M. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe D.M., Howley P.M. (Eds.) Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; 1101–1152.
- Valyi-Nagy T., Dermody T.S. Role of oxidative damage in the pathogenesis of viral infections of the nervous system. *Histol Histopathol* 2005; 20: 957–967.
- Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18: 3871–3888.
- Giustarini D., Dalle-Donne I., Tsikas D., Rossi R. Oxidative stress and human diseases: origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46: 5–6: 241–281.
- Ibeh B.O., Emeka-Nwabunnia I.K. Increased oxidative stress condition found in different stages of HIV disease in patients undergoing antiretroviral therapy in Umuahia (Nigeria). *Immunopharmacol. Immunotoxicol* 2012; 34: 1060–1066.
- Lee Y.H., Lai C.L., Hsieh S.H., Shieh C.C., Huang L.M. et al. Influenza A virus induction of oxidative stress and MMP-9 is associated with severe lung pathology in a mouse model. *Virus Res* 2013; 178: 411–422.
- Garofalo R.P., Kolli D., Casola A. Respiratory syncytial virus infection: mechanisms of redox control and novel therapeutic opportunities. *Antiox Redox Signal* 2013; 18: 186–217.
- Paracha U.Z., Fatima K., Alqahtani M., Chaudhary A., Abuzenadah A. et al. Oxidative stress and hepatitis C virus. *Virus J* 2013; 10: 251–260.
- Srivastava R., Kalita J., Khan M.Y., Misra U.K. Free radical generation by neurons in rat model of Japanese encephalitis. *Neurochem Res* 2009; 34: 2141–2146.
- Castro R., Pinzón H.S., Alvis-Guzman N. A systematic review of observational studies on oxidative/nitrosative stress involvement in dengue pathogenesis. *Colomb Med* 2015; 46: 3: 135–143.
- Захарычева Т.А., Ковальский Ю.Г., Лебедько О.А., Мжельская Т.В. Оксидативный стресс у больных клещевым энцефалитом на Дальнем Востоке Российской Федерации. *Дальневост журн инфекц патол* 2012; 20: 41–45. / Zaharycheva T.A., Koval'skij Ju.G., Lebed'ko O.A., Mzhel'skaja T.V. Oksidativnyj stress u bol'nyh kleshhevym jencefalitom na Dal'nem Vostoke Rossijskoj Federacii. *Dal'nevost zhurn infekc patol* 2012; 20: 41–45. [in Russian]
- Reshi M.L., Su Y.-C., Hong J.-R. RNA viruses: ROS-mediated cell death. *Int J Cell Biol* 2014; 1D 467452: 16.
- Dasuri K., Zhang L., Keller J.N. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. *Free Radic Biol Med* 2012; 62: 170–185.
- Shrestha B., Gottlieb B., Diamond M.S. Infection and injury of neurons by West Nile encephalitis virus. *J Virol* 2003; 77: 13203–13213.
- Palus M., Bi'ly 'T., Elsterova 'J., Langhansova 'H., Sala 'J. et al. Infection and injury of human astrocytes by tick-borne encephalitis virus. *J Gen Virol* 2014; 95: 2411–2426.
- Chen T.-H., Tang P., Yang C.-F., Kao L.-H., Lo Y.-P., Chuang C.-K. et al. Antioxidant defense is one of the mechanisms by which mosquito cells survive dengue 2 viral infection. *Virology* 2011; 410: 410–417.
- Pan X., Zhou G., Wu J., Bian G., Lu P., Raikhel A.S. et al. Wolbachia induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the mosquito *Aedes aegypti*. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 2012; 109: 23–31.
- Gullberg R.C., Steel J.J., Moon S.L., Soltani E., Geiss B.J. Oxidative stress influences positive strand RNA virus genome synthesis and capping. *Virology* 2015; 475: 219–229.
- Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin. Interv. Aging* 2007; 2: 219–236.
- Kumar S., Misra U.K., Kalita J., Khanna V.K., Khan M.Y. Imbalance in oxidant/antioxidant system in different brain regions of rat after the infection of Japanese encephalitis virus. *Neurochem Int* 2009; 55: 648–654.
- Chandrasena L.G., Peiris H., Kamani J., Wanigasuriya P., Jayaratne S.D., Wijayasiri W.A.A. et al. Antioxidants in patients with Dengue viral infection. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health* 2014; 45: 5: 1015–1022.
- Tian Y., Jiang W., Gao N., Zhang J., Chen W., Fan D. et al. Inhibitory effects of glutathione on dengue virus production. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 397: 420–424.
- Verma S., Molina Y., Lo Y.Y., Cropp B., Nakano C., Yanagihara R. et al. In vitro effects of selenium deficiency on West Nile virus replication and cytopathogenicity. *Virol J* 2008; 5: 66–79.
- Ковальский Ю.Г., Лебедько О.А., Захарычева Т.А., Сенькевич О.А., Мжельская Т.В., Сануцкова С.П. и др. Содержание селена и состояние антиоксидантной системы у больных клещевым энцефалитом на Дальнем Востоке Российской Федерации. *Дальневост журн инфекц патол* 2013; 22: 18–22. [in Russian]
- Zhang Y., Wang Z., Chen H., Chen Z., Tian Y. Antioxidants: potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection. *Int J Infect Dis* 2014; 24: 30–36.
- Michaelis M., Kleinschmidt M.C., Doerr H.W., Jr J.C. Minocycline inhibits West Nile virus replication and apoptosis in human neuronal cells. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 981–986.
- Zandi K., Teoh B.-T., Sam S.-S., Wong P.-F., Mustafa M.R., AbuBakar S. In vitro antiviral activity of fisetin, rutin and naringenin against dengue virus type-2. *J Med. Plants Res* 2011; 5: 5534–5539.
- Zandi K., Teoh B.-T., Sam S.-S., Wong P.-F., Mustafa M.R., AbuBakar S. Novel antiviral activity of baicalin against dengue virus. *BMC Complementary and Alternative Med* 2012; 12: 214–223.
- Muhamad M., Kee L.Y., Rahman N.A., Yusof R. Antiviral actions of flavanoid-derived compounds on dengue virus type-2. *Int J Biol Sci* 2010; 6: 294–302.
- Calland N., Dubuisson J., Rouillé Y., Séron K. Hepatitis C virus and natural compounds: a new antiviral approach? *Viruses* 2012; 4: 2197–2217.
- Balakrishnan D., Kandasamy D., Nithyanand P. A review on antioxidant activity of marine organisms. *Int. J. Chem. Tech. Res.* 2014; 6: 7: 3431–3436.
- Попов А.М., Артюков А.А., Кривошапко О.Н., Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Козловская Э.П. Средство, обладающее антиоксидантным, кардиопротекторным, противодиабетическим, противовоспалительным, гепатопротекторным, противоопухолевым и противовирусным действием. Патент РФ С1 2432959; 2011.
- Lopez-Lazaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 1: 31–59.
- Funakoshi-Tago M., Nakamura K., Tago K., Mashino T., Kasahara T. Anti-inflammatory activity of structurally related flavonoids, apigenin, luteolin and fisetin. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 1: 9: 1150–1159.
- Francisco V., Figueirinha A., Costa G., Liberal J., Lopes M.C., Garcia-Rodriguez C. et al. Chemical characterization and anti-inflammatory activity of luteolin glycosides isolated from lemongrass. *J Functional Foods* 2014; 10: 436–443.
- Zhang Y., Chen X., Yang L., Zu Y., Lu Q. Effects of rosmarinic acid on liver and kidney antioxidant enzymes, lipid peroxidation and tissue ultrastructure in aging mice. *Food Funct* 2015; 6: 3: 927–931.
- Попов А.М., Кривошапко О.Н., Осипов А.Н., Корепанова Е.А. Антиоксидантная и мембранотропная активность розмариновой кислоты. *Вопр питания* 2014; 3: 25–31. / Popov A.M., Krivoshapko O.N., Osipov A.N., Korepanova E.A. Antioksidantnaja i membranotropnaja aktivnost' rozmarinovojs kisloty. *Vopr pitanija* 2014; 3: 25–31. [in Russian]
- Zhang Y.C., Gan F.F., Shelar S.B., Ng K.Y., Chew E.H. Antioxidant and Nrf2 inducing activities of luteolin, a flavonoid constituent in *Ixeris sonchifolia* Hance, provide neuroprotective effects against ischemia-induced cellular injury. *Food Chem Toxicology* 2013; 59: 272–280.
- Braidy N., Matin A., Rossi F., Chinain M., Laurent D., Guillemin G.J. Neuroprotective effects of rosmarinic acid on ciguatera toxin in primary human neurons. *Neurotox Res* 2014; 25: 2: 226–234.
- Kelsey N.A., Wilkins H.M., Linseman D.A. Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents. *Molecules* 2010; 15: 7792–7814.
- Astani A., Reichling J., Schnitzler P. Melissa officinalis extract inhibits attachment of Herpes simplex virus in vitro. *Chemotherapy* 2012; 58: 1: 70–77.

42. Xu Z.S., Chou G.X., Wang Z.T. A new luteolin triglycoside from *Ficus ischnopoda* leaves. *Nat Prod Res* 2014; 28: 14: 1052–1057.
43. Cao H.J., Tan R.R., He R.R., Tang L.P., Wang X.L., Yao N. et al. *Sarcandra glabra* extract reduces the susceptibility and severity of influenza in restraint-stressed mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012; ID 236539, 12.
44. Liu A.L., Liu B., Qin H.L., Lee S.M., Wang Y.T., Du G.H. Anti-influenza virus activities of flavonoids from the medicinal plant *Elsholtzia rugulosa*. *Planta Med* 2008; 74: 8: 847–851.
45. Dubois M., Bailly F., Mbemba G., Mouscadet J.F., Debyser Z., Witvrouw M. et al. Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: discovery of nitro- and dinitro-rosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents. *J Med Chem* 2008; 51: 2575–2579.
46. Mehla R., Bivalkar-Mehla S., Chauhan A. A flavonoid, luteolin, cripples HIV-1 by abrogation of tat function. *PLoS One* 2011; 6: 11: e27915.
47. Chung Y.C., Hsieh F.C., Lin Y.J., Wu T.Y., Lin C.W., Lin C.T. et al. Magnesium lithospermate B and rosmarinic acid, two compounds present in *Salvia miltiorrhiza*, have potent antiviral activity against enterovirus 71 infections. *Eur J Pharmacol* 2015; 755: 127–133.
48. Lv X., Qiu M., Chen D., Zheng N., Jin Y., Wu Z. Apigenin inhibits enterovirus 71 replication through suppressing viral IRES activity and modulating cellular JNK pathway. *Antiviral Res* 2014; 109: 30–41.
49. Cherry J.J., Rietz A., Malinkevich A., Liu Y., Xie M., Bartolowits M. et al. Structure based identification and characterization of flavonoids that disrupt human papillomavirus-16 E6 function. *PLoS One* 2013; 8: 12: e84506.
50. Knipping K., Garssen J., van't Land B. An evaluation of the inhibitory effects against rotavirus infection of edible plant extracts. *Viro J* 2012; 9: 137–145.
51. Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X., Chen J., Wang G. et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol* 2004; 78: 20: 11334–11339.
52. Liu M.M., Zhou L., He P.L., Zhang Y.N., Zhou J.Y., Shen Q. et al. Discovery of flavonoid derivatives as anti-HCV agents via pharmacophore search combining molecular docking strategy. *Eur J Med Chem* 2012; 52: 33–43.
53. Swarup V., Ghosh J., Ghosh S., Saxena A., Basu A. Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 9: 3367–3370.
54. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Попов А.М., Артюков А.А., Козловская Э.П. Изучение активности препарата Люромарин *in vitro* в отношении вируса клещевого энцефалита. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55: 7–8: 17–19. / Krylova N.V., Leonova G.N., Majstrovskaja O.S., Popov A.M., Artyukov A.A., Kozlovskaja Je.P. Izuchenie aktivnosti preparata Ljuromarin *in vitro* v otnoshenii virusa kleshhevogo jencefalita. Antibiotiki i himioterapija. 2010; 55: 7–8: 17–19. [in Russian]
55. Крылова Н.В., Попов А.М., Леонова Г.Н., Артюков А.А., Майстровская О.С. Сравнительное изучение противовирусной активности лутеолина и 7, 3'-дисульфата лутеолина. Антибиотики и химиотер 2011; 56: 11–12: 7–10. / Krylova N.V., Popov A.M., Leonova G.N., Artyukov A.A., Majstrovskaja O.S. Sravnitel'noe izuchenie protivovirusnoj aktivnosti ljuteolina i 7, 3'-disul'fata ljuteolina. Antibiotiki i himioter 2011; 56: 11–12: 7–10. [in Russian]
56. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М., Артюков А.А., Козловская Э.П. Изучение эффективности препарата Люромарин при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей. Антибиотики и химиотер 2011; 56: 7–8: 13–15. / Krylova N.V., Leonova G.N., Popov A.M., Artyukov A.A., Kozlovskaja Je.P. Izuchenie jeffektivnosti preparata Ljuromarin pri jeksperimental'nom kleshhevom jencefalite u myshej. Antibiotiki i himioter 2011; 56: 7–8: 13–15. [in Russian]
57. Lee J., Jung E., Kim Y., Lee J., Park J., Hong S. et al. Rosmarinic acid as a downstream inhibitor of IKK-beta in TNF-alpha-induced upregulation of CCL11 and CCR3. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 366–375.
58. Parker W.B. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res* 2005; 107: 165–171.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Крылова Наталья Владимировна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории флавивирусных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток

Попов Александр Михайлович — д.б.н., профессор, руководитель группы изучения биологически активных добавок «Тихоокеанского института биоорганической химии им.

Г. Б. Елякова» Дальневосточного отделения Российской Академии наук; профессор кафедры биохимии, микробиологии и биотехнологии Школы Естественных наук Дальневосточного Федерального Университета, Владивосток

Леонова Галина Николаевна — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории флавивирусных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова», Владивосток