



УДК 616.2-002.1-018.73:616.98-08:615.32:615.281.5

АБАТУРОВ А.Е., ВЫСОЧИНА И.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ БИОФЛАВОНОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Резюме. В системном аналитическом обзоре представлены данные об особенностях развития вирус-ассоциированного оксидативного стресса и показана необходимость антиоксидантной медикаментозной поддержки саногенеза острых респираторных вирусных инфекций. Представлены данные о противовирусной активности и антиоксидантном действии биофлавоноидов диких злаков *Calamagrostis epigeios L.* и *Deschampsia caespitosa L.*, входящих в состав лекарственного препарата Иммунофлазид. Продемонстрирована эффективность и безопасность применения Иммунофлазида как препарата выбора при лечении острых респираторных вирусных инфекций.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, флавоноиды, прямой противовирусный эффект, антиоксидантный эффект.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), поражающие, по данным ВОЗ, ежегодно до четверти населения стран всего мира (www.who.org), в течение последних десятилетий остаются серьезной проблемой для здравоохранения разных государств. Широкий спектр возбудителей (сегодня изучено более 200 видов респираторных вирусов) острых респираторных инфекций и минимальный набор противовирусных медикаментозных средств предопределяют сложность проведения этиотропного лечения заболеваний данного класса.

Клиника, течение и тяжесть проявлений ОРВИ зависят от уровня активности иммунной системы макроорганизма, одним из механизмов элиминации патогенов которой является генерация активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и NOS-ассоциированной генерации активированных азотсодержащих метаболитов (ААМ) [10, 15]. Развитие воспалительного процесса во время ОРВИ всегда сопровождается значительным увеличением НАДФ-оксидаза-ассоциированной генерации активированных кислородсодержащих метаболитов и NOS-ассоциированной генерации активированных азотсодержащих метаболитов [1, 3, 4].

Вирус-ассоциированная генерация активированных кислородсодержащих метаболитов

Индукцибельная генерация АКМ — характерный атрибут течения острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусами и другими вирусами [22, 31, 43, 45].

Вирусные патоген-ассоциированные молекулярные структуры активируют генерацию АКМ и ААМ, обуславливая усиление процесса сборки мультипротеинового комплекса НАДФН-оксидазы и активацию экспрессии индуцибельной нитрооксидсинтазы (NOS) в эпителиальных и провоспалительных клетках респираторного тракта [27, 36, 39]. Внутриклеточно расположенная вирусная РНК, образуемая при репликации вируса, активирует TLR, что приводит к индукции экспрессии генов провоспалительных цитокинов, индуцибельной NOS, интерферонов в респираторном тракте [21,

Адрес для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Высочина И.Л., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

32]. Секретируемый в слизистой оболочке респираторного тракта в раннем периоде заболевания (от 24 до 36 ч после начала вирусного инфекционного процесса) IFN- γ активирует фактор транскрипции STAT-1, обуславливая усиление продукции индукцибельной NOS [45].

Генерируемые АКМ и ААМ оказывают мощное противовирусное действие [43]. Усиление генерации АКМ и ААМ сопровождается постепенным снижением соотношения сульфгидрильной формы глутатиона (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) и повышением содержания продуктов перекисного окисления липидов, таких как 8-изопропан, малонового диальдегида и 4-ННЕ. Данные изменения свидетельствуют о том, что острые респираторно-вирусные инфекции сопровождаются развитием оксидантного стресса [22, 25].

Также показано, что предшествующий оксидантный стресс, в частности вызванный выхлопными газами дизельных двигателей, способству-

ет увеличению восприимчивости эпителиоцитов слизистой оболочки респираторного тракта к инфицированию вирусом гриппа и сопровождается усилением его репликации. Однако выраженность репликации вирусов на фоне оксидантного стресса прямо коррелирует с уровнем продукции IFN- β , IFN- β -ассоциированной экспрессии протеина МХА и обратно пропорционально связана со степенью продукции IFN- γ макрофагами, происходящей во время острой респираторно-вирусной инфекции. Iona Jaspers и соавт. [29] предполагают, что АКМ, не подавляя активность эффекторного IFN- β -ассоциированного ответа, подавляют его способность ингибировать репликацию вируса гриппа. А так как введение восстановленного глутатитона способствует снижению активности вирусной репликации, считают, что нарушение функционирования глутатионовой системы может быть одной из причин тяжелого течения вирусной инфекции. Высокий уровень глутатиона ингиби-

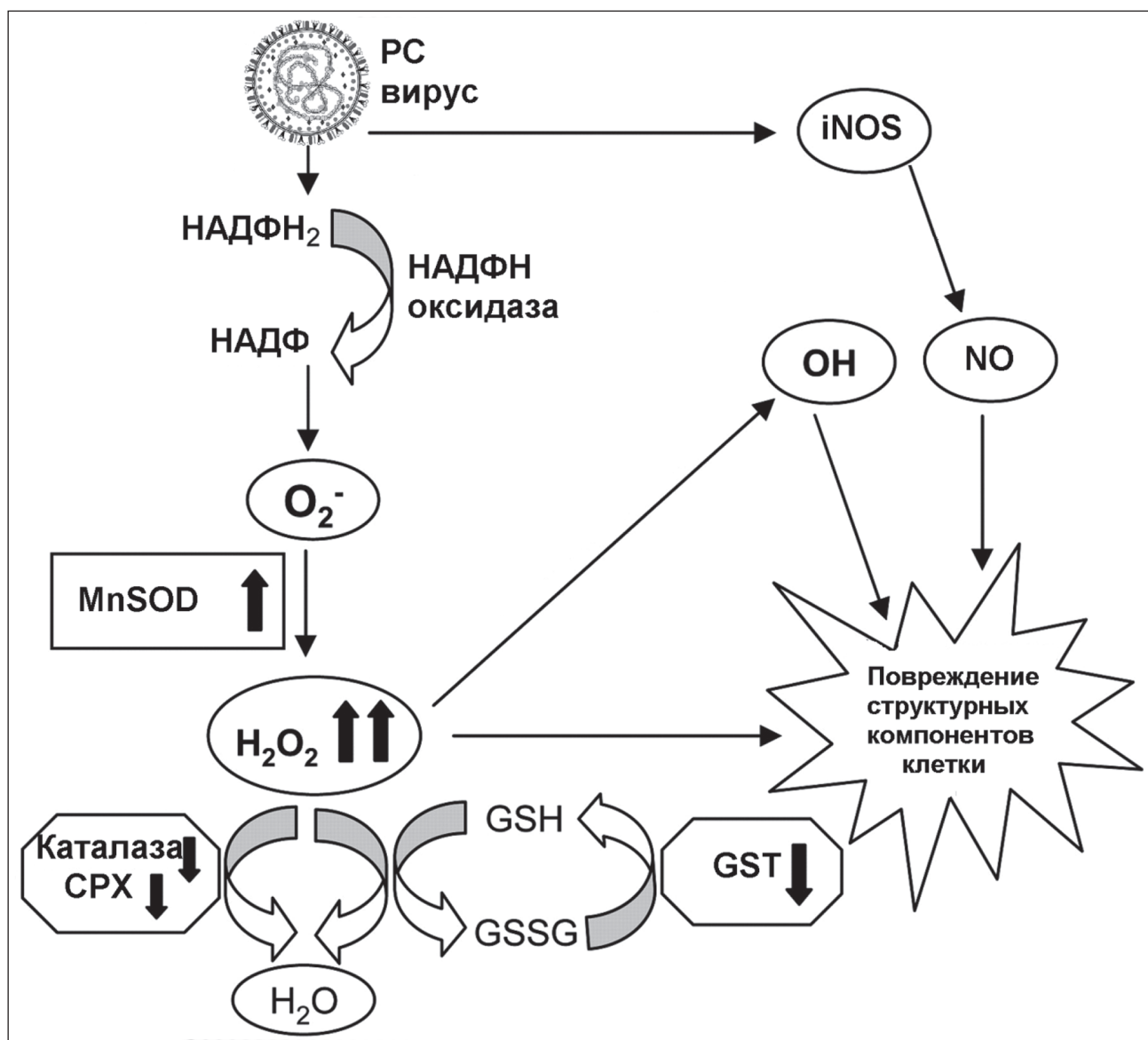


Рисунок 1. Особенности оксидантного и нитрозативного стресса при острых респираторно-вирусных инфекциях (на примере респираторно-синцитиальной инфекции) [25, модификация]

рует репликацию как вируса гриппа, так и вируса простого герпеса [23, 44]. Было показано, что риновирусная инфекция приводит к снижению уровня внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона, в то время как повышение уровня восстановленного глутатиона сопровождается ингибированием экспрессии молекулы ICAM-1, которая является рецептором для 90 % различных серологических типов риновирусов, и снижением активности риновирусной инфекции [33, 34].

Активация механизмов антиоксидантной защиты происходит уже в раннем периоде острой респираторно-вирусной инфекции — через 6 часов после заражения вирусом наблюдается увеличение экспрессии генов супероксиддисмутазы (MnSOD), каталазы, глутатионпероксидазы (GPX) и глутатион-S-трансферазы (GST) [25]. Глобальное исследование экспрессии генов в эпителиоцитах дыхательных путей человека показало, что за ранней активацией механизмов антиоксидантной защиты раннего периода острого респираторно-вирусного заболевания следует быстрое снижение активности большинства ферментов антиоксидантной системы: каталазы, GPX, GST и пероксиредоксинов [22]. Установлено, что респираторотропные вирусы способны ингибировать активность фактора транскрипции NRF2 (Nf-E2 related factor 2), тем самым обуславливая снижение экспрессии генов антиоксидантных ферментов [26]. Прогрессивное снижение уровня содержания каталазы и GST наблюдается и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Исключение составляют Cu/ZnSOD и MnSOD. Уровень активности Cu/ZnSOD практически не меняется в течение ОРВИ, в то время как экспрессия гена MnSOD характеризуется постепенным приростом активности на протяжении всего периода болезни [22, 26]. По всей вероятности, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальные вирусы индуцируют транскрипционную активность преимущественно гена MnSOD [26]. Увеличение каталитической активности MnSOD в сочетании с прогрессирующим снижением экспрессии каталазы, GPX, GST и пероксиредоксинов создает определенную ситуацию, которая характеризуется достаточным уровнем димутации супероксидрадикала-аниона с образованием перекиси водорода при недостаточной активности механизмов инактивации H_2O_2 . Можно предположить, что при острых респираторно-вирусных инфекциях именно накопление внутриклеточного H_2O_2 предопределяет окислительно-восстановительный статус и уровень вероятности повреждения структурных элементов клеток органов дыхания (рис. 1) [22, 25].

Было установлено, что повышение внутриклеточной активности SOD в ответ на инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом влияет на модуляцию АКМ-ассоциированных сигнальных путей и последующую вирус-индуцированную экспрессию генов, в то время как повышение уровня активности каталазы и/или пероксидаз сопровождается подавле-

нием экспрессии провоспалительных генов. Таким образом, медикаментозное усиление активности каталазы и пероксидаз может быть эффективным методом предупреждения развития оксидантного стресса при респираторно-вирусных инфекциях [25]. Применение доноров NO^{\cdot} или индукторов iNOS ингибирует репликацию вирусов и является перспективным направлением для разработки новых противовирусных методов лечения [45].

Несмотря на то, что АКМ оказывают мощное противовирусное действие [22, 25, 31], избыточная их генерация, сопровождаемая развитием оксидантного стресса, может привести к повреждению собственных тканей [2], поэтому применение препаратов, обладающих антиоксидантным механизмом действия, может способствовать саногенезу острых респираторных инфекций.

В настоящее время одним из препаратов, обладающих противовирусным и антиоксидантным действием, является Иммунофлазид, содержащий биофлавоноиды диких злаков вейника наземного (*Calamagrostis epigeios L*) и щучки дернистой (*Deschampsia caespitosa L*). К флавоноидам относятся природные соединения, представляющие собой различные производные бензо- γ -пирона (хромона). Большинство из них имеет фенилхрома(е) новую структуру, состоящую из двух бензольных колец, соединенных между собой пирановой или пиррольной гетероциклической группировкой. В зависимости от наличия или отсутствия С4-карбонильной группы, С2-С3 двойной связи, количества и положения гидроксильных групп флавоноиды разделены на несколько подклассов [20]. Флавоноиды растительного происхождения классифицируют так: 1) халконы; 2) флавоны; 3) флаваноны; 4) изофлавоны; 5) гидроксифлавоны, или флавонолы; 6) флаванолы, или кахетины; 7) антоцианидины (рис. 2) [41, 42].

Противовирусное действие препарата Иммунофлазид

Противовирусная эффективность биофлавоноидов диких злаков вейника наземного и щучки дернистой, которые являются ключевыми действующими веществами препарата Иммунофлазид, была продемонстрирована в нескольких научных исследованиях, проведенных сотрудниками Института эпидемиологии и инфекционных болезней (ИЭИБ) Академии медицинских наук Украины [11, 12, 14].

Согласно данным С.Л. Рыбалко [14], биофлавоноиды диких злаков вейника наземного и щучки дернистой обладают прямым и высокоэффективным противовирусным действием. Они ингибируют активность нейраминидазы вируса гриппа, РНК- и ДНК-полимераз, тимидинкиназы, участвующей в синтезе ДНК. Так, установлено, что биофлавоноиды трав вейника наземного и щучки дернистой в концентрации 4,8 мкг/мл полностью ингибируют нейраминидазную активность вируса гриппа А(Н1N1). Эффективность противовирусного действия сово-

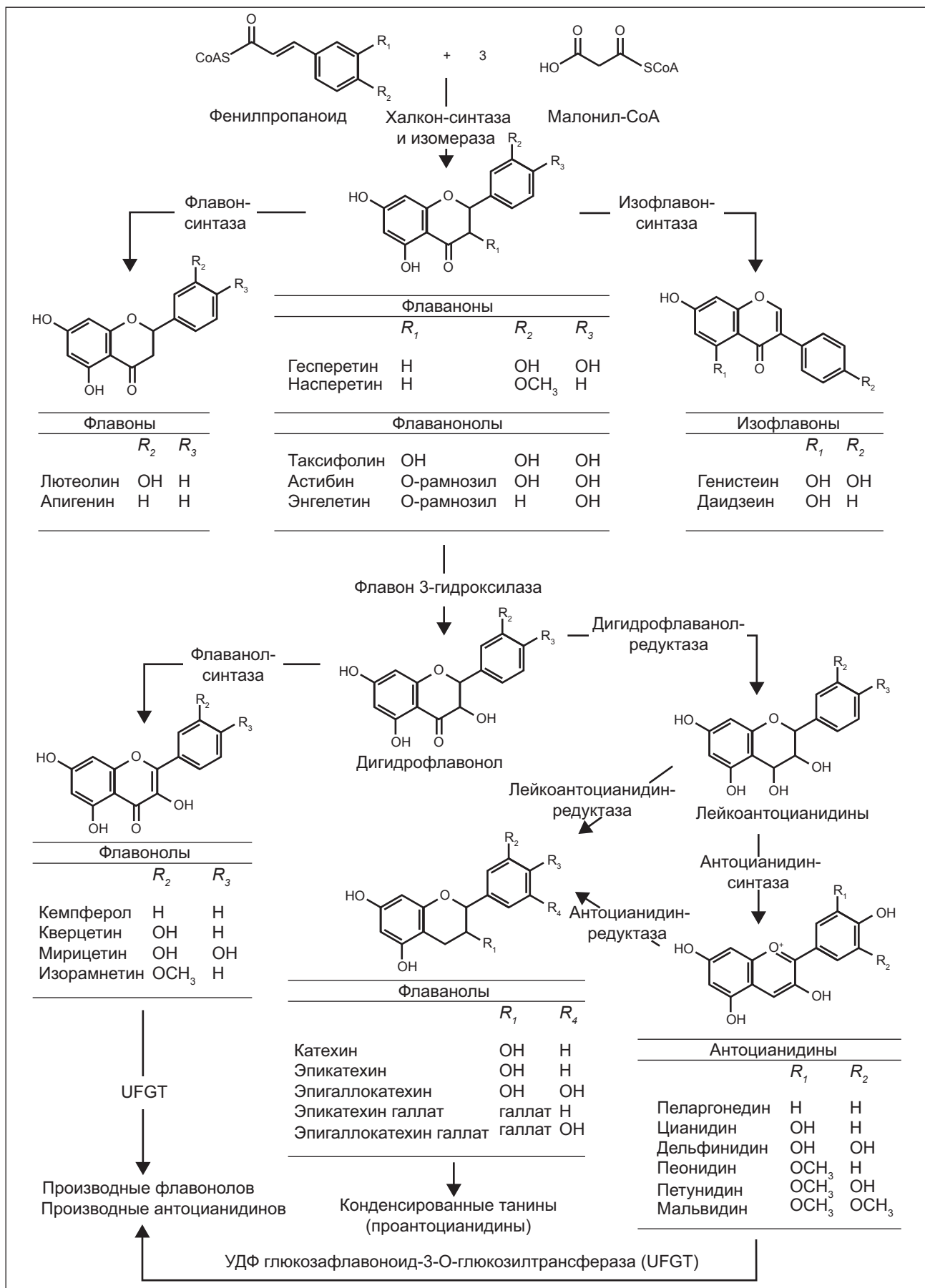


Рисунок 2. Основные классы флавоноидов и их биосинтез [37]

купности биофлавоноидов трав вейника наземного и щучки дернистой сравнима с антинейраминидазной активностью озельтамивира. С.Л. Рыбалко [14] считает, что биофлавоноиды трав вейника наземного и щучки дернистой обладают высокоселективной антинейраминидазной активностью по отношению к вирусам гриппа, простого герпеса 1-, и 2-го типов, а также способностью индуцировать продукцию α - и γ -интерферонов. Л.Г. Пальчиковская и соавт. [13] показали ингибирующее влияние экстракта биофлавоноидов трав вейника наземного и щучки дернистой и его компонентов — 7,3'-диметоксикверцетина и 5,7,3',4'-тетраметоксикверцетина *in vitro* на синтез вирусных РНК и ДНК. Авторы, согласно полученным экспериментальным данным, считают, что данные биофлавоноиды представляют собой эффективные ингибиторы репликации РНК- и ДНК-содержащих вирусов. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что назначение препарата Иммунофлазид мышам, зараженным вирусом гриппа А/ФМ/1/47(Н1N1), предохраняет клетки эпителия, гепатоциты от цитопатического действия вируса [17].

Антиоксидантные свойства препарата Иммунофлазид

Биофлавоноиды, входящие в состав препарата Иммунофлазид, обладают выраженной антиоксидантной активностью. Продемонстрировано, что биофлавоноиды трав вейника наземного и щучки дернистой ингибируют генерацию АКМ клетками макроорганизма. Так, после 2 часов инкубации клеток с биофлавоноидами трав вейника наземного и щучки дернистой наблюдается снижение на 20–30 %, после 4-часовой инкубации — более чем на 50 % скорости генерации супероксидрадикал-аниона, а после 24-часовой инкубации практически полностью подавляется генерация АКМ клетками макроорганизма [14]. Установлено, что 45 флавоноидных соединений, в том числе производные кверцетина, которые содержатся в смеси биофлавоноидов препарата Иммунофлазид, подавляют генерацию супероксиданион-радикала, ингибируя активность протеинов NOX апоцининподобным механизмом [30, 38]. Также полифенолы могут ингибировать функционирование ксантиноксидазы, а кверцетин — подавлять и экспрессию мРНК iNOS в активированных макрофагах [28]. Кверцетин усиливает экспрессию генов и повышает каталитическую активность ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы, каталазы [24]. По всей вероятности, влияние кверцетина на активность антиоксидантной системы опосредована фактором транскрипции NRF2. Установлено, что кверцетин быстро активирует фактор транскрипции NRF2 и способствует его транслокации в ядро клетки, где фактор NRF2 связывается с элементом антиоксидантного ответа (antioxidant response element — ARE: 5'-NTGAG/CNNNGC-3') и индуцирует синтез антиоксидантных ферментов [35, 40]. Фактор транс-

крипции NRF2 активирует экспрессию генов не только антиоксидантных ферментов, но и НАДФ, шаперонов, некоторых транскрипционных факторов, факторов роста, некоторых клеточных рецепторов. Под положительным влиянием фактора NRF2 находится транскрипция генов, кодирующих протеины, которые участвуют в процессах детоксикации ксенобиотиков, в транспорте лекарственных веществ, в репарации клетки. В то же время фактор транскрипции NRF2 ингибирует экспрессию циклооксигеназы-2, iNOS, продукцию некоторых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [1].

Таким образом, прямое противовирусное, интерферогенное и антиоксидантное действие Иммунофлазида позволяет считать его препаратом выбора при лечении ОРВИ.

Доказательная база клинической эффективности препарата Иммунофлазид при лечении острых респираторных вирусных инфекций

Проведенный коллективом авторов под руководством С.А. Крамарева [9] метаанализ тридцати клинических исследований клинической эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у 2699 детей подтвердил высокий профиль безопасности и эффективности применения флавоноидов (Протефлазид, Иммунофлазид, Флавозид) при лечении ОРВИ у детей. Авторами показано, что назначение флавоноидсодержащих препаратов способствует достоверному укорочению лихорадочного периода, уменьшению признаков интоксикации, более быстрой нормализации уровней содержания лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови и снижению частоты осложнений и рецидивов.

Лечение детей раннего возраста с ОРВИ с использованием препарата Иммунофлазид сопровождается хорошим клиническим эффектом у 90 % больных. На фоне терапии препаратом Иммунофлазид происходит как нормализация температуры тела, так и исчезновение катаральных проявлений в более ранние сроки заболевания. К периоду реконвалесценции только у 7 % больных детей может наблюдаться редкий продуктивный кашель [16]. Подобная клиническая эффективность препарата Иммунофлазид при лечении детей, больных ОРВИ, была продемонстрирована Н.И. Токарчук и соавт. [18, 19]. Авторы показали, что применение препарата Иммунофлазид в комплексной терапии детей, больных ОРВИ, сопровождается достоверным сокращением в 1,5 раза продолжительности пребывания пациента в стационаре, клинически значимым снижением степени тяжести заболевания, укорочением в 2 раза длительности лихорадки и других признаков интоксикационного синдрома.

На фоне лечения препаратом Иммунофлазид происходит повышение активности антиоксидантной системы, в частности в клетках слизистой оболочки ротовой полости, у детей раннего возраста

[6–8]. Установлено, що застосування препарату Імунофлазид запобігає утворенню дієних кон'югатів і малонового діальдегіду; сприяє підвищенню рівня глутатіону і посилює активність каталази, глутатіонредуктази (GR) і GST.

Г.В. Бекетова і соавт. [5] на основі результатів системного аналізу 12 клінічних досліджень (більше 800 спостережуваних дітей), присвячених оцінці застосування лікарського препарату Імунофлазид при лікуванні вірусних і вірусно-бактеріальних захворювань, вважають, що сироп Імунофлазид має хорошу клінічну ефективність і високий профіль безпеки.

Заключення

Препарат Імунофлазид, що містить біофлавоноїди трав вейника наземного і шучки дернистої, можна вважати препаратом вибору при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій. Комбінація вираженого непрямого протівірусного і антиоксидантного дії позиціонує препарат Імунофлазид як лікарське засіб, оптимально підходяще для етіопатогенетичного лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій. Високий профіль ефективності і безпеки дозволяє рекомендувати препарат Імунофлазид для широкого застосування в терапевтичній і педіатричній практиці при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Роль прооксидантної і антиоксидантної систем при запальних захворюваннях органів дихання / А.Е. Абатуров, А.П. Воловцев, Е.И. Юлиш. — Харьков: Планета-Принт, 2013. — 496 с.
2. Абатуров А.Е. Активированные кислородсодержащие метаболиты — компонент системы неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 2. — С. 120-125.
3. Абатуров А.Е. Механизм действия активированных кислородсодержащих метаболитов в респираторном тракте. Противовоспалительное действие (часть 3) / А.Е. Абатуров, А.П. Воловцев // *Здоровье ребенка*. — 2015. — № 5 (65). — С. 136-140.
4. Абатуров А.Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров, О.Ю. Потоцкая, Е.И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. — 2007. — № 4. — С. 124-130.
5. Бекетова Г.В. Имунофлазид в педиатрии: системный анализ эффективности и безопасности применения / Г.В. Бекетова, Н.В. Хайтович, А.И. Гриневич // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2014. — № 3 (07). — С. 141-152.
6. Годованець О.І. Антиоксидантна терапія в комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей, які проживають на нітратозабруднених територіях / О.І. Годованець // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. — 2007. — Т. 7, № 4. — С. 20-23.
7. Годованець О.І. Віддалені результати застосування препаратів антиоксидантної дії у комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей / О.І. Годованець // *Світ медицини та біології*. — 2012. — № 3. — С. 80-83.
8. Годованець О.І. Ефективність застосування препаратів Протефлазид та Імунофлазид у комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей / О.І. Годованець, М.М. Рожко // *Современная педиатрия*. — 2007. — Т. 16, № 3. — С. 94-98.

9. Крамарев С.А. Метаанализ результатов клинических исследований эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей / С.А. Крамарев, А.И. Гриневич, О.Б. Тонковид, О.В. Выговская // *Современная педиатрия*. — 2014. — № 5 (61). — С. 1-7.

10. Лискова Е.В. Клиника гриппа в современный период / Е.В. Лискова // *Медицинский альманах*. — 2011. — № 4. — С. 112-114.

11. Отчет «О доклиническом изучении новых (лекарственных) форм Протефлазида® на моделях вируса гриппа». АМН Украины. Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского. — К., 2006.

12. Отчет о научно-исследовательской работе «Проведение дополнительных клинических испытаний препарата Протефлазид®». Институт эпидемиологии и инфекционных болезней (ИЕИХ). — К., 2002.

13. Пальчиковська Л.Г. Антивірусні властивості рослинних флавоноїдів —інгібіторів синтезу ДНК і РНК / Л.Г. Пальчиковська, О.В. Васильченко, М.О. Платонов та ін. // *Biopolymers and Cell*. — 2013. — Т. 29, № 2. — Р. 150-156.

14. Рыбалко С.Л. Отчет «Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазид». — 2010. — 84 с.

15. Сергеева И.В. Патогенез острых респираторных вирусных инфекций и гриппа / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // *Практическая медицина*. — 2012. — № 6 (61). — С. 47-50.

16. Січненко П.І. Застосування Імунофлазиду в лікуванні РГВІ у дітей раннього віку / П.І. Січненко, Н.П. Куропятник, Н.В. Хрін, О.В. Вінник // *Актуальні питання клінічної медицини*. — 2009. — С. 88.

17. Сокурченко Л.М. Антиоксидантний ефект імунофлазиду при грипі / Л.М. Сокурченко // *Тавричеський медико-біологічний вісник*. — 2012. — Т. 15, № 4 (60). — С. 339-341.

18. Токарчук Н.І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і РГВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності / Н.І. Токарчук, Л.С. Старинець // *Современная педиатрия*. — 2012. — Т. 41, № 1. — С. 123-127.

19. Токарчук Н.І. Досвід використання Імунофлазиду в комплексі лікувально-профілактичних заходів під час сезонного підвищення захворюваності на грип та РГВІ / Н.І. Токарчук, Л.С. Старинець // *Перинатология и педиатрия*. — 2012. — Т. 49, № 1. — С. 1-5.

20. Червяковский Е.М. Роль флавоноидов в биологических реакциях с переносом электронов / Е.М. Червяковский, В.П. Курченко, В.А. Костюк // *Труды Белорусского государственного университета*. — 2009. — Т. 4, ч. 1.

21. Abdul-Careem M.F. Induction of innate host responses in the lungs of chickens following infection with a very virulent strain of Marek's disease virus / M.F. Abdul-Careem, K. Haq, S. Shanmuganathan et al. // *Virology*. 2009 Oct 25; 393 (2): 250-7. doi: 10.1016/j.virol.2009.08.001.

22. Bao X. Identification of human metapneumovirus — induced gene networks in airway epithelial cells by microarray analysis / X. Bao, M. Sinha, T. Liu et al. // *Virology*. 2008 Apr 25; 374 (1): 114-27.

23. Checconi P. Redox proteomics of the inflammatory secretome identifies a common set of redoxins and other glutathionylated proteins released in inflammation, influenza virus infection and oxidative stress / P. Checconi, S. Salzano, L. Bowler et al. // *PLoS One*. 2015 May 18; 10 (5): e0127086. doi: 10.1371/journal.pone.0127086.

24. Hernández-Ortega L.D. Quercetin improves hepatic fibrosis reducing hepatic stellate cells and regulating pro-fibrogenic/anti-fibrogenic molecules balance / L.D. Hernández-Ortega, B.E. Alcántar-Díaz, L.A. Ruiz-Corro et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2012 Dec; 27 (12): 1865-72. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07262.x.

25. Hosakote Y.M. Respiratory syncytial virus induces oxidative stress by modulating antioxidant enzymes / Y.M. Hosakote, T. Liu, S.M. Castro et al. // *Am. J. Respir. Cell*

Mol. Biol. 2009 Sep; 41 (3): 348-57. doi: 10.1165/rcmb.2008-0330OC.

26. Hosakote Y.M. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis / Hosakote Y.M., Jantzi P.D., Esham D.L. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011 Jun 1; 183 (11): 1550-60. doi: 10.1164/rccm.201010-1755OC.

27. Ichikawa T. TLR3 activation augments matrix metalloproteinase production through reactive nitrogen species generation in human lung fibroblasts / T. Ichikawa, H. Sugiura, A. Koarai et al. // *J. Immunol.* 2014 Jun 1; 192(11): 4977-88. doi: 10.4049/jimmunol.1302919.

28. Izzi V. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks / V. Izzi, L. Masuelli, I. Tresoldi et al. // *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012 Jun 1; 17: 2396-418. PMID: 22652788.

29. Jaspers I. Diesel exhaust enhances influenza virus infections in respiratory epithelial cells / I. Jaspers, J.M. Cienciewicki, W. Zhang et al. // *Toxicol Sci.* 2005 Jun; 85(2): 990-1002.

30. Kawabata K. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability / K. Kawabata, R. Mukai, A. Ishisaka // *Food Funct.* 2015 May; 6(5): 1399-417. doi: 10.1039/c4fo01178c.

31. Komaravelli N. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses / N. Komaravelli, A. Casola // *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* 2014 Sep 30; 5 (4). pii: 1000141.

32. Lebold K.M. Toll-Like Receptor 7-Targeted Therapy in Respiratory Disease / K.M. Lebold, D.B. Jacoby, M.G. Drake // *Transfus. Med. Hemother.* 2016 Mar; 43(2): 114-9. doi: 10.1159/000445324.

33. Papi A. Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells / A. Papi, N.G. Papadopoulos, L.A. Stanciu et al. // *FASEB J.* 2002 Dec; 16(14): 1934-6. doi: 10.1096/fj.02-0118jfe.

34. Papi A. Role of xanthine oxidase activation and reduced glutathione depletion in rhinovirus induction of inflammation in respiratory epithelial cells / Papi A., Contoli M., Gasparini P. et al. // *J. Biol. Chem.* 2008 Oct 17; 283(42): 28595-606. doi: 10.1074/jbc.M805766200.

35. Schadich E. Effects of Ginger Phenylpropanoids and Quercetin on Nrf2-ARE Pathway in Human BJ Fibroblasts and HaCaT Keratinocytes / E. Schadich, J. Hlaváč,

T. Volná et al. // *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 2173275. doi: 10.1155/2016/2173275.

36. Selemidis S. Nox1 oxidase suppresses influenza a virus-induced lung inflammation and oxidative stress / S. Selemidis, H.J. Seow, B.R. Broughton et al. // *PLoS One.* 2013; 8(4): e60792. doi: 10.1371/journal.pone.0060792.

37. Spencer J.P. Beyond antioxidants: the cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain / J.P. Spencer // *Proc. Nutr. Soc.* 2010 May; 69(2): 244-60. doi: 10.1017/S0029665110000054.

38. Steffen Y. Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase / Y. Steffen, C. Gruber, T. Schewe, H. Sies // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008 Jan 15; 469(2): 209-19. doi: 10.1016/j.abb.2007.10.012.

39. Strengert M. Mucosal reactive oxygen species are required for antiviral response: role of Duox in influenza a virus infection / M. Strengert, R. Jennings, S. Davanture et al. // *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jun 10; 20(17): 2695-709. doi: 10.1089/ars.2013.5353.

40. Tanigawa S., Fujii M., Hou D.X. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin / S. Tanigawa, M. Fujii, D.X. Hou // *Free Radic Biol Med.* 2007 Jun 1; 42(11): 1690-703. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.017.

41. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols / R. Tsao // *Nutrients.* 2010 Dec; 2(12): 1231-46. doi: 10.3390/nu2121231.

42. Umeno A. Antioxidative and Antidiabetic Effects of Natural Polyphenols and Isoflavones / Umeno A., Horie M., Murotomi K. et al. // *Molecules.* 2016 May 30; 21(6). pii: E708. doi: 10.3390/molecules21060708.

43. Vareille M. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses / M. Vareille, E. Kieninger, M.R. Edwards, N. Regamey // *Clin. Microbiol. Rev.* 2011 Jan; 24(1): 210-29. doi: 10.1128/CMR.00014-10.

44. Vogel J.U. Effects of S-acetylglutathione in cell and animal model of herpes simplex virus type 1 infection / J.U. Vogel, J. Cinatl, N. Dauletbaev et al. // *Med. Microbiol. Immunol.* 2005 Jan; 194 (1-2): 55-9. doi: 10.1007/s00430-003-0212-z.

45. Xu W. Role of epithelial nitric oxide in airway viral infection / S. Zheng, R.A. Dweik, S.C. Erzurum // *Free Radic. Biol. Med.* 2006 Jul 1; 41 (1): 19-28. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.037.

Отримано ■

Абатуров О.Є., Височина І.А.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ БІОФЛАВОНІДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Резюме. У системному аналітичному огляді подані дані про особливості розвитку вірус-асоційованого оксидативного стресу та показана необхідність антиоксидантної медикаментозної підтримки саногенезу гострих респіраторних вірусних інфекцій. Надані дані про противірусну активність і антиоксидатну дію біофлавоноїдів диких злаків *Calamagrostis epigeios* L. і *Deschampsia caespitosa* L., що

входять до складу лікарського препарату Імунофлазид. Продемонстровано ефективність і безпеку застосування Імунофлазиду як препарату вибору при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, флавоноїди, прямий противірусний ефект, антиоксидантний ефект.

Abaturov A.E., Visochina I.A.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

BIOFLAVONOID ANTIOXIDANT EFFECT IN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Summary. The comprehensive analytic review reflects the characteristics of the virus-associated oxidative stress, and shows the need for antioxidant drug support for sanogenesis at acute respiratory viral infections. There are described the data on the antiviral activity and antioxidant protective effect of bioflavonoids of wild grasses *Calamagrostis epigeios* L. and

Deschampsia caespitosa L. as the components of medicinal product Immunoflazidum. There are demonstrated the effectiveness and safety of Immunoflazidum as a drug of choice for the treatment of acute respiratory viral infections.

Key words: acute respiratory viral infections, flavonoids, direct antiviral effect, antioxidant effect.