

Изучение биологической активности препаратов серебра на организменной модели инфекции болезни Ньюкасла

Сумарокова А.Д.¹, (✉)Афонюшкин В.Н.^{2,3}, Миронова Т.Е.², Черепушкина В.С.²,
Афонюшкин А.В.¹, Стацевич Л.Н.¹, Сильников В.Н.⁴

¹Новосибирский государственный аграрный университет

Новосибирск, Россия

²Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук

Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

³Томский государственный политехнический университет

Томск, Россия

⁴Институт химической биологии и фундаментальной медицины

Сибирского отделения Российской академии наук

Новосибирск, Россия

(✉)e-mail: lisocim@mail.ru

В связи с быстрорастущей антибиотикорезистентностью микроорганизмов и все большей распространенностью вирусных заболеваний особое внимание уделяется созданию новых эффективных лекарственных препаратов. Препараты наносеребра уже давно изучают и применяют в качестве противомикробных и противовирусных средств. Противовирусные средства с ви-роцидной активностью действуют непосредственно на вирусные частицы, разрушая вирусные мембраны при контакте с ними или путем связывания с белками вирусного капсида. Изучена биологическая активность препаратов серебра в форме наночастиц (Арговит) и органических молекул (Аргосил) на организменной модели инфекции болезни Ньюкасла у лабораторных животных. В эксперименте использованы мыши ICR (масса 15–23 г, водопотребление 6–7 мл/гол., возраст 2 мес). Для моделирования развития инфекции, вызванной возбудителем Ньюкаслской болезни, мыши были заражены вирусом болезни Ньюкасла вакциной штамма «Ла-Сота». Вакцину вводили однократно интраназально индивидуально в дозе 20 мкл/гол. (20 доз). Для определения биологической активности препаратов использовали гистологические исследования по стандартной методике, а также анализ изменений вирусной нагрузки методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени у мышей ICR, инфицированных вирусом Ньюкасла. Обнаружено отсутствие геномной РНК вируса болезни Ньюкасла в легких у животных, получавших препараты Аргосил и Арговит-Макси. Отмечены менее выраженные воспалительные изменения в тканях легких у мышей опытных групп в сравнении с животными контрольной группы. Представляется перспективным применение ви-роцидных средств на основе нано- и органического серебра в период, предшествующий формированию поствакцинального иммунитета для фармакопрофилактики болезни Ньюкасла.

Ключевые слова: ви-роцидные препараты, Арговит, Аргосил, болезнь Ньюкасла, наночастицы, органические молекулы

Study of the biological activity of silver preparations on an organismal model of Newcastle disease infection

Sumarokova A.D.¹, (✉)Afonyushkin V.N.^{2,3}, Mironova T.E.², Cherepushkina V.S.²,
Afonyushkin A.V.¹, Statsevich L.N.¹, Silnikov V.N.⁴

¹Novosibirsk State Agrarian University

Novosibirsk, Russia

²Siberian Federal Scientific Centre of AgroBioTechnologies of the Russian Academy of Sciences

Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

³Tomsk State Polytechnic University

Tomsk, Russia

⁴Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Russian Academy of Sciences

Novosibirsk, Russia

(✉)e-mail: lisocim@mail.ru

Due to the rapidly growing antibiotic resistance of microorganisms and the increasing prevalence of viral diseases, special attention is paid to the creation of new effective drugs. Nanosilver preparations

have long been studied and used as antimicrobial and antiviral agents. Antiviral agents with virocidal activity act directly on viral particles destroying viral membranes upon contact or by binding to viral capsid proteins. The biological activity of silver preparations in the form of nanoparticles (Argovit) and organic molecules (Argosil) was studied on an organismal model of Newcastle disease infection in laboratory animals. ICR mice (weight 15–23 g, water consumption 6–7 ml/animal, age 2 months) were used in the experiment. To model the development of infection caused by the Newcastle disease pathogen, mice were infected with Newcastle disease virus with the La Sota strain vaccine. The vaccine was administered once intranasally individually at a dose of 20 µl/animal (20 doses). To determine the biological activity of the drugs, histological studies were used using standard methods, as well as analysis of changes in viral load using real-time RT-PCR in ICR mice infected with Newcastle virus. The absence of genomic RNA of the Newcastle disease virus was found in the lungs of the animals treated with Argosil and Argovit-Maxi. There were less pronounced inflammatory changes in the lung tissues in mice of the experimental groups, compared to animals in the control group. The use of virocidal agents based on nano- and organic silver in the period preceding the formation of postvaccinal immunity in terms of pharmacoprophylaxis of Newcastle disease seems promising.

Keywords: virocidal drugs, Argovit, Argosil, Newcastle disease, nanoparticles, organic molecules

Для цитирования: Сумарокова А.Д., Афонюшкин В.Н., Миронова Т.Е., Черепушкина В.С., Афонюшкин А.В., Стацевич Л.Н., Сильников В.Н. Изучение биологической активности препаратов серебра на организменной модели инфекции болезни Ньюкасла // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2024. Т. 54. № 7. С. 96–105. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2024-7-10>

For citation: Sumarokova A.D., Afonyushkin V.N., Mironova T.E., Cherepushkina V.S., Afonyushkin A.V., Statsevich L.N., Silnikov V.N. Study of the biological activity of silver preparations on an organismal model of Newcastle disease infection. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki* = *Siberian Herald of Agricultural Science*, 2024, vol. 54, no. 7, pp. 96–105. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2024-7-10>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарность

Исследование поддержано в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121031300043-8.

Acknowledgments

This work was supported by the Russian state-funded project for ICBFM SB RAS (grant number 121031300043-8).

ВВЕДЕНИЕ

Вирус болезни Ньюкасла (ВНБ) – это РНК-содержащий вирус семейства Paramyxoviridae, ПМВ-1 [1]. Семейство парамиксовирусов содержит опасные для человека и животных патогены, включая вирусы кори, эпидемического паротита, Нипах, парагриппа 5 (PIV5) и ВНБ [2–4]. Ньюкаслская болезнь (*Pseudopestis avium*) является наиболее контагиозной и опасной вирусной болезнью, которая распространена по всему миру и вызывает тяжелую инфекцию у диких и домашних птиц, главным образом куриных¹ [5]. Легкую системную инфекцию Ньюкаслской болезни (НБ), поражающую только дыхательную и неврологическую системы, можно наблюдать как у животных, так и у людей [6].

Всемирная организация здравоохранения животных включила болезнь Ньюкасла в категорию наиболее опасных заболеваний, которые поражают несколько видов домашних и диких птиц, что может иметь последствия для птицеводства [7].

В последние годы создание средств для лечения и профилактики вирусных инфекций имеет огромное значение для всего человечества. Препараты наносеребра уже давно изучают и применяют в качестве противомикробных и противовирусных средств, противоопухолевых лекарств, а также как анальгетики и биологически активные добавки, направленные на повышение продуктивности, иммунного статуса животных, и даже в качестве синергетиков для антибиотиков [8–10].

Противовирусные средства с вироцидной активностью отличаются от традиционных

¹Нурходжаев Н.О., Асанов Н.Г., Мусоев А.М., Базарбаев Р.К. Результаты лабораторной диагностики болезни Ньюкасла // Global Science and Innovations 2020: proceedings (Ташкент, 6 марта 2020 г.). Ташкент: DARA, 2020. С. 271–274.

противовирусных препаратов тем, что они действуют напрямую на вирусные частицы, разрушая вирусные мембраны при контакте с ними или путем связывания с белками вирусного капсида². Например, таким средством является препарат Тривирон, относящийся к группе синтетических рибонуклеаз. Действующее вещество препарата – небольшие молекулы, способные проникать в капсиды вирусных частиц и оказывать ингибирующее действие на основные структурные компоненты вируса. При этом синтетические рибонуклеазы не воздействуют на вырабатываемые макроорганизмом антитела и защитные клетки, а одна молекула рибонуклеазы может разрушить несколько молекул РНК-содержащих вирусов [11]. Однако взаимодействие наночастиц серебра (НЧС) с вирусами все еще остается неизученной областью.

Из-за своих уникальных физических и химических свойств наночастицы серебра привлекли особое внимание и уже оправдали свой потенциал в качестве эффективного противовирусного средства [12–14].

Обычно вирицидные агенты действуют непосредственно на вирусные частицы, связываясь с белками вирусной оболочки и препятствуя структурным взаимодействиям или функциям³. Наночастицы серебра имеют ряд преимуществ по сравнению с обычными химическими препаратами, нацеленными на вирусы^{4–6}. Они могут прикрепляться к поверхностным гликопротеинам вируса и проникать в клетки-хозяева, где проявляют вирулицидную активность путем взаимодействия с вирусным геномом⁷.

Наночастицы серебра можно применять для предотвращения множественных вирус-

ных инфекций путем ингибирования вируса в зараженных клетках или путем прямой инактивации вирусов, таких как вирус простого герпеса, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус типа 3 [12]. Серебряные нанообъекты обладают высокой противовирусной активностью из-за большой площади поверхности, что облегчает контакт с вирусными частицами (см. сноску 3).

Наночастицы серебра перспективны для создания новых противовирусных средств, так как они могут атаковать широкий спектр вирусов с меньшей вероятностью развития устойчивых противовирусных штаммов по сравнению с традиционными противовирусными препаратами [7].

Цель исследования – изучить биологическую активность препаратов серебра в форме наночастиц и органических молекул на измененной модели инфекции болезни Ньюкасла у мышей ICR.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали следующие препараты серебра:

– Аргосил – средство, представляющее собой дигидроксоцетинодиаминодиаргенат натрия, обладающее антибактериальной активностью. Это комплекс двух ионов серебра с динатриевой солью природной аминокислоты L-цистина, связанных координационной связью, отвечающий формуле $C_6H_{12}Ag_2N_2Na_2O_6S_2$;

– Арговит-Макси – высокодисперсное (кластерное) серебро, стабилизированное полимером медицинского назначения низкомолекулярным поливинилпирролидоном (К-17). Наночастицы серебра имеют сферо-

²Lara H.H., Ayala-Núñez N.V., Ixtapan-Turrent L., Rodríguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1 // *Journal of nanobiotechnology*. 2010. Vol. 8. N 1. P. 1–10. DOI: 10.1186/1477-3155-8-1.

³Khandelwal N., Kaur G., Kumar N., Tiwari A. Application of silver nanoparticles in viral inhibition: a new hope for antivirals // *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*. 2014. Vol. 9. N 1. P. 175–186.

⁴Dorjnamji, D., Ariunaa M., Shim Y.K. Synthesis of silver nanoparticles using hydroxyl functionalized ionic liquids and their antimicrobial activity // *International journal of molecular sciences*. 2008. Vol. 9. N. 5. P. 807–820.

⁵Sondi I., Goia D.V., Matijević E. Preparation of highly concentrated stable dispersions of uniform silver nanoparticles // *Journal of colloid and interface science*. 2003. Vol. 260. N 1. P. 75–81.

⁶Aamodt K., Abelev B., Quintana A.A., Adamova D., Adare A.M., Aggarwal M.M., Barroso V.C. Elliptic flow of charged particles in Pb-Pb collisions at $\sqrt{s_{NN}} = 2.76$ TeV // *Physical review letters*. 2010. Vol. 105. N 25. P. 252–302.

⁷Galdiero S., Falanga A., Vitiello M., Cantisani M., Marra V., Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antiviral agents // *Molecules*. 2011. Vol. 16. N. 10. P. 8894–8918.

идальную форму размером от 1 до 90 нм и средним диаметром 35 ± 12 нм. Препарат обладает широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Проявляет высокую вирулицидную (противовирусную) и фунгицидную (противогрибковую) активность, оказывает ярко выраженное противовоспалительное действие.

В эксперименте использованы мыши ICR (масса 15–23 г, водопотребление 6–7 мл/гол., возраст 2 мес). Для моделирования развития инфекции, вызванной возбудителем Ньюкаслской болезни, мыши были заражены вирусом болезни Ньюкасла вакциной штамма «Ла-Сота». Вакцину вводили однократно интраназально индивидуально в дозе 20 мкл/гол. (20 доз).

После заражения были сформированы три группы ($n = 5$): одна контрольная и две опытных:

- мыши контрольной группы не были заражены вирусом болезни (ВН) Ньюкасла и не получали препараты наносеребра;
- мышам 1-й опытной группы, которые были заражены вакцинным штаммом ВН, выпаивали препарат Аргосил в дозе 1 мкг/г живой массы ежедневно;
- мышам 2-й опытной группы, зараженным вакцинным штаммом ВН, выпаивали препарат Арговит-Макси в расчете 1 мкг/г живой массы ежедневно.

Через 5 сут эксперимента мышей выводили из опыта методом церебрально-цервикальной дислокации в соответствии с принципами гуманности и требований европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Гистологические исследования проводили по стандартной методике. Кусочки тканей фиксировали в 10%-м забуференном формалине, обезвоживали спиртами и пропитывали парафином с использованием гистопроцессора STP-120. Парафиновые срезы депарафинировали ксилолом и окрашивали гематоксилин-эозином по Эрлиху.

Анализ вирусной нагрузки методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Из вну-

тренних органов (легкие, селезенка, кишечник) выделяли РНК, делали ОТ-ПЦР. РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с использованием реагента Лира (ООО «Биолабмикс», Новосибирск) в соответствии с инструкцией производителя. Синтез кДНК проводили с использованием олигонуклеотида N7.

Для подтверждения успешности заражения тестировали наличие геномной РНК вируса NDV методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. ПЦР проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем 67 мМ трис- HCl (pH 8,9), 16 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 2,4 мМ MgCl_2 ; 0,01% Твин 20; 0,2 мМ дНТФ; 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров 5'-atgctcaacctgtccctagca-3' 5'-tcaaactgcggatcatcacgt-3' и зонда FAM-tggaagtagagtgcagcccaaac-BHQ, 1–2 ед. HotStart Taq-ДНК полимеразы. ПЦР проводили на амплификаторе CFX (BioRad) по следующей программе: начальная денатурация – 95 °C 15 мин, далее 40 циклов: денатурация – 95 °C 10 с, отжиг – 60 °C 30 с.

Контроль выделяемости РНК из образцов проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени специфичного в отношении мРНК гена домашнего хозяйства glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) по протоколу, указанному выше, с использованием следующих праймеров: U 5' taGGCATGGACTGTGGGCATGA, R 5' taTTCACCACCATGGAGAAGGC и зонда ROX 5'TGCATCCTGCACCACCAACTG-CTTAG-BHQ2. Температура отжига праймеров составляла 64 °C.

Состав ПЦР буфера 1 × 60 mM Tris- HCl (pH 8,5 при 25 °C); 1,5 mM MgCl_2 ; 25 mM KCl; 10 mM 2-меркаптоэтанол; 0,1% Тритон X-100. В состав ПЦР смеси также добавляли dNTP до концентрации 0,25 mM и Hot-start Taq-ДНК полимеразы 2 ед. на реакцию. Реакцию проводили с использованием реалтайм амплификатора CFX (BioRad Laboratory).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ изменений вирусной нагрузки у мышей ICR, инфицированных вирусом Ньюкасл-

ской болезни, при использовании виروцидных препаратов *Арговит-Макси* и *Аргосил*. ПЦР анализ наличия вируса болезни Ньюкасла в легких у животных 1-й и 2-й опытных групп (получавших вироцидные препараты на основе наносеребра) характеризовался отсутствием геномной РНК этого вируса. У животных контрольной группы вирус детектировался методом ПЦР.

Наиболее широко вирус был представлен в желудочно-кишечном тракте у животных всех групп (его концентрация была наибольшей), что позволяет объяснить механизмы снижения концентрации вируса болезни Ньюкасла в легких через подавление транспорта вирусных частиц из кишечника в легкие по кровеносной системе (см. рис. 1).

У животных опытных групп на 6-й день после заражения вирусная РНК в легких не обнаружена в отличие от животных контрольной группы, где концентрация вируса достигала $3,19 \pm 1,26 \text{ Log}_{10} \text{ GE}/5\text{mkl}$.

Заражение вирусом НБ интраназально сопровождалось наличием вируса в легких только у животных контрольной группы. Это позволяет рассматривать применение виро-

цидных средств на основе серебра (включая *Арговит*, заведомо не всасывающийся), несмотря на сохранение вируса в кишечнике у животных опытных групп.

Несмотря на интраназальный способ заражения лабораторных моделей, очевидно неизбежное попадание вируса в кишечник из носоглотки. В исследованиях за 2020–2022 гг. уже упоминалось об относительно низкой интенсивности распространения вируса SARS-CoV-2 через легочную ткань. При этом носоглотка и кишечник рассматривались как основные источники поступления вирусного агента как в организм, так и в легкие [15–17]. Очевидно, наличие оси кишечник/легкие (*Gut/Lung*) остается значимым фактором для транспорта, в том числе и парамиксовирусов в легкие.

Результаты патологоанатомического вскрытия мышей контрольной и опытных групп. Во время эксперимента гибели мышей не произошло ни в одной из групп. При вскрытии у животных контрольной группы (зараженных вирусом НБ) наблюдали наличие крупноочаговой серозной пневмонии, характеризующейся участками гиперемии, и части легких с признаками эмфиземы. У мышей 2-й опытной группы отмечено более равномерное изменение цвета легкого по типу «карминового легкого», свидетельствующее о нарушении микроциркуляции воспалительного характера. Патологические изменения легких животных 1-й опытной группы отсутствовали (см. рис. 2).

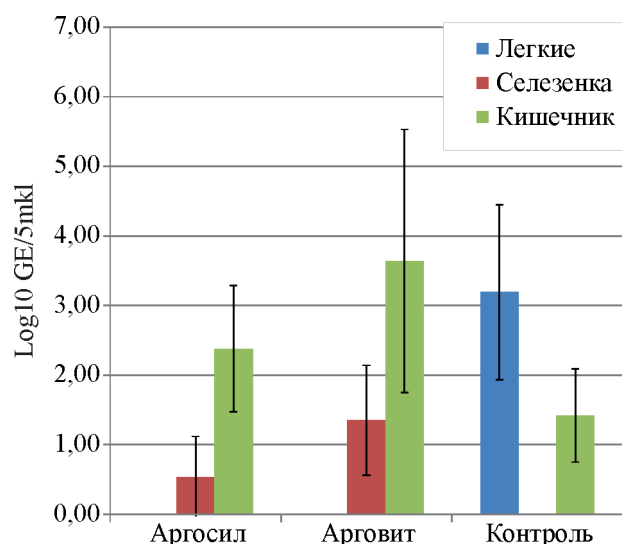


Рис. 1. Распределение вирусной нагрузки во внутренних органах у мышей, зараженных ВНБ, в группах, получающих вирулицидные препараты *Аргосил*, *Арговит*, и контрольной группы, $\text{Log}_{10} \text{ GE}/5\text{mkl}$ ($M \pm SD$)

Fig. 1. Distribution of the viral load in the internal organs of mice infected with VND, in groups receiving virucidal drugs *Argosil*, *Argovit* and the control group, $\text{Log}_{10} \text{ GE}/5\text{mkl}$ ($M \pm SD$)

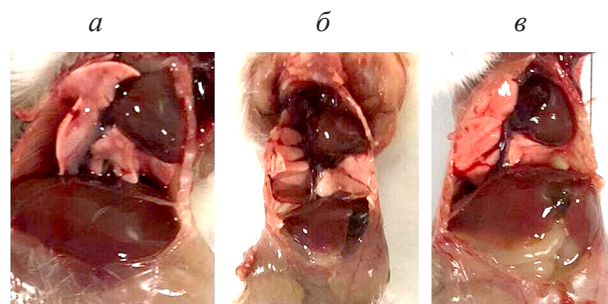


Рис. 2. Картина патологоанатомического вскрытия мышей, зараженных вирусом НБ: *а* – контрольная группа; *б* – 1-я опытная; *в* – 2-я опытная
Fig. 2. A picture of a pathological autopsy of mice infected with the ND virus: *a* – control group, *б* – 1st experimental, *в* – 2nd experimental

Особенности гистологических изменений в легких при использовании виروцидных препаратов серебра на модели вирусной пневмонии у мышей ICR. У животных контрольной группы наблюдали признаки утолщения межалвеолярных перегородок и сосудистую гиперемию. Периодически встречались отдельные эмфизематозные участки легких, что может свидетельствовать о компенсаторной одышке (см. рис. 3).

Выраженная сосудистая реакция преимущественно имела очаговый характер. Поражены отдельные доли легких (лобулярная

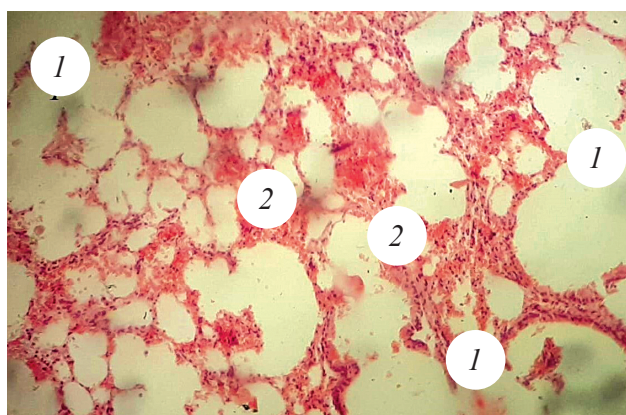


Рис. 3. Легкие контрольной группы на 6-е сутки после заражения. Окраска гематоксилин-эозином: 1 – зона эмфиземы; 2 – утолщение межалвеолярных перегородок. × 100

Fig. 3. Lungs of the control group, 6 days after the infection. Hematoxylin-eosin staining: 1 – zone of emphysema; 2 – thickening of the interalveolar septa. × 100

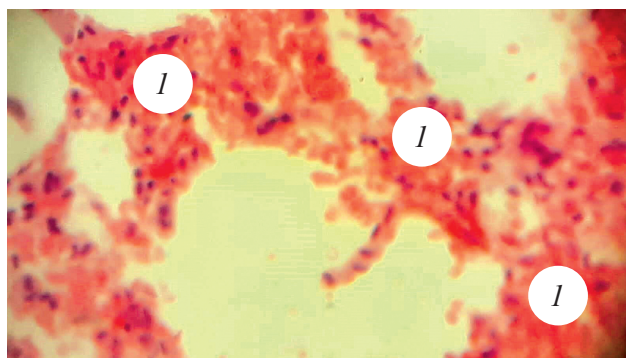


Рис. 4. Легкие контрольной группы на 6-е сутки после заражения: 1 – сосудистая гиперемия и утолщение межалвеолярных перегородок. Окраска гематоксилин-эозином. × 400

Fig. 4. Lungs of the control group, 6 days after the infection: 1 – vascular hyperemia and thickening of the interalveolar septa. Hematoxylin-eosin staining. × 400

пневмония) (см. рис. 4). Подобный тип патологии отмечен лишь у животных контрольной группы, не получавших препараты серебра с вироцидной активностью.

Несмотря на отсутствие генома вируса в легких у мышей опытных групп, на гистологических препаратах наблюдали патологические изменения, что может быть связано с интенсивным иммунным ответом на вирусную инфекцию. Как и в случае с заражением COVID-19, может быть неконтролируемая системная воспалительная реакция – синдром высвобождения цитокинов (CRS). Он возникает в результате высвобождения иммунными и неиммунными эффекторными клетками значительного количества провоспалительных цитокинов и, по-видимому, способствует воспалению и обширному повреждению легких [18]. Наличие иммунокомпетентных клеток, провоспалительных цитокинов и вирусного антигена в кишечнике может поддерживать состояние воспалительного процесса [19].

У животных 1-й опытной группы, получавших препарат Аргосил, воспалительные изменения были существенно менее выражены. Однако следует отметить наличие лимфоидно-макрофагальных, перибронхиальных инфильтратов (см. рис. 5–7).

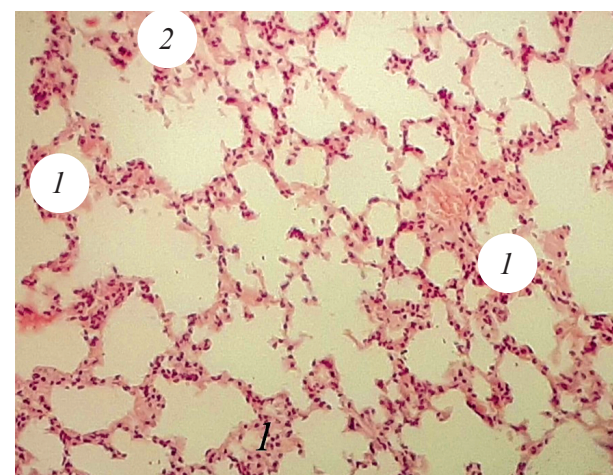


Рис. 5. Легкие животных 1-й опытной группы (Аргосил): 1 – утолщение межалвеолярных перегородок; 2 – гиалиновые тромбы. Окраска гематоксилин-эозином × 200

Fig. 5. Lungs of the animals of the 1st experimental group (Argosil): 1 – thickening of the interalveolar septa; 2 – hyaline thrombi. Hematoxylin-eosin staining. × 200

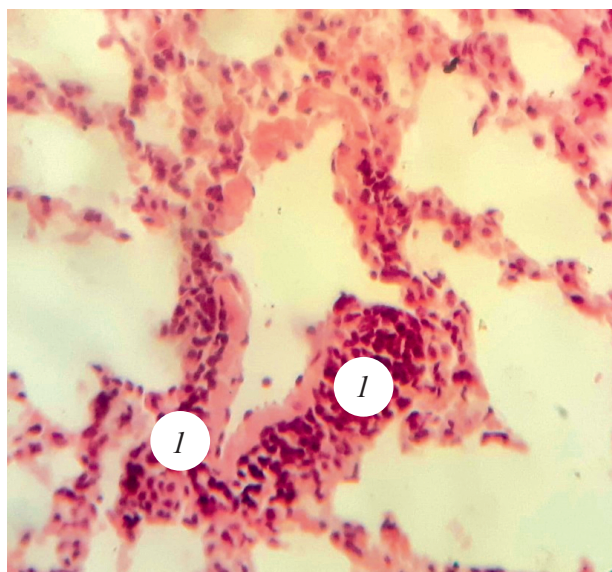


Рис. 6. Лимфомакрофагальная воспалительная инфильтрация у животных 1-й опытной группы (Аргосил):

1 – воспалительный инфильтрат. Окраска гематоксилин-эозином × 400

Fig. 6. Lymphomacrophage inflammatory infiltration of the 1st experimental group (Argosil):

1 – inflammatory infiltrate. Hematoxylin-eosin staining. × 400

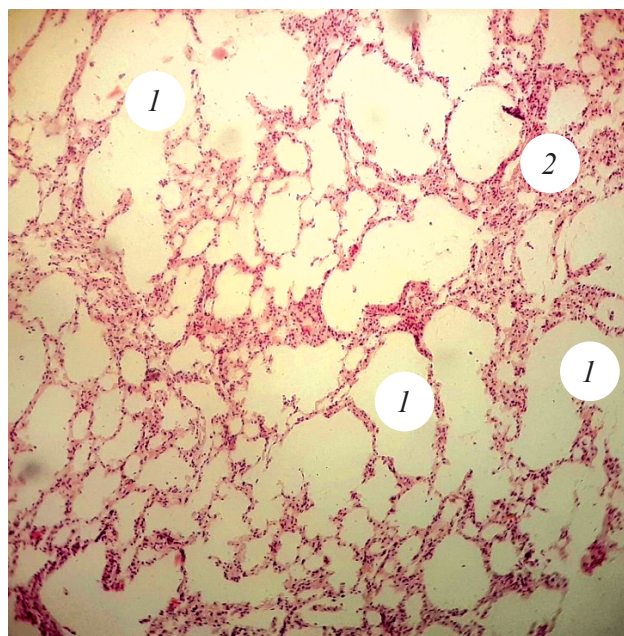


Рис. 7. Легкие у животных 2-й опытной группы (Арговит):

1 – зона эмфиземы; 2 – очаговое интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилин-эозином × 200

Fig. 7. Lungs of the animals of the 2nd experimental group (Argovit):

1 – zone of the emphysema; 2 – focal interstitial inflammation. Hematoxylin-eosin staining. × 200

У животных 2-й опытной группы, получавших препарат Арговит-Макси, выраженность перибронхиальных инфильтратов была существенно меньше, чем у животных контрольной и 1-й опытной групп.

В целом данные гистологических исследований не противоречат результатам ПЦР тестирования тканей легких на наличие геномной РНК вируса болезни Ньюкасла. Отсутствие вирусной РНК у животных опытных групп закономерно сопровождается отсутствием сосудистой гиперемии.

Наличие лимфоцитарных инфильтратов у животных, получавших препарат Аргосил, может быть обусловлено всасыванием препарата и накоплением его в легких.

ВЫВОДЫ

1. Отсутствие геномной РНК вируса НБ в легких у животных, получавших препараты Аргосил и Арговит-Макси, позволяет рассматривать применение вироцидных средств на основе наносеребра в качестве средства для лечения болезни Ньюкасла.

2. Менее выраженные воспалительные изменения в тканях легких у мышей опытных групп в сравнении с животными контрольной свидетельствуют о возможности применения противовирусных средств на основе наночастиц серебра и органических молекул серебра.

3. Для фармакопрофилактики болезни Ньюкасла представляется перспективным применение вироцидных средств на основе нано- и органического серебра в период, предшествующий формированию поствакцинального иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хлып Д.Н. Болезнь Ньюкасла // БИО. 2021. Т. 244. № 1 С. 5–21.
2. Chekhlyayeva T.S., Erokhov D.V., Andrievskaya I.Y., Zherdeva P.E., Tikhonova N.T. Genetic diversity of the mumps viruses (Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus): an overview // Problems of Virology. 2022. Vol. 67. N 2. P. 95–106. DOI: 10.36233/0507-4088-98.
3. Howard L.M., Edwards K.M., Zhu Y., William D.J., Self W.H., Jain S., Grijalva C.G.

- Parainfluenza virus Types 1–3 infections among children and adults hospitalized with community-acquired pneumonia // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 73. N 11. P. e4433–e4443. DOI: 10.1093/Cid/Ciaa973.
4. Singh R.K., Dhama K., Chakraborty S., Tiwari R., Natesan S., Khandia R., Mourya D.T. Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies—a comprehensive review // *Veterinary Quarterly*. 2019. Vol. 39. N 1. P. 26–55. DOI:10.1080/01652176.2019.1580827.
 5. UlRahman A., Ishaq H.M., Raza M.A., Shabbir M.Z. Zoonotic potential of Newcastle disease virus: Old and novel perspectives related to public health // *Reviews in medical Virology*. 2022. Vol. 32. N 1. P. e2246. DOI: 10.1002/rmv.2246.
 6. Джавадов Э.Д., Хлын Д.Н., Сажяев И.М., Степанова С.В. Болезнь Ньюкасла: патогенез, диагностика и профилактика // *БИО*. 2021. № 5 (248). С. 22–30.
 7. Luceri A., Francese R., Lembo D., Ferraris M., Balagna C. Silver nanoparticles: review of antiviral properties, mechanism of action and applications // *Microorganisms*. 2023. Vol. 11. N 3. P. 629. DOI: 10.3390/microorganisms11030629.
 8. More P.R., Pandit S., Filippis A.D., Franci G., Mijakovic I., Galdiero M. Silver nanoparticles: bactericidal and mechanistic approach against drug resistant pathogens // *Microorganisms*. 2023. Vol. 11. N 2. P. 369. DOI: 10.3390/microorganisms11020369.
 9. Неведова Е.В., Шкиль Н.Н. Влияние наночастиц серебра на морфологические, биохимические и иммунологические показатели крови коров, больных серозной формой мастита // *Российская сельскохозяйственная наука*. 2021. № 6. С. 56–59. DOI: 10.31857/S2500262721060107.
 10. Shkil N.N., Nefyodova E.V., Shkil N.A., Nozdrin G.A., Lazareva M.V., Rasputina O.V., Ryumkina I.N. Adjuvant properties of silver and dimethyl sulfoxide nanoparticles in studying antibacterial activity of antibiotics against *E. coli* // *International journal of agriculture and biological science*. 2020. Vol. 4. P. 119–126. DOI: 10.5281/zenodo.4286955.
 11. Хлын Д. Тривирон: профилактика и лечение вирусных заболеваний // *Животноводство России*. 2020. № 4. P. 10–12.
 12. Luceri A., Francese R., Lembo D., Ferraris M., Balagna C. Silver nanoparticles: review of antiviral properties, mechanism of action and applications // *Microorganisms*. 2023. Vol. 11. N 3. P. 629. DOI: 10.3390/microorganisms11030629.
 13. Nefedova E., Koptev V., Bobikova A.S., Cherepushkina V., Mironova T., Afonyushkin V., Shkil N., Donchenko N., Kozlova Yu., Sigareva N. The Infectious Bronchitis Coronavirus Pneumonia Model Presenting a Novel Insight for the SARS-CoV-2 Dissemination Route // *Veterinary Sciences*. 2021. Vol. 8. N 10. P. 239. DOI: 10.3390/vetsci8100239.
 14. Morris D., Ansar M., Speshock J., Ivanciuc T., Qu Y., Casola A., Garofalo R.P. Antiviral and immunomodulatory activity of silver nanoparticles in experimental RSV infection // *Viruses*. 2019. Vol. 11. N 8. P. 732. DOI: 10.3390/v11080732.
 15. Jeremiah S.S., Miyakawa K., Morita T., Yamakawa Y., Ryo A. Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2 // *Biochemical and biophysical research communications*. 2020. Vol. 533. N 1. P. 195–200. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.018.
 16. Ratan Z.A., Mashrur F.R., Chhoan A.P., Shahriar S.M., Haidere M.F., Runa N.J., Cho J.Y. Silver nanoparticles as potential antiviral agents // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. N 12. P. 2034. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122034.
 17. Afonyushkin V.N., Akberdin I.R., Kozlova Y.N., Schukin I.A., Mironova T.E., Bobikova A.S., Kolpakov F.A. Multicompartmental mathematical model of SARS-CoV-2 distribution in human organs and their treatment // *Mathematics*. 2022. Vol. 10. N 11. P. 1925. DOI: 10.3390/math10111925.
 18. Darif D., Hammi I., Kihel A., Saik I.E.I., Guesous F., Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? // *Microbial pathogenesis*. 2021. Vol. 153. P. 104799. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104799.
 19. Zollner A., Koch R., Jukic A., Pfister A., Meyer M., Rössler A., Tilg H. Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 163. N 2. P. 495–506. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.037.

REFERENCES

1. Khlyp D.N. Newcastle disease. *BIO = BIO*, 2021, vol. 244, no. 1, pp. 5–21. (In Russian).
2. Chekhlyayeva T.S., Erokhov D.V., Andrievskaya I.Y., Zherdeva P.E., Tikhonova N.T. Genetic diversity of the mumps viruses (Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus): an overview. *Problems of Virology*, 2022, vol. 67, no. 2, pp. 95–106. DOI: 10.36233/0507-4088-98.
3. Howard L.M., Edwards K.M., Zhu Y., William D.J., Self W.H., Jain S., Grijalva C.G. Parainfluenza virus Types 1–3 infections among children and adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, vol. 73, no. 11, pp. e4433–e4443. DOI: 10.1093/Cid/Ciaa973.
4. Singh R.K., Dhama K., Chakraborty S., Tiwari R., Natesan S., Khandia R., Mourya D.T. Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies—a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 2019, vol. 39, no. 1, pp. 26–55. DOI:10.1080/01652176.2019.1580827.
5. UIRahman A., Ishaq H.M., Raza M.A., Shabbir M.Z. Zoonotic potential of Newcastle disease virus: Old and novel perspectives related to public health. *Reviews in medical Virology*, 2022, vol. 32, no. 1, p. e2246. DOI: 10.1002/rmv.2246.
6. Javadov E.D., Khlyp D.N., Sazhaev I.M., Stepanova S.V. Newcastle disease: pathogenesis, diagnosis and prevention. *BIO = BIO*, 2021, no. 5 (248), pp. 22–30. (In Russian).
7. Luceri A., Francese R., Lembo D., Ferraris M., Balagna C. Silver nanoparticles: review of antiviral properties, mechanism of action and applications. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 3, p. 629. DOI: 10.3390/microorganisms11030629.
8. More P.R., Pandit S., Filippis A.D., Franci G., Mijakovic I., Galdiero M. Silver nanoparticles: bactericidal and mechanistic approach against drug resistant pathogens. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 2, p. 369. DOI: 10.3390/microorganisms11020369.
9. Nefedova E.V., Shkil N.N. The effect of silver nanoparticles on the morphological, biochemical and immunological parameters of blood of cows with a clinical form of mastitis. *Rossiyskaya sel'skohozyajstvennaya nauka = Russian Agricultural Sciences*, 2021, no. 6, pp. 56–59. (In Russian). DOI: 10.31857/S2500262721060107.
10. Shkil N.N., Nefyodova E.V., Shkil N.A., Nozdrin G.A., Lazareva M.V., Rasputina O.V., Ryumkina I.N. Adjuvant properties of silver and dimethyl sulfoxide nanoparticles in studying antibacterial activity of antibiotics against *E. coli*. *International journal of agriculture and biological science*, 2020, vol. 4, pp. 119–126. DOI: 10.5281/zenodo.4286955.
11. Khlyp D. Triviron: prevention and treatment of viral diseases. *Zhivotnovodstvo Rossii = Animal Husbandry of Russia*, 2020, no. 4, pp. 10–12. (In Russian).
12. Luceri A., Francese R., Lembo D., Ferraris M., Balagna C. Silver nanoparticles: review of antiviral properties, mechanism of action and applications. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 3, p. 629. DOI: 10.3390/microorganisms11030629.
13. Nefedova E., Koptev V., Bobikova A.S., Cherepushkina V., Mironova T., Afonyushkin V., Shkil N., Donchenko N., Kozlova Yu., Sigareva N. The Infectious Bronchitis Coronavirus Pneumonia Model Presenting a Novel Insight for the SARS-CoV-2 Dissemination Route. *Veterinary Sciences*, 2021, vol. 8, no. 10, p. 239. DOI: 10.3390/vetsci8100239.
14. Morris D., Ansar M., Speshock J., Ivanciuc T., Qu Y., Casola A., Garofalo R.P. Antiviral and immunomodulatory activity of silver nanoparticles in experimental RSV infection. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 8, p. 732. DOI: 10.3390/v11080732.
15. Jeremiah S.S., Miyakawa K., Morita T., Yamaoka Y., Ryo A. Potent Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2. *Biochemical and biophysical research communications*, 2020, vol. 533, no. 1, pp. 195–200. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.018.
16. Ratan Z.A., Mashrur F.R., Chhoan A.P., Shahriar S.M., Haidere M.F., Runa N.J., Cho J.Y. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, no. 12, p. 2034. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122034.
17. Afonyushkin V.N., Akberdin I.R., Kozlova Y.N., Schukin I.A., Mironova T.E., Bobikova A.S., Kolpakov F.A. Multicompartmental mathematical model of SARS-CoV-2 distribution in human organs and their treatment. *Mathematics*, 2022, vol. 10, no. 11, p. 1925. DOI: 10.3390/math10111925.

18. Darif D., Hammi I., Kihel A., Saik I.E.I., Gues-sous F., Akarid K. The pro-inflammatory cy-tokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial pathogenesis*, 2021, vol. 153, p. 104799. DOI: 10.1016/j.mic-path.2021.104799.
19. Zollner A., Koch R., Jukic A., Pfister A., Mey-er M., Rössler A., Tilg H. Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases. *Gastroen-terology*, 2022, vol. 163, no. 2, pp. 495–506. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.037.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сумарокова А.Д., аспирант

✉ **Афонюшкин В.Н.**, кандидат биологиче-ских наук, ведущий научный сотрудник; **адрес для переписки:** Россия, 630501, Новосибирская область, р.п. Краснообск, а/я 463; e-mail: lisocim@mail.ru

Миронова Т.Е., младший научный сотрудник

Черепушкина В.С., младший научный со-трудник

Афонюшкин А.В., студент

Стацевич Л.Н., кандидат биологических наук, доцент

Сильников В.Н., доктор химических наук, за-ведующий лабораторией

AUTHOR INFORMATION

Anastasia D. Sumarokova, Post-graduate Student

✉ **Vasily N. Afonyushkin**, Candidate of Science in Biology, Lead Researcher; **address:** PO Box 463, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russia; e-mail: lisocim@mail.ru

Tatyana E. Mironova, Junior Researcher

Victoria S. Cherepushkina, Junior Researcher

Artem V. Afonyushkin, Student

Lyudmila N. Stastevich, Candidate of Science in Biology, Associate Professor

Vladimir N. Silnikov, Doctor of Science in Chemistry, Laboratory Head

Дата поступления статьи / Received by the editors 26.04.2024
Дата принятия к публикации / Accepted for publication 17.06.2024
Дата публикации / Published 21.08.2024