



УДК 61:578.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76290>

ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

М. Аль Фаррух^{1,2}, Е.А. Скоморохова¹, Д.Н. Магазенкова³, И.В. Киселева^{1,2}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Как цитировать: Аль Фаррух М., Скоморохова Е.А., Магазенкова Д.Н., Киселева И.В. Защитная роль наночастиц серебра при гриппозной инфекции // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 3. С. 81–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76290>

Поступила: 19.07.2021

Одобрена: 06.08.2021

Принята: 06.09.2021

Обоснование. В исследовании оценивали метаболизм меди в организме хозяина как цель противовирусной стратегии, основываясь на концепции «вирулеток», предполагающей что мишени для подавления репродукции вируса могут быть найдены в метаболизме хозяина.

Цель — оценить влияние показателей статуса меди на гриппозную инфекцию у мышей.

Материалы и методы. Наночастицы серебра (AgNPs) использовали в качестве специфического активного агента, поскольку они снижают уровень холоцерулоплазмина — основного внеклеточного купроэнзима. В мышинной модели гриппозной инфекции задействовали две дозы вируса гриппа А: 1 ЛД₅₀ и 10 ЛД₅₀. Применяли следующую схему лечения: мышам вводили наночастицы серебра ежедневно, начиная за четыре дня до заражения и до конца эксперимента (14-й день).

Результаты исследования. У мышей, получавших AgNPs, зарегистрирована значительно меньшая смертность, в конце эксперимента индекс защиты достиг 60–70 %, а средняя продолжительность жизни была увеличена. Кроме того, обработка животных AgNPs привела к нормализации динамики их веса. Несмотря на ослабление инфекции, лечение AgNPs не влияло на репликацию вируса гриппа.

Заключение. Исследование подтверждает, что наночастицы серебра могут использоваться для защиты от гриппа.

Ключевые слова: церулоплазмин; статус меди; наночастицы серебра; грипп; репликация вируса гриппа; профилактика и лечение.

PROTECTIVE ROLE OF SILVER NANOPARTICLES IN INFLUENZA INFECTION

Mohammad Al Farrukh^{1,2}, Ekaterina A. Skomorokhova¹, Daria N. Magazenkova³, Irina V. Kiseleva^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

To cite this article: Al Farrukh M, Skomorokhova EA, Magazenkova DN, Kiseleva IV. Protective role of silver nanoparticles in influenza infection. *Medical Academic Journal*. 2021;21(3):81–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76290>

Received: 19.07.2021

Revised: 06.08.2021

Accepted: 06.09.2021

BACKGROUND: The present study assesses copper metabolism of the host organism as a target of antiviral strategy, basing on the “virocell” concept. This concept suggests that the targets for suppressing viral reproduction can be found in the host’s metabolism.

AIM: Evaluation of the effect of copper status indicators on influenza infection in mice.

MATERIALS AND METHODS: Silver nanoparticles (AgNPs) were used as a specific active agent because they reduce the level of holo-ceruloplasmin, the main extracellular cuproenzyme. The mouse model of influenza virus A infection was used with two doses: 1 LD₅₀ and 10 LD₅₀. The following treatment regimens were used: mice were pretreated four days before infection and then every day during infection development until the end of the experiment (day 14).

RESULTS: The mice treated with AgNPs demonstrated significantly lower mortality, the protection index reached 60–70% at the end of the experiment, and mean lifespan was prolonged. In addition, the treatment of the animals with AgNPs resulted in normalization of the weight dynamics. Despite the amelioration of the infection, AgNPs treatment did not influence influenza virus replication.

CONCLUSIONS: This study provides support for the view that silver nanoparticles could be used as protection against influenza.

Keywords: ceruloplasmin; copper status; silver nanoparticles; influenza; influenza virus replication; prophylaxis and treatment.

Обоснование

Грипп — это социально значимая инфекция, от которой ежегодно в мире умирают до 650 тыс. человек [1]. Наиболее эффективными способами борьбы с гриппом остаются вакцино- и химиопрофилактика. Общими ограничениями обоих подходов служат высокая изменчивость генома вируса гриппа, а также его распространенная резистентность к специфическим химиопрепаратам. В последнее десятилетие в рамках концепции «вироклетка» разрабатывается новый подход к преодолению вирусных инфекций [2]. Он состоит в поиске звеньев в вирусспецифическом репрограммировании, воздействие на которые избирательно подавляет репродукцию вируса, но не влияет на клетку-хозяина. Известно, что для завершения формирования вируса гриппа А необходимо присутствие ионов меди. В нашем исследовании в системе *in vivo* изучено влияние дефицита меди в холоцерулоплазмине (основном внеклеточном купроэнзиме), вызванного введением AgNPs, на репродукцию вируса гриппа H1N1pdm09 и гибель мышей.

Материалы и методы

AgNPs были произведены методом химического восстановления Ag(I) из AgNO₃ до Ag(0). Эпидемический вирус гриппа А/Южная Африка/3626/2013 (H1N1)pdm09 был получен из The Francis Crick Institute (Лондон,

Великобритания). Активность оксидазы в крови мышей экспериментально снижали путем ежедневного внутрибрюшинного введения самкам мышей линии СВА весом 16–20 г наночастиц серебра (0,2 мг/кг), начиная за четыре дня до заражения и до 14-го (последнего) дня эксперимента. На 5-й день от начала эксперимента мышам заражали интраназально под легким эфирным наркозом 1 ЛД₅₀ и 10 ЛД₅₀ вируса. Эффективность препарата оценивали на модели летальной гриппозной пневмонии, развивающейся у мышей на 7–10-е сутки после введения вируса. Результаты учитывали по титру вируса в легких мышей, изменению веса тела, средней продолжительности жизни животных и летальности. Статистическая обработка данных была выполнена с использованием GraphPad Prism 7. Для сравнения данных применяли *t*-test. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Препарат AgNPs снижал летальность от пневмоний по сравнению с контрольной группой. Средняя продолжительность жизни животных в группах, получавших AgNPs, достоверно увеличивалась. Максимальное значение индекса защиты AgNPs в отношении вируса гриппа к концу эксперимента составляло 60–75 % (см. рисунок, *a*), что сопоставимо с показателями разрешенного для профилактики гриппа препарата осельтамивир и позволяет говорить

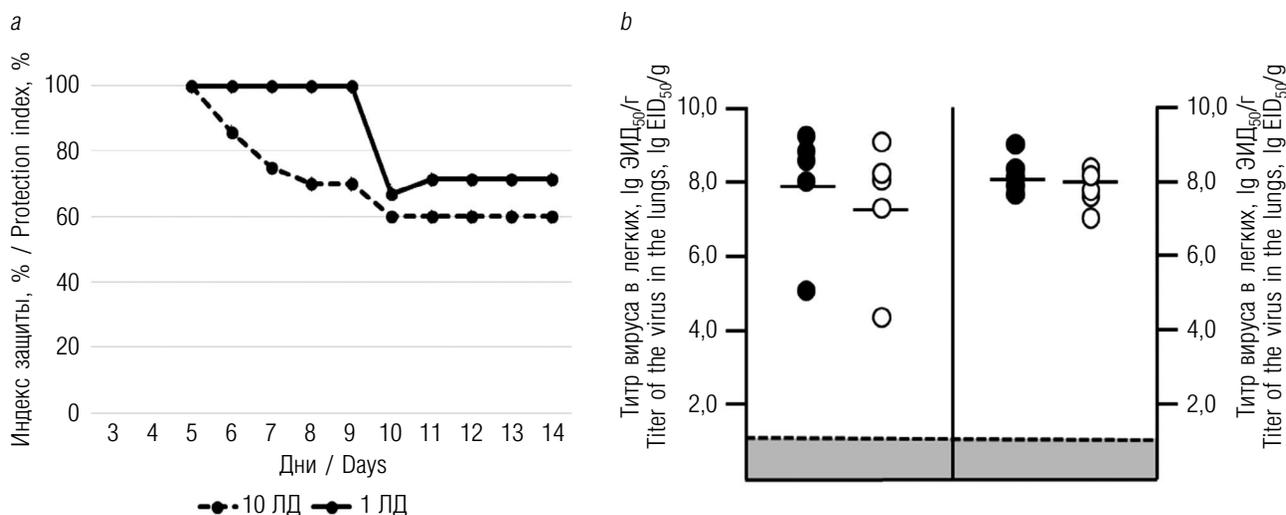


Рисунок. Защита мышей от летальной вирусной пневмонии с помощью наночастиц серебра (AgNPs). Мышам интраназально вводили 1 ЛД₅₀ и 10 ЛД₅₀ вируса гриппа H1N1pdm09 и наблюдали ежедневно в течение 14 дней: *a* — индекс защиты (соотношение смертности в контрольной группе к смертности в опытной группе); *b* — репликация вируса гриппа в легких мышей на 3-й день после инфицирования. ЭИД₅₀ — средняя эмбриональная инфекционная доза

Figure. Protection of the mice from lethal viral pneumonia using silver nanoparticles (AgNPs). Mice were intranasally injected with 1 LD₅₀ and 10 LD₅₀ of the H1N1pdm09 influenza virus and observed daily for 14 days: *a* — protection index (the ratio of mortality in the control group to mortality in the experimental group); *b* — replication of the influenza virus in the mice lungs on the 3rd day after infection. EID₅₀ — average embryonic infectious dose

о высокой активности AgNPs. Несмотря на общее выраженное ослабление инфекции, лечение препаратом AgNPs не влияло на репликацию вируса гриппа в легких мышей (см. рисунок, *b*).

В ограниченном количестве исследований *in vitro* и *in vivo* было показано ингибирующее действие наносеребра на вирус гриппа [3–5]. Разрабатываемый подход обеспечит защиту организма от гриппозной инфекции вне зависимости от таких важных свойств вируса гриппа, влияющих на эффективность противогриппозных мер, как антигенная новизна и устойчивость к широко применяемым химиопрепаратам.

Выводы

Снижение статуса меди, индуцированное внутрибрюшинным введением AgNPs, увеличивало выживаемость мышей, зараженных летальными дозами вируса гриппа H1N1pdm09, и среднюю продолжительность их жизни. Результаты свидетельствуют, что экспериментальное ограничение доступности меди можно рассматривать как подход, обладающий противогриппозным потенциалом.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (№ 1/20 от 27.02.2020).

Вклад авторов. М. Аль Фаррух, Е.А. Скоморохова, Д.Н. Магазенкова — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов, анализ результатов. И.В. Киселева — анализ результатов, общее руководство.

Информация об авторах / Information about the authors

Мохаммад Аль Фаррух — аспирант. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0017-4126>; eLibrary SPIN: 5075-2110; e-mail: mouhammad1farroukh@gmail.com

Екатерина Александровна Скоморохова — канд. биол. наук, научный сотрудник. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6018-2190>; eLibrary SPIN: 1544-0664; e-mail: katjaskom@yandex.ru

Список литературы

1. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [Электронный ресурс] // WHO. 2017. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/>. Дата обращения: 2.06.2021.
2. Forterre P. The virocell concept and environmental microbiology // ISME J. 2013. Vol. 7, No. 2. P. 233–236. DOI: 10.1038/ismej.2012.110
3. Xiang D., Duan W., Shigdar S. et al. Inhibition of A/Human/Hubei/3/2005 (H3N2) influenza virus infection by silver nanoparticles *in vitro* and *in vivo* // International Journal of Nanomedicine. 2013. Vol. 8. P. 4103–4113. DOI: 10.2147/ijn.S53622
4. Xiang D.X., Chen Q., Pang L., Zheng C.L. Inhibitory effects of silver nanoparticles on H1N1 influenza A virus *in vitro* // J. Virol. Methods. 2011. Vol. 178, No. 1–2. P. 137–142. DOI: 10.1016/j.jviromet.2011.09.003
5. Mehrbod P., Motamed N., Tabatabaian M. et al. *In vitro* antiviral effect of “nanosilver” on influenza virus // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009. Vol. 17, No. 2. P. 88–93.

References

1. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [Internet]. WHO. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/>. Accessed: June 2, 2021.
2. Forterre P. The virocell concept and environmental microbiology. *ISME J.* 2013;7(2):233–236. DOI: 10.1038/ismej.2012.110
3. Xiang D, Duan W, Shigdar S, et al. Inhibition of A/Human/Hubei/3/2005 (H3N2) influenza virus infection by silver nanoparticles *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Nanomedicine.* 2013;8:4103–4113. DOI: 10.2147/ijn.S53622
4. Xiang DX, Chen Q, Pang L, Zheng, CL. Inhibitory effects of silver nanoparticles on H1N1 influenza A virus *in vitro*. *J Virol Methods.* 2011;178(1–2):137–142. DOI: 10.1016/j.jviromet.2011.09.003
5. Mehrbod P, Motamed N, Tabatabaian M, et al. *In vitro* antiviral effect of “nanosilver” on influenza virus. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009;17(2):88–93.

Mohammad Al Farroukh — Postgraduate student. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0017-4126>; eLibrary SPIN: 5075-2110; e-mail: mouhammad1farroukh@gmail.com

Ekaterina A. Skomorokhova — PhD (Biol.), Researcher. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6018-2190>; eLibrary SPIN: 1544-0664; e-mail: katjaskom@yandex.ru

Информация об авторах / Information about the authors

Дарья Николаевна Магазенкова — инженер, научный сотрудник. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1959-7110>; eLibrary SPIN: 4882-6260; e-mail: magdash@mail.ru

Daria N. Magazenkova — engineer. ITMO University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1959-7110>; eLibrary SPIN: 4882-6260; e-mail: magdash@mail.ru

Ирина Васильевна Киселева — д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3892-9873>; eLibrary SPIN: 7857-7306; e-mail: irina.v.kiseleva@mail.ru

Irina V. Kiseleva — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Laboratory Head. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3892-9873>; eLibrary SPIN: 7857-7306; e-mail: irina.v.kiseleva@mail.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Мохаммад Аль Фаррух / Mohammad Al Farroukh
E-mail: mouhammad1farroukh@gmail.com