

го токсина [5]. Таким образом, прослеживается определенная связь между интенсивностью формирования биопленок и вирулентностью исследованных штаммов. Повышенная способность к образованию биопленок селекционированным штаммом может быть связана с изменением экспрессии факторов, обеспечивающих прикрепление микробных клеток к субстрату и межклеточные взаимодействия. Полученные результаты открывают новые возможности в исследовании механизмов формирования биопленок *B. pertussis*, вирулентности штаммов с различными генотипическими характеристиками и факторов, влияющих на эти процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ, август 2015 г., № 35:433-460. <http://www.who.int/wer>.
2. Марданова А.М., Кабанов Д.А, Рудакова Н.Л., Шарипова М.Р. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие. Казань: К(П)ФУ, 2016.
3. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. Журн. микробиол. 2011, 3: 99-109.
4. Способ глубинного культивирования коклюшных бактерий. Авторское свидетельство № 762431 от 16.05.1980 г.
5. Штамм бактерий *Bordetella pertussis* — продуцент коклюшного токсина. Авторское свидетельство №1761795 от 15.05.1992 г.
6. Cattelan N., Dubey P., Arnal L. et al. *Bordetella* biofilms: a lifestyle leading to persistent infections. *Pathog. Dis.* 2016 Feb;74(1):ftv108. doi: 10.1093/femspd/ftv108. Epub 2015 Nov 19.
7. Cattelan N., Jennings-Gee J., Dubey P. et al. Hyperbiofilm Formation by *Bordetella pertussis* Strains Correlates with Enhanced Virulence Traits. *Infect. Immun.* 2017 Nov 17;85(12). pii: e00373-17. doi: 10.1128/IAI.00373-17. Print 2017 Dec.
8. Dorji D., Mooi F., Yantorno O. et al. *Bordetella Pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. *Med. Microbiol. Immunol.* 2018 Feb; 207(1):3-26. doi: 10.1007/s00430-017-0524-z. Epub 2017 Nov 21.
9. King A.J., van Gorkom T., van der Heide H.G. et al. Changes in the genomic content of circulating *Bordetella pertussis* strains isolated from the Netherlands, Sweden, Japan and Australia: adaptive evolution or drift? *BMC Genomics.* 2010 Jan 26;11:64.
10. O'Toole G.A. Microtiter Dish Biofilm Formation Assay. *J. Vis. Exp.* 2011; 47: 2437.
11. Wagner B., Melzer H., Freymüller G. et al. Genetic Variation of *Bordetella pertussis* in Austria. *PLoS One.* 2015 Jul 16;10(7):e0132623.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Н.В.Крылова¹, С.А.Федореев², В.Ф.Лавров³, Н.П.Мищенко², Е.А.Васильева², О.А.Свитич³, Л.К.Эбралидзе³, О.В.Иунихина¹, Г.Н.Леонова¹

ПРОТИВОВИРУСНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭХИНОХРОМА А И КОМПОЗИЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова, ²Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б.Елякова, Владивосток; ³НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

Цель. Изучение антиоксидантной и противовирусной активности эхинохрома А и композиции антиоксидантов на его основе в отношении вирусов клещевого энцефалита (ВКЭ) и простого герпеса 1 типа (ВПГ-1). *Материалы и методы.* ВКЭ (штамм Dal'negorsk, дальневосточного субтипа) выращивали на культуре клеток СПЭВ, ВПГ-1 (штамм VR3) — на культуре клеток Vero. Антиоксидантную активность соединений определяли с использованием модели перекисного окисления линетола. Цитотоксическую и противовирусную активность соединений оценивали по жизнеспособности клеток СПЭВ и Vero и подавлению цитопатогенного действия ВКЭ и ВПГ-1. *Результаты.* Композиция антиоксидантов (смесь эхинохрома А, аскорбиновой кислоты и α -токоферола — 5:5:1) обладала более выраженным антиоксидантным и противовирусным действием, чем эхинохром А. Механизмы противовирусной активности эхинохрома А и композиции антиоксидантов, вероятно, обусловлены его способностью непосредственно инактивировать вирусы и подавлять процесс заражения вирусами культур клеток. *Заключение.* Полученные результаты

свидетельствуют о перспективности использования эхинохрома А и композиции антиоксидантов в качестве противовирусных препаратов.

Журн. микробиол., 2019, № 1, С. 53—58

Ключевые слова: эхинохром А, композиция антиоксидантов, противовирусная активность

N.V.Krylova¹, S.A.Fedoreev², V.F.Lavrov³, N.P.Mischenko², E.A.Vasileva², O.A.Svitich³, L.K.Ebraldze³, O.V.Eunihina¹, G.N.Leonova¹

ANTIVIRAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE COMPOSITION OF COMPOUNDS BASED ON ECHINOCHROME A

¹Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, ²Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok; ³Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The aim of this study was to examine *in vitro* the antioxidant and antiviral activity of echinochrome A and echinochrome-based antioxidant composition against tick-borne encephalitis virus (TBEV) and herpes simplex virus type 1 (HSV-1). *Materials and methods.* TBEV (Dal'negorsk strain, Far Eastern subtype) grown in PK cells, and HSV-1 (VR3 strain) in Vero cells. The antioxidant activity of the compounds was determined using the linetol peroxide oxidation model. The cytotoxicity and antiviral activity of the compounds were assessed by cell viability (PK- and Vero cells) and by cytopathic effect inhibition of viruses (TBEV and HSV-1) using the MTT test. *Results.* The antioxidant composition, which is a mixture of echinochrome A, ascorbic acid and α -tocopherol (5: 5: 1), showed a higher antioxidant and antiviral efficacy than echinochrome A. The antiviral mechanisms on of echinochrome A and antioxidant composition are caused by direct inactivation of TBEV and HSV-1 viruses and inhibition of virus penetration into cells. *Conclusion.* The results obtained allow considering the echinochrome A and the composition of antioxidants on its basis as the promising agents of a broad-spectrum antiviral activity.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 1, P. 53—58

Key words: echinochrome A, composition of antioxidants, antiviral activity

ВВЕДЕНИЕ

Окислительный стресс, индуцированный нейротропными вирусами, играет важную роль в патогенезе вирусных инфекций. Ткани ЦНС отличаются высоким содержанием липидов, в связи с чем, они особенно чувствительны к перекисному окислению [17]. Активация процессов свободно-радикального окисления и резкое угнетение антиоксидантной и антирадикальной систем защиты организма наблюдается у больных клещевым энцефалитом [4] и при манифестации герпетической инфекции [15, 16]. Известно, что антиоксиданты препятствуют разрушительному влиянию активных форм кислорода, в том числе, негативному воздействию свободных радикалов, следовательно, предотвращают развитие заболеваний, связанных с окислительным стрессом и, вероятно, могут оказывать терапевтический эффект [5, 11]. Поскольку наиболее важным аспектом в лечении вирусных инфекций является подавление репликации вируса, то поиск среди природных антиоксидантов химических соединений, обладающих противовирусными свойствами, весьма актуален, а применение препаратов с противовирусной и антиоксидантной активностью является приоритетной задачей в борьбе с вирусной патологией. Одним из перспективных природных антиоксидантов, который, вероятно, может обладать и противовирусными свойствами, является эхинохром А (хиноидный пигмент морских ежей), хорошо зарекомендовавший себя в комплексной терапии сетчатки и роговицы глаз, а также в кардиологической практике [2, 3].

Целью настоящего исследования было изучение антиоксидантной и противовирусной активности эхинохрома А, а также композиции антиоксидантов на модели вирусной инфекции, вызываемой вирусами клещевого энцефалита и простого герпеса 1 типа *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы два вируса: клещевого энцефалита (ВКЭ) и простого герпеса 1 типа (ВПГ-1). ВКЭ (штамм Dal'negorsk, дальневосточного субтипа) выделен в 1973 году из мозга умершего больного с очаговой формой заболевания (номер полногеномной последовательности в GenBank — FJ402886) [13]. Титр ВКЭ составил $10^{8,8}$ TCID₅₀/мл. Противовирусную активность препаратов в отношении ВКЭ исследовали на перевиваемой культуре клеток почек эмбриона свиньи (СПЭВ), выращенных в среде 199 с добавлением 10% сыворотки эмбрионов коров и 100 ЕД/мл гентамицина при 37°C в атмосфере 5% CO₂. ВПГ-1 (штамм VR3) получен из Национальной коллекции вирусов США (Rockville, Maryland, USA). Титр ВПГ-1 составил $10^{8,25}$ TCID₅₀/мл. Противовирусную активность препаратов в отношении ВПГ-1 изучали, используя перевиваемую культуру клеток Vero, выращенных в полной культуральной среде DMEM с добавлением 5-10% сыворотки эмбрионов коров, 0,008% раствора гентамицина сульфата и глутамин при 37°C, в атмосфере 5% CO₂. Концентрация клеток во всех экспериментах составляла 10⁴ кл/мл.

Исследовали эхинохром А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон), композицию антиоксидантов — эхинохром А (Эх), аскорбиновая кислота и α-токоферол в массовом соотношении 5:5:1, установленным в процессе проведения исследований. Плацебо — композиция, содержащая аскорбиновую кислоту и α-токоферол в массовом соотношении 5:1. Тестируемые препараты растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO, Sigma, USA) и хранили при -20°C. Рабочие растворы готовили из стоковых растворов (10 мг/мл), разводя соответствующей культуральной средой. Конечная концентрация DMSO в рабочих растворах составляла 0,5%.

Антиоксидантная активность определялась на модели перекисного окисления линетола, содержащего сложную смесь этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот (олеиновой, линолевой и линоленовой) льняного масла при 37° С [1]. Стоковые растворы эхинохрома, аскорбиновой кислоты и α-токоферола готовили в концентрации 10 мг/мл этилового спирта. Бинарные и тройные композиции антиоксидантов получали, смешивая объемы стоковых растворов в указанных соотношениях, добавляли линетол и помещали в термостат при 37°C. Концентрация антиоксидантов в линетоле составляла 0,05 мг/мл или 0,005%, 2 раза в сутки массу предварительно охлажденных до 18-20°C реакционных смесей измеряли. По мере увеличения массы на 10 мг реакцию останавливали. Период ингибирования окисления линетола (Δτ) определяли с учетом разности времени, за которое масса линетола увеличивалась на 10 мг по формуле: Δτ = τ - τ₀, где τ — время начала окисления линетола в присутствии антиоксиданта (ч); τ₀ — время начала окисления линетола без антиоксиданта (ч).

Цитотоксическую активность оценивали с учетом жизнеспособности клеток в МТТ-тесте [12]. На 24-часовой монослой клеток, выращенных в 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах (СПЭВ для ВКЭ и Vero для ВПГ-1, 2×10⁴ кл./лунку), наносили тестируемые вещества и культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 6 суток. Затем в культуру на 60 минут добавляли 5 мг/мл МТТ (метилтиазолилтетразолия бромид, Sigma, USA) и после этого изопропиловый спирт. Оптическую плотность (ОП) измеряли на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Жизнеспособность клеток рассчитывали по формуле: (ОП₀)/(ОП_к)×100%, где ОП₀ — оптическая плотность клеточной суспензии, обработанной тестируемыми препаратами, ОП_к — оптическая плотность необработанной клеточной суспензии; 50% цитотоксическую концентрацию препаратов (CC₅₀) устанавливали с учетом концентрации вещества, снижающего количество жизнеспособных клеток на 50% по сравнению с контролем, используя метод регрессионного анализа.

Противовирусная активность оценивалась визуально по степени подавления цитопатогенного действия (ЦПД) вирусов в культуре клеток с помощью инвертированного микроскопа (Биолам П-1, ЛОМО, РФ), а также в МТТ-тесте [10,14]. Концентрации препаратов составляли от 0 до 400 мкг/мл, инфицирующая доза ВКЭ и ВПГ-1 — 10² TCID₅₀/мл. Вирусы и препараты наносили на монослой клеток СПЭВ

или Vero одновременно и инкубировали в течение 6 суток при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Оценка противовирусной активности осуществлялась с учетом степени подавления (IR) цитопатогенного действия вирусов тем или иным препаратом, в частности, по 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) и селективному индексу (SI). IR рассчитывали по формуле: $IR = (\text{ОП опыт} - \text{ОП вир. контроль}) / (\text{ОП кл. контроль} - \text{ОП вир. контроль}) \times 100\%$. IC₅₀ устанавливали с помощью регрессионного анализа, SI рассчитывали, как отношение CC₅₀ к IC₅₀. Во всех схемах тестирования противовирусного действия исследуемых соединений их концентрация составляла 20 мкг/мл. При этом инфицирующая доза ВКЭ и ВПГ-1 была равна 10² TCID₅₀/мл. Противовирусную активность соединений определяли с учетом степени подавления (IR) ими цитопатогенного действия вирусов в МТТ-тесте.

Схемы определения противовирусной активности препаратов: (1) определение вирулицидной активности — вирусосодержащую жидкость смешивали с препаратом в соотношении 1:1, инкубировали в течение 60 минут при 37°C. Затем смесь наносили на монослой клеток и инкубировали в течение 6 суток при 37°C в атмосфере 5% CO₂. (2) определение профилактической активности: монослой клеток обрабатывали одним из исследуемых препаратов в течение 60 минут при 37°C. Затем клетки инфицировали одним из вирусов (ВКЭ или ВПГ-1) и инкубировали в течение 6 суток при 37°C в атмосфере 5% CO₂. (3) определение вирусингибирующей активности: монослой клеток инфицировали вирусом в течение 60 минут при t 37° С. Затем к клеткам добавляли исследуемый препарат и в течение 6 суток инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Представленные схемы определения противовирусной активности были детально оработаны в ранее описанных экспериментах [6 — 8].

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет программ Statistica 10.0. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение. Сравнение различий между показателями контрольной и опытной групп осуществляли с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия считались достоверными при p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение антиоксидантной активности препаратов на модели перекисного окисления линетола позволило провести сравнительный анализ антиоксидантных свойств эхинохрома А, α-токоферола и аскорбиновой кислоты, а также найти оптимальное соотношение в композиции этих компонентов при реализации антиоксидантных и прооксидантных свойств. Установлено, что из всех антиоксидантов наиболее активным оказался α-токоферол (Δt 125 ч), эхинохром А был менее активен (Δt 100 ч), а аскорбиновая кислота в этих условиях (без α-токоферола) не обладает антиоксидантной активностью, что подтвердилось результатами опытов (Δt для смеси Аск+Ток в соотношении 2:1 составляло 195 ч). Наиболее выраженный антиоксидантный эффект в отношении линетола продемонстрировала смесь (Эх+Аск+Ток) в соотношении 5:5:1. При этом был показан выраженный синергизм действия компонентов композиции (Δt 223 ч) и их высокая стабильность в течение 12 месяцев.

С помощью МТТ-анализа были рассчитаны 50% цитотоксические концентрации (CC₅₀) исследуемых соединений в культурах клеток СПЭВ и Vero и селективные индексы (SI), характеризующие их противовирусную активность (табл.). При этом установлено, что плацебо обладает незначительной цитотоксической активностью, по сравнению с эхинохром А и композицией антиоксидантов (p≤0,05). Одновременная обработка клеток СПЭВ исследуемыми соединениями в концентрациях от 0 до 400 мкг/мл и ВКЭ (10²TCID₅₀/мл) демонстрировала умеренную противовирусную активность эхинохрома А и композиции антиоксидантов. Вместе с тем, композиция обладает способностью подавлять ЦПД ВКЭ при существенно более низких IC₅₀-концентрациях и более высоких показателях SI, чем один эхинохром А (p≤0,05). Заражение клеток Vero ВПГ-1 с одновременной обработкой тестируемыми препаратами показало, что селективный индекс композиции (эффективность действия) был достоверно выше соответствующего показателя для эхинохрома А и плацебо (p≤0,05) (табл.).

Противовирусная активность препаратов в отношении вирусов клещевого энцефалита и простого герпеса 1 типа

Препарат	ВКЭ			ВПГ-1		
	CC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	SI	CC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	SI
Композиция антиоксидантов	57,9±2,3*	12,6±1,5**	4,8±0,5**	66,7±3,2*	11,2±1,2**	6,0±0,6**
Эхинохром А	54,4±1,8*	21,8±2,6*	2,5±0,2*	60,5±3,1*	18,8±2,1*	3,2±0,3*
Плацебо	521,7±5,3	1304±145	0,4±0,1	530,9±9,4	885±97	0,6±0,1

Примечание. * Статистически значимые различия между показателями плацебо и остальными препаратами ($p \leq 0,05$), ** между показателями композиции антиоксидантов и эхинохромом А ($p \leq 0,05$).

Особенности влияния препаратов на разные стадии жизненного цикла ВКЭ и ВПГ-1, в том числе: а) стадию адсорбции вируса на клетках (профилактическое действие); б) стадию репликации вируса (вирусингибирующее действие); в) непосредственное влияние на вирус (вирулицидное действие) были определены с помощью МТТ-анализа. Установлено, что наиболее выраженный вирулицидный эффект наблюдался после непосредственной обработки вируса соответствующим соединением перед заражением культуры клеток. При этом степень подавления (IR) эхинохромом А и композицией антиоксидантов цитопатогенного действия ВКЭ составляла, соответственно, $75 \pm 4\%$ и $89 \pm 5\%$, а IR ВПГ-1 ~ 100% (IR плацебо ~ 30%). Обработка клеток СПЭВ и Vero исследуемыми препаратами перед их заражением вирусами (профилактическое действие) оказалась мало эффективной. После обработки клеток композицией антиоксидантов ($35 \pm 3\%$) и плацебо ($24 \pm 3\%$) вирусингибирующая активность препаратов имела значимые различия ($p < 0,05$) лишь в опытах с ВПГ-1. Вирусингибирующую активность на ранней стадии репликации вируса (через 60 минут после заражения) показали как эхинохром А, так и композиция антиоксидантов. Она составила $21 \pm 2\%$ и $36 \pm 3\%$ при ВКЭ-инфекции и, соответственно, $28 \pm 3\%$ и $43 \pm 4\%$ при герпетической инфекции (у плацебо ~ 10%, $p < 0,05$). Следует отметить, что степень подавления репликации вирусов композицией антиоксидантов была, как правило, выше таковой, опосредованной лишь одним эхинохромом А ($p < 0,05$).

Ранее была выявлена способность эхинохрома А преодолевать гематоэнцефалический барьер [6], что стало предпосылкой для изучения противовирусных свойств данного соединения. Обозначились перспективы усиления антиоксидантного и противовирусного действия эхинохрома А в сочетании с другими природными антиоксидантами. Выяснилось, что композиция антиоксидантов (эхинохром А, аскорбиновая кислота и α -токоферол) демонстрирует более высокую ($p < 0,05$) антиоксидантную активность, чем каждый из компонентов в отдельности. Так, IC₅₀ композиции были в 1,5 раза ниже, а SI, соответственно, выше, чем у одного эхинохрома А. Анализ влияния эхинохрома А и композиции антиоксидантов на жизненные циклы ВКЭ и ВПГ-1 показал, что основным механизмом противовирусного (вирулицидного) действия этих соединений является непосредственная инактивация вирусных частиц. Нельзя также исключить, что высокая вирулицидная активность исследуемых соединений обусловлена их способностью препятствовать взаимодействию прикрепительных вирусных белков и «вируспецифических» рецепторами клеток. Не исключено, что эти соединения могут подавлять ранние этапы репликации вируса, а также, что их активность связана с модуляцией внутриклеточных сигнальных путей. В научной литературе указано на способность природных антиоксидантов проявлять противовирусную активность. Так, Yu.Zhang et al. продемонстрировали результаты исследований по влиянию антиоксидантов на вирус японского энцефалита [19]. Действие антиоксидантов через клеточные сигнальные пути при гриппозной инфекции представлены в исследовании Yinghua Li et al. [18]. Тем не менее, несмотря на очевидную перспективность, подобных работ относительно мало, в связи с чем, полученные нами материалы свидетельствуют о целесообразности дальнейшего углубленного исследования этих соединений в качестве противовирусных препаратов широкого спектра действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект RFMEF161317X0076).

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова М.В., Федореев С.А., Василевская Н.А., Денисенко В.А., Герасименко А.В. Антиоксидантная активность полифенолов из дальневосточного растения тиса остроколючного. Хим. фарм. журн. 2007, 41(2):29-34.
2. Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П., Кольцова Е.А., Федореев С.А., Глебо Л.И., Красовская Н.П., Артюков А.А. Патент: 2134107 С1, Российская Федерация. Препарат гистохром для лечения воспалительных заболеваний сетчатки и роговицы глаз. Опубл.10.08.1999, Бюл. № 22.
3. Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П., Кольцова Е.А., Федореев С.А., Глебо Л.И., Красовская Н.П., Артюков А.А. Патент: 2137472 С1, Российская Федерация. Лекарственный препарат гистохром для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца. Опубл. 23.04.1999, Бюл. № 26.
4. Захарычева Т.А., Ковальский Ю.Г., Лебедево О.А., Мжельская Т.В. Оксидативный стресс у больных клещевым энцефалитом на Дальнем Востоке Российской Федерации. Дальневост. журн. инфекц. патол. 2012, 20:41-45.
5. Крылова Н.В., Попов А.М., Леонова Г.Н. Антиоксиданты как потенциальные противовирусные препараты при флавивирусных инфекциях. Антибиотики и химиотер. 2016, 61:5-6.
6. Свитич О.А., Ковальчук Л.В., Банковская Л.В., Лавров В.Ф., Гервасиева В.Б., Парфенова Т.М., Конищева А.Ю., Головин Г.Г., Лабжинов П.А. Аналитический подход в изучении противовирусного и иммуномодулирующего действия препаратов на модели герпесвирусной инфекции IN VITRO. Российский иммунологический журнал. 2013, 7(16), 4:377-384.
7. Сомова О.Ю., Ганковская О.А., Лавров В.Ф., Ганковская Л.В., Зверев В.В. Динамика экспрессии молекул TLR9-опосредованного сигнального пути эпителиальными клетками цервикального канала под действием вируса простого герпеса 2 типа IN VITRO. Российский иммунологический журнал. 2011, 5(14), 2:129-134.
8. Сопова Е.А., Баранов В.И., Ганковская О.А., Лавров В.Ф., Зверев В.В. Влияние нанопорошков серебра и диоксида кремния на развитие герпесвирусной инфекции IN VITRO. Гигиена и санитария. 2010, 4:89-91.
9. Стоник В.А., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Гусева М.Р., Шукин И.А., Агафонова И.Г., Мищенко Н.П., Федореев С.А. Поиск веществ для лечения геморрагического инсульта. Использование магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности гистохрома. Доклады Академии наук. 2005, 405(5):1-3.
10. Bastos J.C.S., de Menezes C.B.A., Fantinatti-Garboggini F. et al. Antiviral Activity of Marine Actinobacteria against Bovine Viral Diarrhea Virus, a Surrogate Model of the Hepatitis C Virus. RRJMB. 2015, 4(4):55-62.
11. Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M. et al. Antioxidant therapy: current status and future prospects. Curr. Med. Chem. 2011, 18:3871-3888.
12. Kavouras J.H., Prandovszky E., Valyi-Nagy K. et al. Herpes simplex virus type 1 infection induces oxidative stress and the release of bioactive lipid peroxidation by-products in mouse P19N neural cell cultures. J. Neurovirol. 2007, 13(5):416-425.
13. Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Kondratov I.G. et al. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. Virus Res. 2014, 189:34-42.
14. Matsuda M., Shigeta S., Okutani K. Antiviral activities of marine Pseudomonas polysaccharides and their oversulfated derivatives. Mar. Biotechnol. 1999, 1:68-73.
15. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Methods. 1983, 65:55-63.
16. Sebastiano M., Chastel O., deThoisy B. et al. Oxidative stress favours herpes virus infection in vertebrates: a meta-analysis. Current Zoology. 2016, 62(4):325-332.
17. 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.
18. Yinghua Li, Zhengfang Lin, Min Guo et al. Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by functionalized selenium nanoparticles with amantadine through ROS-mediated AKT signaling pathways. Int. J. Nanomedicine. 2018, 13:2005-2016.
19. Zhang Y., Wang Z., Chen H. et al. Antioxidants: potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection. International Journal of Infectious Diseases. 2014, 24:30-36.