

УДК: 619:[615.28:612.1]:578.831.11
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.31

ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТОВ СЕРЕБРА У ЛАБОРАТОРНЫХ ICR МЫШЕЙ, ЗАРАЖЕННЫХ ВИРУСОМ БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА

Сумарокова А.Д.^{1*} – асп. 2-го года обучения кафедры фармакологии и общей патологии (ORCID 0009-0003-5219-728X); Стацевич Л.Н.¹ – канд. биол. наук, доц. кафедры фармакологии и общей патологии (ORCID 0009-0002-0276-3960); Афонюшкин В.Н.^{1,2} – канд. биол. наук, зав. сектором молекулярной биологии, доц. кафедры микробиологии и гигиены животных (ORCID 0000-0001-5177-4733); Коптев В.Ю.² – канд. ветеринар. наук, вед. науч. сотр. (ORCID 0000-0003-0537-6659); Черепушкина В.С.^{1,2} – магистрант, мл. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-3378-7335).

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный аграрный университет»

²ФГБУН «Сибирский федеральный центр агробиотехнологий СФНЦА РАН»

*stasaaan@gmail.co

Keywords: hematological changes, newcastle disease virus, nanosilver, peripheral blood parameters, Argovit, Argosil, immunity.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке научного проекта № 20-416-540006 Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

Поступила: 15.04.2024

Принята к публикации: 10.06.2024

Опубликована онлайн: 28.06.2024



РЕФЕРАТ

Результаты исследований крови являются важными индикаторами для оценки и мониторинга состояния здоровья, процессов адаптации и метаболических состояний организма. В настоящее время данных о влиянии вируса Ньюкаслской болезни на показатели периферической крови у животных недостаточно, также отсутствует информация об изменениях этих показателей при Ньюкаслской болезни и одновременном использовании животным препаратов серебра. Хотя механизмы противовирусного действия наночастиц серебра еще до конца не изучены, исследования показывают их эффективность. Целью данного исследования было изучение изменения гематологических показателей при использовании препаратов серебра у лабораторных мышей линии ICR, зараженных вирусом Ньюкасла. Объектом изучения была кровь лабораторных мышей ICR, зараженных вирусом Ньюкасла, и здоровых в качестве контроля, а также препараты серебра: Аргосил и Арговит-Макси. В результате проведенных гематологических исследований было установлено значительное влияние вируса Ньюкаслской болезни на гематологические показатели. Было продемонстрировано отклонение основных показателей крови у зараженных животных: отмечалось повышение количества гранулоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрит; были снижены – число лимфоцитов, а также средний объем эритроцитов. Также, установлено, что использование препарата Аргосил достоверно снижает содержание моноцитов у ICR мышей на фоне вирусной инфекции

Ньюкаслской болезни. Использование препарата Арговит достоверно влияет на снижение моноцитов и эритроцитарные показатели крови: увеличивает количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, и снижает среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

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 [1, 2]. Вирус болезни Ньюкасла (ВНБ) – это РНК-содержащий вирус семейства Paramyxoviridae, ПМВ-1 [3]. Семейство Парамиксовирусов содержит опасные для человека и животных патогены, включая вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус Нипах, вирус парагриппа 5 (PIV5) и ВНБ [4-6]. В зависимости от вирулентности и тропизма штаммов вируса, а также иммунного статуса и возраста птицы, могут развиваться респираторные, пищеварительные и неврологические симптомы с глубоким подавлением иммунитета [2, 7]. Легкая системная инфекция Ньюкаслской болезни (НБ), поражающая только дыхательную и неврологическую системы, может наблюдаться у людей и животных [7].

Гематологические исследования необходимы при диагностике заболеваний разной этиологии. Они являются не только значимыми показателями физиологического статуса организма, но и важными индикаторами, которые могут быть использованы для оценки и мониторинга состояния здоровья, процессов адаптации и метаболических состояний организма [8]. В настоящее время интерес представляет изучение динамики гематологических показателей у животных, зараженных вирусом Ньюкасла при применении препаратов серебра.

Препараты серебра уже давно изучают и применяют в качестве противомикробных и противовирусных средств, противовоспалительных лекарств, а также как анальгетики и биологически активные добавки, направленные на повышение продуктивности, иммунного статуса животных, и даже в качестве синергетиков для антибиотиков [9-11].

Противовирусные средства отличаются от вирустатических препаратов тем, что они действуют напрямую и стремительно, разрушая вирусные мембраны при контакте с ними или путем связывания с белками вирусной оболочки. Тем не менее, взаимодействие наночастиц серебра (НС) с вирусами все еще остается неизученной областью. Однако, механизм действия НС, как противовирусного и вирулицидного средства, был изучен в отношении нескольких оболочечных вирусов. Было высказано предположение, что наночастицы связываются с гликопротеином вирусной оболочки и ингибируют вирус путем связывания с участками дисульфидной связи CD4-связывающего домена в гликопротеине gp120 вирусной оболочки ВИЧ-1 [12].

Имеются доказательства высокой аффинности связывания наночастиц с ДНК вируса гепатита В и внеклеточными вирионами различных размеров (10 и 50 нм). Более того, с помощью анализа титрования ультрафиолетового видимого поглощения было продемонстрировано, что наночастицы серебра также могут ингибировать продукцию РНК вируса гепатита В и внеклеточных вирионов *in vitro* [13].

Известно, что Ag в различных формах инактивирует вирусы путем денатурирования ферментов посредством реакций с сульфгидратными, амино-, карбоксильными, фосфатными и имидазольными группами [14]. Также, наносеребро может препятствовать слиянию вирусной мембраны, препятствуя проникновению вируса в клетку-хозяина. Наночастицы серебра имеют и другие участки вмешательства в жизненный цикл вируса, помимо слияния или проникновения [15].

Новейшие исследования показывают, что наиболее изученным и успешно ингибируемым с помощью НС вирусом является вирус гриппа А. Хотя механизмы противовирусного действия НС все еще

до конца не изучены, исследования уже показывают их эффективность, поэтому использование наносеребра можно рассматривать как из вариантов противовирусной терапии [16].

Цель исследования – изучить изменения гематологических показателей при применении препаратов серебра у лабораторных мышей линии ICR, зараженных вирусом Ньюкасла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В эксперименте использовались препараты серебра:

Аргосил – средство, представляющее собой дигидроксоцистинодиаминодиаргенат натрия, обладающее антибактериальной активностью. Представляет собой комплекс двух ионов серебра с динатриевой солью природной аминокислоты L-цистина, связанных координационной связью, отвечающий формуле $C_6H_{12}Ag_2N_2Na_2O_6S_2$. Обладает выраженным антибактериальным действием по отношению к патогенным штаммам стафилококка, протей, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также подавляет рост дрожжей, обладает низкой токсичностью и стабилен при хранении.

Арговит-Макси – высокодисперсное (кластерное) серебро, стабилизированное полимером медицинского назначения – низкомолекулярным поливинилпирролидоном (К-17). Препарат обладает широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая антибиотикоустойчивые госпитальные штаммы. Проявляет высокую вирулицидную (противовирусную) и фунгицидную (противогрибковую) активность; оказывает ярко выраженное противовоспалительное действие.

В эксперименте использовались разнополые мыши линии ICR в возрасте 2 месяцев (масса 15-23 гр., водопотребление 6-7 мл на голову). Для моделирования развития инфекции мыши были заражены

вирусом Ньюкасла (ВН) вакциной штамма «Ла-Сота». Вакцину вводили однократно интраназально, индивидуально в дозе 20 мкл (20 доз) на голову. После заражения были сформированы 4 группы:

Мыши первой группы (n=5) были использованы в качестве контроля – не были заражены ВН и не получали препараты наносеребра.

Мыши второй группы (n=5) были заражены вакцинным штаммом ВН, и также не получали препараты наносеребра.

Мышам третьей опытной группы (n=5), которые были так же заражены вакцинным штаммом ВН, выпаивали препарат Аргосил в дозе 1 мкг/г живой массы ежедневно.

Мышам четвертой опытной группы (n=5), зараженным вакцинным штаммом ВН, выпаивали препарат Арговит-Макси в расчете 1 мкг/г живой массы ежедневно.

Через пять суток эксперимента мыши выводились 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 (ETS №123, Страсбург, 18 марта 1986 г.). У каждой мыши собирали кровь непосредственно перед эвтаназией для исследования на гематологическом анализаторе Mindray BC-2800 Vet. За показатели нормы были приняты данные, полученные от мышей контрольной группы.

Полученные в ходе исследований результаты были проанализированы и обработаны с использованием программы MS Office Excel. В связи с малочисленными выборками сравнение групп осуществляли с использованием метода Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми, если вероятность случайности не превышает 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Всего нами было проанализировано 20 образцов крови мышей каждой группы, в которых определяли общее количество лейкоцитов (WBC), абсолютное содержание лимфоцитов (Lymph#), моноцитов (Mon#) и гранулоцитов (Gran#), общее

число эритроцитов (RBC), содержание гемоглобина (HGB), гематокрит (HCT), а также эритроцитарные индексы - средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в

эритроците (MCHC). Было исследовано общее число тромбоцитов (PLT).

После проведения исследований крови у мышей контрольной и опытных групп были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1 – Гематологические показатели контрольной и опытных групп мышей, (M±m)

Параметры	Группа			
	Контрольная	Вторая опытная	Третья опытная (Аргосил)	Четвертая опытная (Арговит)
Общее количество лейкоцитов, WBC	5,75±1,15	4,54±0,97	3,30±0,46	4,34±0,52
Абсолютное содержание лимфоцитов, Lymph#	3,36±0,64	2,08±0,46	1,72±0,29	2,38±0,46
Абсолютное содержание моноцитов, Mon#	0,36±0,10	0,32±0,10	0,10±0,03 ^Δ	0,13±0,02 ^Δ
Абсолютное содержание гранулоцитов, Gran#	1,70±0,40	2,16±0,45	1,28±0,17	1,82±0,12
Общее число эритроцитов, RBC	6,08±0,40	8,10±0,37**	7,78±0,30**	9,31±0,09** ^{ΔΔ}
Содержание гемоглобина, HGB	106,60±10,03	127,20±4,21**	121,80±2,92	137,00±1,24** ^Δ
Гематокрит, HCT	29,23±2,09	35,86±1,89*	33,96±1,52*	40,46±0,52** ^Δ
Средний объем эритроцита, MCV	46,83±0,52	44,26±0,38**	43,72±0,39**	43,52±0,71**
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCH	17,03±0,66	15,72±0,22	15,66±0,30	14,66±0,15** ^{ΔΔ}
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, MCHC	367,85±10,68	356,20±7,46	358,80±8,50	338,40±2,37 ^Δ
Общее число тромбоцитов, PLT	197,75±108,69	239,80±69,73	229,80±53,04	323,80±58,22

*Примечание: * - разница статистически значима ($p \leq 0,05$) в сравнении с данными контрольной группы; ** - разница статистически значима ($p \leq 0,01$) в сравнении с данными контрольной группы; ^Δ - разница статистически значима ($p \leq 0,05$) относительно зараженной (второй опытной) группы; ^{ΔΔ} - разница статистически значима ($p \leq 0,01$) относительно зараженной (второй опытной) группы.*

Нами было выяснено, что общее число лейкоцитов у мышей 2 опытной группы было ниже в сравнении с контролем на 0,26%. Абсолютное содержание лимфоцитов и моноцитов у мышей во второй опытной группе были ниже в сравнении с подобными показателями у особей контрольной группы на 38,1% и 11,1% соответственно.

Стоит отметить, что у зараженных животных второй опытной группы было

повышено абсолютное содержание гранулоцитов на 27% в сравнении с контролем (табл. 1).

Содержание эритроцитов было статистически значимо выше на 0,5% ($p \leq 0,01$) у мышей 2 опытной группы в сравнении с животными контроля. Также, у мышей второй группы относительно контроля гемоглобин был повышен на 19,3% ($p \leq 0,01$), отмечено снижение MCH – на 3,2%, MCV – на 6,5% ($p \leq 0,01$), MCHC –

на 7,7% (табл. 1).

У мышей второй группы относительно контроля был повышен показатель гематокрита – на 22,7% (при $p \leq 0,05$) и содержание тромбоцитов – на 1,3%.

Несмотря на то, что такие показатели крови, как общее число лейкоцитов, лимфоциты, средняя концентрация гемоглобина, средняя концентрация гемоглобина в эритроците и тромбоциты у животных 2 опытной группы относительно контроля изменялись, эти изменения не были статистически значимы (табл.1).

Показатели периферической крови у животных, которые получали препараты на основе органических молекул серебра и наночастиц серебра (3 опытная и 4 опытная группы), отличались от полученных данных контрольной и второй опытной групп (табл. 1).

Мыши 3 опытной группы относительно 4 опытной имели статистически значимые различия по показателям лейкоцитов и гранулоцитов в виде их снижения на 24% и 29,7% ($p \leq 0,05$). Также, значимо было снижение таких показателей, как гематокрит – на 16,1% ($p \leq 0,01$), гемоглобин – на 11,1% ($p \leq 0,01$), эритроциты – на 16,4% ($p \leq 0,01$) и увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроците – на 6,8% ($p \leq 0,01$) и средней концентрации гемоглобина в эритроците – на 5,9% ($p \leq 0,05$).

В сравнении с данными второй опытной группы мыши 3 опытной группы, получавшие Аргосил, имели сниженные показатели общего числа лейкоцитов – на 27,4%, абсолютного содержания лимфоцитов – на 17,3%, моноцитов – на 68,7% ($p \leq 0,05$) и гранулоцитов – на 40,7%.

У мышей 3 опытной группы были ниже, чем у аналогов во 2-й группе такие показатели, как число эритроцитов – на 4%, содержание гемоглобина – на 4,3%. Отмечалось уменьшение показателя MCV – на 1,2% и MCH – на 0,4%. Относительно зараженных мышей, не получавших препараты, в крови животных третьей опытной группы на 0,7% возростала средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

В крови мышей 3 опытной группы

отмечалось снижение гематокрита на 5,3% и тромбоцитов – на 4,2% в сравнении с контролем.

При этом относительно контрольной группы мышей, в третьей группе отмечено: повышение эритроцитов на 27,9% ($p \leq 0,01$), содержания гемоглобина – на 14,3%, показателя гематокрита – на 16,2% ($p \leq 0,05$) и числа тромбоцитов – на 16,2%. Ниже были такие показатели, как средний объем эритроцита – на 6,7% ($p \leq 0,01$) и средняя концентрация гемоглобина – на 8,1%, а также средняя концентрация гемоглобина в эритроците – на 2,5%.

Относительно контрольной группы мышей, в третьей группе были снижены – общее число лейкоцитов (42,6%), абсолютное содержание лимфоцитов – на 48,8%, моноцитов – на 72,2% и абсолютное содержание гранулоцитов на 24,7%.

В крови мышей 4 опытной группы, получавших Арговит, в сравнении с показателями крови зараженных животных 2 опытной группы, отмечалось снижение по таким параметрам крови как: общее число лейкоцитов (4,4%), абсолютное содержание моноцитов – на 59,4% ($p \leq 0,05$), и гранулоцитов – на 15,7%, Абсолютное содержание лимфоцитов было выше на 14,4%.

В четвертой группе относительно второй опытной группы, в крови достоверно было повышено содержание эритроцитов – на 14,9% ($p \leq 0,01$), гемоглобина – на 7,7% ($p \leq 0,05$). Отмечалось снижение MCV (1,7%) и MCH – на 6,8% ($p \leq 0,01$), MCHC – на 5% ($p \leq 0,05$). Повышен был показатель гематокрита – на 12,8%. Значительно было повышено число тромбоцитов – на 35%.

В сравнение с данными контрольной группы мыши 4 опытной, получавшие Арговит, имели следующие показатели крови. Отмечалось снижение общего числа лейкоцитов на 24,5%, при этом были повышены абсолютное число гранулоцитов на 7%, лимфоцитов на 29,2% и моноцитов на 63,9%.

В 4 опытной группе достоверно изменялись следующие показатели крови: повышено число эритроцитов на 27,9%

($p \leq 0,01$), содержание гемоглобина на 14,3% ($p \leq 0,01$), гематокрит на 16,2% ($p \leq 0,01$) в сравнение с аналогичными показателями крови мышей контрольной группы.

В сравнении с контрольными показателями, в 4 опытной группе отмечалось снижение MCV на 7,1% (при $p \leq 0,01$), MCH на 14% ($p \leq 0,01$), и MCHC на 8%.

В крови мышей 4 опытной группы было повышено число тромбоцитов на 16,2% в сравнении с данными контрольной группы.

Именно в четвертой группе были самые высокие показатели эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов. Самое высокое содержание лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов было у моделей контрольной группы, а гранулоцитов – у зараженных мышей (2 опытная).

После проведения исследования нами были получены результаты, указывающие на изменения лейкоцитарных и эритроцитарных показателей крови у животных 2-4 опытных групп.

Полученные нами данные гематологических показателей, зараженных ВНБ мышей (2 опытная группа) имеет совпадение с данными из исследований 2018-2019 гг., в которых Малик М., Фаеджи С.О. и другие авторы обнаружили снижение моноцитов у домашней птицы, пораженной Ньюкаслской болезнью. При этом такие показатели, как лейкоциты и лимфоциты у зараженных птиц были значительно увеличены [17, 18]. Нашим экспериментом данные по увеличению числа лейкоцитов и лимфоцитов у зараженных мышей не подтверждаются. О повышении гранулоцитов у зараженных животных в указанных исследованиях не говорится, но в нашем опыте изменения по этому показателю имеют статистическую значимость ($p \leq 0,01$). Такие показатели, как MCH, MCV и MCHC у зараженных птиц по результатам указанных выше исследований были значительно увеличены, а гемоглобин и гематокрит снижены [17, 18], что не соответствует данным наших исследований. Это может быть связано с выбором нами другого вида животных в

качестве экспериментальной модели.

Можно предположить, что при наличии вирусного агента в организме, особенно в легких, повышение числа эритроцитов у всех зараженных мышей (2-4 опытные группы) относительно данных контрольной группы было связано с компенсаторной наработкой их красным костным мозгом на фоне возможной дыхательной недостаточности.

Исходя из данных литературных источников, обычно при инфекциях лейкоцитарные показатели крови должны повышаться, что обусловлено защитной функцией иммунной системы, а эритроцитарные и тромбоцитарные снижаться, так как поражаются органы дыхания. Но в ряде исследований отмечается, что при тяжелых или продолжительных вирусных инфекциях, а также при угнетении или истощении защитных механизмов организма может наблюдаться лейкопения и лимфоцитопения. Снижение же общего числа лейкоцитов и моноцитарных элементов в периферической крови часто указывает именно на острую вирусную инфекцию [19, 20].

Как следует из полученных результатов, использованные нами препараты серебра неоднозначно повлияли на показатели периферической крови у зараженных НБ мышей. При использовании и Аргосила, и Арговита у зараженных мышей (3 и 4 группы) относительно 2 группы было снижено относительное количество моноцитов.

В группе, получавшей Аргосил, статистически значимым относительно 2 опытной группы было снижение моноцитов ($p \leq 0,05$), было снижено содержание лимфоцитов.

В группе Арговита (4 опытная группа) относительно 2 опытной группы статистически значимым было снижение моноцитов, отмечено так же незначимое снижение гранулоцитов и увеличение лимфоцитов.

Отмечалось изменение эритроцитарных показателей: увеличение количества эритроцитов ($p \leq 0,01$), гемоглобина ($p \leq 0,05$), гематокрита ($p \leq 0,05$), и сниже-

ние среднего объема гемоглобина ($p \leq 0,01$), средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p \leq 0,05$).

Увеличение эритроцитарных и тромбоцитарных показателей у зараженных мышей 4 опытной группы относительно контроля и 2 опытной группы в нашем эксперименте может отражать ответную реакцию на развивающееся гипоксию и воспаление при вирусных инфекциях. Повышение гемоглобина и гематокрита может так же указывать на наличие дыхательной недостаточности [21, 22].

Полученные нами данные не противоречат исследованиям других авторов о влиянии препаратов наносеребра на морфологические показатели периферической крови животных. В исследовании 2016 года было отмечено умеренное увеличение тромбоцитов и снижение лейкоцитов у здоровых мышей, получавших высокие дозы препаратов Повиаргол и Арговит [23]. В исследовании 2017 года было отмечено увеличение эритроцитарных и тромбоцитарных показателей у ремонтного молодняка птицы при использовании препарата кластерного серебра – Аргодез [24]. Авторы исследования 2021 года отметили достоверное снижение лейкоцитов при применении кластерного серебра Арговит для лечения коров с серозной формой мастита, также отмечалось незначительное снижение моноцитов и повышение гемоглобина [10]. Также, в исследовании 2014 года показано, что использование коллоидного раствора наночастиц серебра достоверно снижает процентное и абсолютное количество моноцитов на фоне генерализованной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus zooepidemicus*, а также уменьшают ее клинические проявления. Но при этом НЧ серебра не влияют на эритроцитарные и тромбоцитарные показатели крови крыс при внутривенном введении на фоне генерализованной инфекции [25].

Снижение абсолютного количества моноцитов у мышей опытных групп может быть связано с двумя факторами. Первый - позитивная динамика освобож-

дения организма от вируса, путем миграции моноцитов в очаги воспаления, так как наночастицы серебра имеют иммуномодулирующий эффект и способны подавлять синтез цитокинов, влияющих на иммунный ответ, в частности TNF- α , IL-12, IL- β [26, 27]. Второй – возможное токсическое влияние самих наночастиц и молекул серебра на мононуклеарные фагоциты, ведущее к провоспалительным эффектам [28]. Следует отметить, что, по данным литературы, отсутствуют исследования, в которых определялись бы гематологические показатели животных при введении препаратов серебра на фоне заражения вирусом Ньюкасла.

Препараты наносеребра могут по-разному влиять на изменения физиологических показателей. Ранее уже было описано, что поверхностный заряд, размер и даже форма нанозадаментов влияют на их активность и действие. Например, более мелкие наночастицы высвобождают свои токсичные компоненты с более высокой скоростью из-за увеличения поверхностно-объемного отношения при уменьшении размера частиц [14, 29-31].

Таким образом, инфекция, вызванная вирусом Ньюкасла, достоверно влияет на изменения показателей (параметров) крови, а использование препаратов на основе органических молекул серебра и наночастиц серебра на фоне Ньюкаслской болезни достоверно снижает количество моноцитов. Препарат кластерного серебра «Арговит» также влияет на эритроцитарные показатели.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Установлено, что у мышей линии ICR:

1. Вирус Ньюкаслской болезни значительно влияет на гематологические показатели крови, достоверно повышая количество гранулоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит, и снижая количество лимфоцитов и средний объем эритроцитов;

2. Использование препарата «Аргосил» на основе органических молекул серебра на фоне Ньюкаслской болезни достоверно снижает количество моноцитов ($p \leq 0,05$);

3. Использование препарата наносеребра «Арговит» на фоне Ньюкаслской болезни снижает количество моноцитов ($p \leq 0,05$), среднее содержание гемоглобина в эритроците ($p \leq 0,05$), но увеличивает количество эритроцитов ($p \leq 0,01$), уровень гемоглобина ($p \leq 0,05$) и гематокрит ($p \leq 0,05$).

CHANGES IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS WITH USING NANOSILVER PREPARATIONS IN LABORATORY ICR MICE INFECTED WITH THE NEWCASTLE DISEASE VIRUS

Sumarokova A.D.^{1*} – 2nd year PhD Student, Department of Pharmacology and General Pathology (ORCID 0009-0003-5219-728X); **Statsevich L.N.¹** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Department of Pharmacology and General Pathology (ORCID 0009-0002-0276-3960), **Afonyushkin V.N.^{1,2}** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Molecular Biology Sector, Associate Professor of Department of Microbiology and Animal Hygiene (ORCID 0000-0001-5177-4733), **Koptev V.Y.²** – Candidate of Veterinary Sciences, Leading Researcher (ORCID 0000-0003-0537-6659), **Cherepushkina V.S.^{1,2}** – Undergraduate, Junior Researcher (ORCID 0000-0002-3378-7335).

¹Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

²Siberian Federal Research Center of Agro-biotechnologies of the Russian Academy of sciences, Krasnoobsk, Russia

*stasaan@gmail.com

Financing: This work was supported by research project number 20-416-540006 of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR).

ABSTRACT

The results of blood tests are important indicators for assessing and monitoring the health status, adaptation processes and metabolic states of the body. Currently, there is insufficient data on the effect of the Newcas-

tle disease virus on peripheral blood parameters in animals, and there is also no information on changes in these parameters during Newcastle disease and the simultaneous use of silver preparations in animals. Although the mechanisms of the antiviral action of silver nanoparticles are not yet fully studied, researches show their effectiveness. The purpose of research was to study changes in hematological parameters with using silver preparations in laboratory ICR mice infected with Newcastle disease virus. The object of the study was the blood of laboratory ICR mice, infected with the Newcastle disease virus, and healthy ones as a control, and also silver preparations: Argosil and Argovit-Maxi. As a result of hematological studies, a significant effect of the Newcastle disease virus on hematological parameters was established. Deviations of the main blood parameters in infected animals were demonstrated: there was an increase in the content of granulocytes, the number of erythrocytes, the hemoglobin content and hematocrit; the number of lymphocytes and the average erythrocytes volume were reduced. It was also found that the use of the preparation Argosil significantly reduces the content of monocytes in ICR mice against the background of Newcastle disease viral infection. The use of the preparation Argovit significantly affects the decrease in monocytes and erythrocyte blood parameters: it increases the number of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, and reduces the average hemoglobin content in an erythrocyte, the average hemoglobin concentration in an erythrocyte.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Результаты лабораторной диагностики болезни Ньюкасла / Н. О. Нурходжаев, Н. Г. Асанов, А. М. Мусоев [и др.] // Global Science and Innovations 2020: proceedings, Ташкент, 06 марта 2020 года. – Tashkent: Eurasian Center of Innovative Development «DARA», 2020. – С. 271-274.
2. Ul-Rahman A. et al. Zoonotic potential of Newcastle disease virus: Old and novel perspectives related to public health //Reviews in medical Virology. – 2022. – Т. 32. – №. 1. – С. e2246.

3. Хлып, Д. Н. Болезнь Ньюкасла / Д. Н. Хлып // БИО. – 2021. – № 1(244). – С. 5-21.
4. Chekhlyayeva T. S. et al. Genetic diversity of the mumps viruses (Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus): an overview // *Problems of Virology*. – 2022. – Т. 67. – №. 2. – С. 95-106.
5. Howard L. M. et al. Parainfluenza virus Types 1–3 infections among children and adults hospitalized with community-acquired pneumonia // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Т. 73. – №. 11. – С. e4433-e4443.
6. Singh R. K. et al. Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies—a comprehensive review // *Veterinary Quarterly*. – 2019. – Т. 39. – №. 1. – С. 26-55.
7. Болезнь Ньюкасла: патогенез, диагностика и профилактика / Э. Д. Джавадов, Д. Н. Хлып, И. М. Сажаев, С. В. Степанова // БИО. – 2021. – № 5(248). – С. 22-30.
8. Al-Thuwaini T. M. The relationship of hematological parameters with adaptation and reproduction in sheep; A review study // *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. – 2021. – Т. 35. – №. 3. – С. 575-580.
9. More P. R. et al. Silver nanoparticles: bactericidal and mechanistic approach against drug resistant pathogens // *Microorganisms*. – 2023. – Т. 11. – №. 2. – С. 369.
10. Нефедова 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.
11. Shkil N. N. et al. 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. – Т. 4. – С. 119-126.
12. Lara H. H. et al. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1 // *Journal of nanobiotechnology*. – 2010. – Т. 8. – №. 1. – С. 1-10.
13. Lu L. et al. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication // *Antiviral therapy*. – 2008. – Т. 13. – №. 2. – С. 253-262.
14. Cotton G. C. et al. Antibacterial nanoparticles. – 2019. – Т. 2. – №. 3. – С. 65-82.
15. Lara H. H. et al. PVP-coated silver nanoparticles block the transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 in human cervical culture // *Journal of nanobiotechnology*. – 2010. – Т. 8. – С. 1-11.
16. Ratan Z. A. et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents // *Pharmaceutics*. – 2021. – Т. 13. – №. 12. – С. 2034.
17. Malik M. et al. Effects of Newcastle disease virus on different haematological parameters in broilers // *Adv. Anim. Vet. Sci*. – 2018. – Т. 6. – №. 4. – С. 183-186.
18. Faeji C. O. et al. Haematological and gross pathological changes in broilers experimentally challenged with velogenic strain of newcastle disease virus // *Asian Hematology Research Journal*. – 2019. – Т. 2. – №. 1. – С. 1-5.
19. Алексеева Л. А. и др. Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // *Журнал инфектологии*. – 2014. – Т. 5. – №. 3. – С. 43-49.
20. Usul E. et al. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room // *Biomarkers in Medicine*. – 2020. – Т. 14. – №. 13. – С. 1207-1215.
21. Galindo-Muniz F. et al. Haematological and histological findings in experimental Newcastle disease // *Acta Veterinaria Brno*. – 2001. – Т. 70. – №. 2. – С. 185-189.
22. Общий анализ крови — расшифровка показателей // сайт ЛОРИТОМ. – URL: <https://loritom.ua/obshchiy-analiz-krovi-rasshifrovka-pokazateley/> (Дата обращения: 09.12.2023)
23. Зейналов О. А. и др. О влиянии наночастиц серебра на физиологию живых организмов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2016. – Т. 14. – №. 4. – С. 42-51.
24. Менькова А. А., Цыганков Е. М., Андреев А. И. Гематологические показатели ремонтного молодняка птицы под влияние препарата Аргодез // *Ученые записки Казанской ГАВМ им. НЭ Баумана*. – 2017. – Т. 232. – С. 150-154.
25. Прискока А. О. и др. Влияние наноча-

стиц серебра на гематологические показатели крови крыс линии Wistar при генерализованной инфекции //Рецепт. – 2014. – №. 5. – С. 51-59.

26. Букина Ю. А., Сергеева Е. А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра //Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т. 15. – №. 14. – С. 170-172.

27. Капитанова К. С. и др. Перспективы использования наночастиц для репрограммирования опухолевых макрофагов в иммунотерапии злокачественных новообразований // Биохимия. – 2019. – Т. 84. – №. 7. – С. 934-952.

28. Sousa A. et al. silver nanoparticles exert toxic effects in human monocytes and macrophages associated with the disruption of $\Delta\psi_m$ and release of pro-inflammatory cytokines //Archives of Toxicology. – 2023. – Т. 97. – №. 2. – С. 405-420.

29. Liu J. et al. A review on bidirectional analogies between the photocatalysis and antibacterial properties of ZnO // Journal of Alloys and Compounds. – 2019. – Т. 783. – С. 898-918.

30. Jan T. et al. Superior antibacterial activity of ZnO-CuO nanocomposite synthesized by a chemical Co-precipitation approach // Microbial pathogenesis. – 2019. – Т. 134. – С. 103579.

31. Hu C. et al. Nanoparticles for the treatment of oral biofilms: current state, mechanisms, influencing factors, and prospects // Advanced Healthcare Materials. – 2019. – Т. 8. – №. 24. – С. 1901301.

REFERENCES

1. Results of laboratory diagnosis of Newcastle disease / N. O. Nurkhodzhaev, N. G. Asanov, A. M. Musoev [etc.] // Global Science and Innovations 2020: proceedings, Tashkent, March 06, 2020. – Tashkent: Eurasian Center of Innovative Development “DARA”, 2020. – pp. 271-274. (In Russ.)

2. Ul-Rahman A. et al. Zoonotic potential of Newcastle disease virus: Old and novel perspectives related to public health //Reviews in medical Virology. – 2022. – Т. 32. – №. 1. – С. e2246.

3. Khlyp, D. N. Newcastle disease / D. N. Khlyp // BIO. – 2021. – No. 1(244). – P. 5-21. (In Russ.)

4. Chekhlyayeva T. S. et al. Genetic diversity of the mumps viruses (Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus): an overview //Problems of Virology. – 2022. – Т. 67. – №. 2. – С. 95-106.

5. Howard L. M. et al. Parainfluenza virus Types 1–3 infections among children and adults hospitalized with community-acquired pneumonia //Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Т. 73. – №. 11. – С. e4433-e4443.

6. Singh R. K. et al. Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies—a comprehensive review // Veterinary Quarterly. – 2019. – Т. 39. – №. 1. – С. 26-55.

7. Newcastle disease: pathogenesis, diagnosis and prevention / E. D. Javadov, D. N. Khlyp, I. M. Sazhaev, S. V. Stepanova // BIO. – 2021. – No. 5(248). – P. 22-30. (In Russ.)

8. Al-Thuwaini T. M. The relationship of hematological parameters with adaptation and reproduction in sheep; A review study // Iraqi Journal of Veterinary Sciences. – 2021. – Т. 35. – №. 3. – С. 575-580.

9. More P. R. et al. Silver nanoparticles: bactericidal and mechanistic approach against drug resistant pathogens // Microorganisms. – 2023. – Т. 11. – №. 2. – С. 369.

10. Nefedova E. V., Shkil N. N. Influence of silver nanoparticles on morphological, biochemical and immunological indicators of the blood of cows with serous form of mastitis // Russian Agricultural Science. – 2021. – No. 6. – pp. 56-59. (In Russ.)

11. Shkil N. N. et al. 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. – Т. 4. – С. 119-126.

12. Lara H. H. et al. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1 // Journal of nanobiotechnology. – 2010. – Т. 8. – №. 1. – С. 1-10.

13. Lu L. et al. Silver nanoparticles inhibit

- hepatitis B virus replication //Antiviral therapy. – 2008. – Т. 13. – №. 2. – С. 253-262.
14. Cotton G. C. et al. Antibacterial nanoparticles. – 2019. – Т.2. – №. 3. – С. 65-82.
15. Lara H. H. et al. PVP-coated silver nanoparticles block the transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 in human cervical culture //Journal of nanobiotechnology. – 2010. – Т. 8. – С. 1-11.
16. Ratan Z. A. et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents //Pharmaceutics. – 2021. – Т. 13. – №. 12. – С. 2034.
17. Malik M. et al. Effects of Newcastle disease virus on different haematological parameters in broilers //Adv. Anim. Vet. Sci. – 2018. – Т. 6. – №. 4. – С. 183-186.
18. Faeji C. O. et al. Haematological and gross pathological changes in broilers experimentally challenged with velogenic strain of newcastle disease virus //Asian Hematology Research Journal. – 2019. – Т. 2. – №. 1. – С. 1-5.
19. Alekseeva L. A. et al. The importance of hematological parameters in acute respiratory viral infections in children // Journal of Infectology. – 2014. – Т. 5. – No. 3. – pp. 43-49. (In Russ.)
20. Usul E. et al. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room //Biomarkers in Medicine. – 2020. – Т. 14. – №. 13. – С. 1207-1215.
21. Galindo-Muniz F. et al. Haematological and histological findings in experimental Newcastle disease //Acta Veterinaria Brno. – 2001. – Т. 70. – №. 2. – С. 185-189.
22. General blood test - decoding of indicators // LORITHOM website. – URL: <https://loritom.ua/obshchiy-analiz-krovi-rasshifrovka-pokazateley/> (December 09, 2023). (In Russ.)
23. Zeynalov O. A. et al. On the effect of silver nanoparticles on the physiology of living organisms // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – Т. 14. – No. 4. – pp. 42-51. (In Russ.)
24. Menkova A. A., Tsygankov E. M., Andreev A. I. Hematological parameters of replacement young poultry under the influence of the drug Argodez // Scientific notes of the Kazan State Academy of Agricultural Medicine named after. NE Bauman. – 2017. – Т. 232. – P. 150-154. (In Russ.)
25. Priskoka A. O. et al. Effect of silver nanoparticles on hematological parameters of the blood of Wistar rats with generalized infection // Recipe. – 2014. – No. 5. – pp. 51-59. (In Russ.)
26. Bukina Yu. A., Sergeeva E. A. Antibacterial properties and mechanism of bactericidal action of nanoparticles and silver ions // Bulletin of the Kazan Technological University. – 2012. – Т. 15. – No. 14. – pp. 170-172. (In Russ.)
27. Kapitanova K. S. et al. Prospects for the use of nanoparticles for reprogramming tumor macrophages in the immunotherapy of malignant neoplasms // Biochemistry. – 2019. – Т. 84. – No. 7. – pp. 934-952. (In Russ.)
28. Sousa A. et al. Silver nanoparticles exert toxic effects in human monocytes and macrophages associated with the disruption of $\Delta\psi$ m and release of pro-inflammatory cytokines //Archives of Toxicology. – 2023. – Т. 97. – №. 2. – С. 405-420.
29. Liu J. et al. A review on bidirectional analogies between the photocatalysis and antibacterial properties of ZnO //Journal of Alloys and Compounds. – 2019. – Т. 783. – С. 898-918.
30. Jan T. et al. Superior antibacterial activity of ZnO-CuO nanocomposite synthesized by a chemical Co-precipitation approach // Microbial pathogenesis. – 2019. – Т. 134. – С. 103579.
31. Hu C. et al. Nanoparticles for the treatment of oral biofilms: current state, mechanisms, influencing factors, and prospects // Advanced Healthcare Materials. – 2019. – Т. 8. – №. 24. – С. 1901301.