

## Влияние диальдерона на процесс инфицирования клеточных культур некоторыми вирусами

© 2020. М. А. Азямов, к. в. н., в. н. с.,

Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого, 610007, Россия, г. Киров, ул. Ленина, д. 166а, e-mail: lazermikl@yandex.ru

Антропогенное воздействие на экологическую обстановку может приводить к изменению генома близкородственных вирусов животных и человека. Такая ситуация создаёт угрозу возникновения неконтролируемых эпидемических и эпизоотических процессов.

Применение химически синтезированных противовирусных препаратов вызывает появление резистентных мутантных типов вирусов герпеса и аденовирусов. Кроме того, химические препараты вызывают системные осложнения при терапии аденовириозов и герпесных заболеваний человека и животных.

С целью поиска безвредных противовирусных препаратов было изучено влияние диальдерона (декагидроксипролина-2-деценгидроизохинолина диметиламиноэтанола альбумината) на процесс инфицирования культуры клеток MDBK (культура клеток почек эмбриона коровы) аденовирусом 3 типа крупного рогатого скота и культуры ПЭК (почки эмбриона коровы) вирусом герпеса 1 типа (возбудителем инфекционного ринотрахеита). Установлено, что диальдерон в дозе 1000 мкг/мл не обладал цитотоксическим действием на клетки MDBK и ПЭК. Диальдерон в дозе 100 мкг/мл не обладал прямым вирулицидным действием на аденовирус 3 типа на культуре клеток MDBK, в то же время в течение 48 ч ингибировал репликацию вируса с инфицирующей активностью 2,2 lgTCID<sub>50/мл</sub> (тканевая цитопатогенная доза, вызывающая гибель 50% клеток монослоя). В течение 96 ч препарат снижал количество инфицированных клеток до 76,2±0,15% по сравнению с 99,8±0,11% (в контроле).

Исследуемый препарат полностью ингибировал репликацию вируса герпеса 1 типа на культуре клеток ПЭК и вызывал снижение титра вируса на 3,45 lgTCID<sub>50/мл</sub>. Диальдерон в течение 96 ч снижал количество инфицированных клеток ПЭК с 98,4±0,15% (в контроле) до 9,6±0,12% (в опыте). Препарат предотвращал закисление среды, понижал уровень малонового диальдегида и вызывал активацию выработки α-интерферона в культуре клеток ПЭК.

**Ключевые слова:** диальдерон, аденовирусы, вирусы герпеса, инфицирование, культуры клеток.

## Dialderon effect on cell cultures infection by some viruses

© 2020. M. A. Aziamov ORCID: 0000-0001-5718-9463\*

Federal Agricultural Research Center of North-East named N. V. Rudnitskiy, 166a, Lenina St., Kirov, Russia, 610007, e-mail: lazermikl@yandex.ru

Anthropogenic effects on the ecological situation can change the genome of closely related animal and human viruses. This situation threatens the emergence of uncontrolled epidemic and epizootic processes.

The use of chemically synthesized antiviral drugs causes the appearance of resistant mutant types of herpes viruses and adenoviruses. Then chemical drugs cause systemic complications in the therapy of adenovirus and herpes diseases of humans and animals.

The virucidal effect of dialderon (decahydroxyproline-2-decenohydroisoquinoline dimethylaminoethanol albuminate) on the cell infection of MDBK (Madin-Darby bull kidney) cell culture with cattle type 3 adenovirus and herpes virus on the KEC (kidney embryo cow) culture was studied in order to search for harmless antiviral drugs. It was found that dialderone in a dose of 1000 µg/mL did not have cytotoxic effect on MDBK and KEC cells. The dialderone in a dose of 100 µg/mL had no direct virucidal effect on type 3 adenovirus on MDBK cell culture, while inhibit virus replication with infection activity of 2.2 lgTCID<sub>50/mL</sub> during 48 hours. The drug reduced the number of infected cells to 76.2±0.15% compared to 99.8±0.11% in the control after 96 hours.

The test drug inhibit completely the growth of herpes type 1 virus on the culture of KEC cells and reduced in the virus titer by 3.45 lgTCID<sub>50/mL</sub>. Dialderon reduced the number of infected KEC cells from 98.4±0.15% (in control) to 9.6±0.12% (in the test) during 96 hours. The drug prevented acidification of the medium, lowered the level of malondialdehyde and caused the activation of α-interferon production in the culture of KEC cells.

**Keywords:** dialderon, adenoviruses, herpes viruses, infection, cell culture.

В современной медицине эпидемический процесс рассматривается как сложная социально-экологическая система, в которой взаимодействуют популяции хозяина (человека, животного) и паразита (вируса, бактерии) в изменяющихся природных и социальных условиях [1, 2]. Загрязнение атмосферы экотоксикантами (гептилом, диоксинами, бенз[а]-пиреном, ксилолами и другими), парниковый эффект, вырубка лесов, высокая численность людей и сельскохозяйственных животных в ограниченных пространствах изменяют геном болезнетворных вирусов, усиливают их пассаж и контагиозность (способность передачи от больных к здоровым), повышают вирулентность (степень болезнетворности), что может приводить к смене видоспецифичности вируса. Наглядный пример этому – пандемия различных типов коронавируса SARS-COV (COVID-19), передавшихся человеку от летучих мышей (как природного резервуара) и промежуточных хозяев – верблюдов и циветт [3].

Кроме коронавируса SARS-COV значительное внимание вирусологов уделяется вирусам герпеса и аденовирусам человека и животных [4–6]. Вирусы герпеса и аденовирусы относятся к пантропным патогенам, то есть поражают дыхательные пути, желудочно-кишечную, мочеполовую и зрительную системы органов, лимфоидную и нервную ткани, а также могут вызывать онкологические заболевания. Эти вирусы строго видоспецифичны, но геном некоторых типов аденовирусов крупного рогатого скота на 92–94% сходен с геномом аденовируса человека [7, 8]. Такое антигенное сходство может привести к непредсказуемым результатам под действием различных экологических воздействий.

Вирусы герпеса обладают высокой латентцией – пожизненным сохранением вируса в нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов, что ведёт к угнетению гуморального и клеточного иммунитета и возникновению вторичных иммунодефицитов. Циклическая репликация вируса герпеса в инфицированных клетках тропных тканей создаёт угрозу обострения и возникновения эпидемического или эпизоотического процессов.

Аденовирусы, в силу своего филогенетического развития, обладают высокой устойчивостью к химическим детергентам и ультрафиолетовому облучению. Они высокоустойчивы и сохраняются в воде бассейнов и открытых водоёмов до трёх месяцев, в водопроводной воде – несколько недель. Соответственно, у них, кроме воздушно-капельного

и контактного пути заражения, существуют ещё фекально-оральный и водный пути [9, 10]. Это приводит к ухудшению эпидемиологической и экологической ситуации при потреблении такой воды.

Кроме того, аденовирусы способны образовывать внутриядерные включения в виде агломератов кристаллоподобного строения, что значительно может повышать их устойчивость к воздействию физических и химических факторов.

Современные исследователи считают представителей некоторых типов аденовирусов и вирусов герпеса «недооценённой угрозой человечеству», что реально подтверждается высокими процентами заболеваемости людей и животных при мониторинге вирусных заболеваний [11, 12].

В терапевтическом аспекте герпесвирусных и аденовирусных инфекций также существуют экологические проблемы. Химически синтезированные лекарственные препараты, такие как производные пиррофосфата, аминоадамантана, ациклогуанозина, а также рибавирин, цидофовир, химерис (СМХ001), широко используемые в лечебной практике, вызывают появление резистентных мутантных форм вирусов, обусловленных мутациями тимидинкиназы и ДНК-полимеразы поражённых вирусами клеток [13, 14]. Некоторые мутантные типы аденовирусов и вирусов герпеса также приобретают устойчивость к интерферонам вследствие подавления противовирусного каскада реакций [15, 16]. Большинство противовирусных препаратов, несмотря на достаточно высокую терапевтическую эффективность, обладают нефротоксичностью, гепатотоксичностью и кардиоваскулярной токсичностью [17, 18].

В связи с этим весьма актуальными являются разработка и изучение новых противовирусных препаратов с минимальным побочным действием на макроорганизм.

Цель наших исследований заключалась в изучении противовирусного действия препарата диальдерон (декагидроксипролина-2-деценогидроизохинолина диметиламиноэтанола альбумината) в отношении возбудителей заболеваний крупного рогатого скота – аденовируса 3 типа и вируса герпеса 1 типа на культурах клеток.

### Материалы и методы исследования

Действие диальдерона на процесс инфицирования клеточной культуры аденовирусом

3 типа изучали на культуре клеток MDBK (Madin Darby Bull Kidney). Аденовирус 3 типа был выделен из экссудата носовой полости больного телёнка.

Культивирование клеток MDBK осуществляли на среде № 199 [19] с добавлением 10% инактивированной нагреванием эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco), 2 mmL глутамина (Sigma) и антибиотиков: 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл нистатина на 1 мл среды.

Оценку цитостатического действия диальдерона на неинфицированные клетки проводили при введении диальдерона в количестве 1000 мкг/мл в составе среды № 199, которой покрывали слой клеток культуры. Использовали тест адсорбции – способность живых клеток поглощать и накапливать краситель нейтральный красный в лизосомах благодаря электростатическому притяжению. Повреждения лизосомных мембран приводило к снижению накопления красителя, поэтому окрашивание соответствовало количеству жизнеспособных клеток. Культуральные флаконы инкубировали в течение 96 ч. Действие препаратов оценивали ежедневно методом световой микроскопии по изменению клеточного монослоя.

Перед инфицированием клетки MDBK выращивали в культуральных флаконах (Orange Scientific, Бельгия) до образования монослоя при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, после чего клетки заражали аденовирусом 3 типа с инфекционной активностью 2,2 lg ТЦД<sub>50/мл</sub>.

Влияние диальдерона на процесс инфицирования клеток оценивали, вводя в культуру стерильный раствор диальдерона в дозе 100 мкг/мл. Результаты заражённости клеток и дегенерации монослоя оценивали визуально при 80-кратном увеличении микроскопа через 24, 48, 72 и 96 ч. Первичный морфологический анализ сводился к обнаружению изменений в структуре однородного клеточного слоя исследуемых культур MDBK и установлению цитопатического эффекта в них. Количество инфицированных аденовирусом клеток MDBK, окрашенных 0,01% раствором акридинового оранжевого (Sigma), выявляли через 24–96 ч цитофлюоресцентным методом под ультрафиолетовым излучением. Для определения количественных оценок инфекционной активности использовали метод титрования вируса по Риду и Менчу с расчётом ТЦД<sub>50/мл</sub> (lg тканевой цитопатогенной дозы) [20].

Вирулицидное действие диальдерона в дозе 100 мкг/мл на инфекционную активность вируса и интенсификацию закисления среды в культурах клеток ПЭК (почки эмбриона коров) оценивали при заражении вирусом герпеса 1 типа – возбудителем ИРТ (инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота) штаммом «Румын» (из коллекции ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина).

Культивирование клеток ПЭК осуществляли на среде № 199 с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота. Антибиотики пенициллин, стрептомицин и нистатин добавляли в среду из расчёта 100 ЕД на 1 мл среды.

Перед инфицированием клетки ПЭК выращивали в культуральных флаконах (75 см<sup>2</sup>), по 10 штук – на контроль и опыт, до образования монослоя, после чего клетки заражали вирусом герпеса 1 типа с инфекционной активностью 6 lg ТЦД<sub>50/мл</sub>.

Влияние диальдерона на процесс инфицирования культуры клеток оценивали, вводя в культуру заражения раствор диальдерона в количестве 100 мкг/мл. Результаты заражённости клеток и дегенерации культуры оценивали визуально при 80-кратном увеличении микроскопа через 24, 48, 72, 96 ч. Первичный морфологический анализ сводился к обнаружению изменений в структуре однородного клеточного слоя исследуемых культур ПЭК и установлению цитопатического эффекта в них. Количество инфицированных вирусом герпеса 1 типа клеток, окрашенных 0,01% раствором акридинового оранжевого, выявляли через 24 ч цитофлюоресцентным методом под ультрафиолетовым излучением.

Интенсивность инфицирования монослоя определяли также по закислению среды и изменению цвета красителя (фенолового красного), реагирующего на сдвиги pH, обусловленные метаболическими процессами в клетках. Для определения количественных оценок по инфекционной активности вируса использовали метод титрования вируса по Риду и Менчу с расчётом lg ТЦД<sub>50/мл</sub>.

Количество малонового диальдегида (МДА) определяли на спектрофотометре «Spekol 1300» (Германия).

Уровень альфа-интерферона определяли методом иммуноферментного анализа диагностикумами «Cusabio Biotech Co» (Китай) на иммуноферментном анализаторе Zenyth 340 (Anthos).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA [21].

## Результаты и обсуждение

При исследовании цитотоксического действия на культуры клеток без вируса установили, что диальдерон в концентрации 1000 мкг/мл не вызывал микроскопических изменений монослоя культур. По данным теста адсорбции нейтрального красного процент жизнеспособных клеток не отличался от показателей в контроле.

Через 24 ч после заражения клеток аденовирусом 3 типа в титре  $2,2 \lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$  в контроле отмечали процесс инфицирования клеток MDBK, по образованию в них одного включения, характерного для аденовируса 3 типа. Количество инфицированных клеток составило  $50,2 \pm 0,12\%$  (табл. 1). Через 48 ч в контроле отмечали дегенерацию монослоя, поражённые клетки округлялись, укрупнялись, в цитоплазме появлялась зернистость, клетки скапливались группами в виде кистей. Дегенерация монослоя начиналась с периферии.

Количество инфицированных клеток в контрольных культуральных флаконах к 96 ч наблюдения составило  $99,8 \pm 0,11\%$  с полной дегенерацией монослоя, а инфекционная активность аденовируса 3 типа с 24 до 96 ч повысилась с  $3,24 \pm 0,05$  до  $5,28 \pm 0,06 \lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$ . Уровень МДА в культуральной среде контроля повышался, соответственно, с  $6,4 \pm 0,02$  до  $7,6 \pm 0,05$  пг/мл. В процессе инфицирования вирусами клеток, в их мембранных структурах создавались условия для интенсификации закисления среды ( $\text{pH} = 3,5$ ) в культуре клеток. Процесс закисления влиял на усиление инфицирования клеток вирусами, усиливая дегенерацию клеточной культуры. Альфа-интерферон под действием аденовируса 3 типа на MDBK после 48 часов наблюдения не образовывался (табл. 1).

В опыте действие диальдерона предотвращало инфицирование клеток в течение 48 ч в результате достаточно высокого антиоксидантного действия исследуемого препарата, что подтверждается отсутствием закисления среды и МДА. Образование альфа-интерферона было выявлено в очень низком количестве и не могло предотвратить инфицирование клеток.

С 72 до 96 ч наблюдения количество инфицированных клеток повышалось с  $36,5 \pm 0,09$  до  $76,2 \pm 0,15\%$ , а инфекционная активность аденовируса с  $3,82 \pm 0,07$  до  $5,22 \pm 0,02 \lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$ , также повышался и уровень МДА, усиливая разрушение монослоя клеток (табл. 1). Дегенерацию монослоя клеток отмечали с 96 ч наблюдения.

Исследования показали, что диальдерон не обладал прямым противовирусным действием на аденовирус 3 типа.

Следует учесть, что прямым вирулицидным действием обладает достаточно небольшое количество препаратов, в основном, химические соединения с повышенной цитотоксичностью. Диальдерон не обладал токсическими свойствами [22].

При заражении культуры ПЭК вирусом герпеса 1 типа с инфекционной активностью  $6 \lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$  через 24 ч в контроле отмечали процесс дегенерации клеток. Дегенерация заражённых клеток начиналась с периферии клеточного пласта, поражённые клетки принимали звездообразную форму и к 72 ч наблюдения формировали плоские синцитии, содержащие по 10–25 ядер. На четвёртые сутки дегенерированный клеточный пласт отслаивался в виде крупных хлопьев. К этому времени 98,4% клеток ПЭК были инфицированы вирусом (табл. 2).

Диальдерон в концентрации 100 мкг вызывал резкое замедление дегенерации культуры ПЭК, снижая процент инфицированности клеток к 96 ч наблюдения до  $9,6 \pm 0,12\%$  по сравнению с  $98,4 \pm 0,15\%$  в контроле (табл. 2).

Из данных таблицы 2 следует, что усиление инфицированности клеток ПЭК в контроле вызывал продукт окисления – МДА, накапливающийся в культуральной среде и способствующий разрушению оболочек клеток, через 96 ч в контроле до  $6,8 \pm 0,06$  пг/мл по сравнению с опытом –  $2,8 \pm 0,04$  пг/мл. Снижение МДА указывало на защитное мембранотропное действие диальдерона в культуре.

Кроме подавления образования МДА, диальдерон вызывал усиление выделения альфа-интерферона клетками ПЭК [23] с  $0,12 \pm 0,008$  (в контроле) до  $2,48 \pm 0,002$  пг/мл (в опыте), что подтверждало противовирусное действие через 96 ч наблюдения. Инфекционная активность вируса герпеса 1 типа под действием диальдерона снизилась на  $3,45 \lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$ , что свидетельствовало о резком замедлении репликации вируса в клетках (табл. 2). При дальнейшем наблюдении, через 96 ч, инфекционная активность вируса продолжала снижаться до  $2,55 \pm 0,04 \lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$ .

## Заключение

В результате выполненных исследований установлено, что диальдерон не вызывал микроскопических изменений в монослое



Таблица 1 / Table 1

Действие диальдерона на процесс инфицирования культуры клеток MDBK вирусом аденовируса крупного рогатого скота 3 типа  
The dialderon effect on infection cell culture MDBK process with type 3 bovine adenovirus

Показатели Markers	Контроль, n = 10 / Control, n = 10				Опыт, n = 10 / Experimental, n = 10			
	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	96 ч 96 hour	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	96 ч 96 hour
Количество инфицированных клеток, % Quantity of the infected cages, %	50,02±0,12	81,5±0,14	96,4±0,06	99,8±0,11	0	0	36,5±0,09	76,2±0,15
Инфекционная активность вируса, lgТЦД <sub>50/мл</sub> Infectious activity of virus, lgTCID <sub>50/mL</sub>	3,24±0,05	4,51±0,08	5,24±0,06	5,28±0,04	2,20±0,02	2,15±0,04	3,82±0,07	5,22±0,02
Уровень малонового диальдегида в культуральной среде, пг/мл Malondialdehyde level in culture medium, pg/mL	6,4±0,02	7,2±0,05	7,4±0,08	7,6±0,05	0	0	5,6±0,04	6,8±0,07
Уровень альфа-интерферона в культуральной среде, пг/мл Alpha interferon level in culture medium, pg/mL	0	0	0	0	0,15±0,006	0,11±0,004	0	0

Таблица 2 / Table 2

Влияние диальдерона на процесс инфицирования культуры клеток ПЭК вирусом герпеса 1 типа  
The dialderon effect on infection cell culture KES process with type 1 herpes virus

Показатели Markers	Контроль, n = 10 / Control, n = 10				Опыт, n = 10 / Experimental, n = 10			
	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	96 ч 96 hour	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	96 ч 96 hour
Количество инфицированных клеток, % Quantity of the infected cages, %	48,2±0,15	79,3±0,8	92,1±0,11	98,40±0,15	0	0	7,5±0,14	9,6±0,12
Инфекционная активность вируса, lgТЦД <sub>50/мл</sub> Infectious activity of virus, lgTCID <sub>50/mL</sub>	6,25±0,08	6,45±0,04	6,52±0,08	6,56±0,12	3,25±0,12	2,85±0,11	2,65±0,05	2,55±0,04
Уровень малонового диальдегида в культуральной среде, пг/мл Malondialdehyde level in culture medium, pg/mL	5,4±0,05	5,7±0,08	6,2±0,04	6,8±0,06	0	2,5±0,02	2,8±0,02	2,8±0,04
Уровень альфа-интерферона в культуральной среде, пг/мл Alpha interferon level in culture medium, pg/mL	0,06±0,004	0,08±0,005	0,15±0,002	0,12±0,008	1,25±0,008	1,48±0,006	2,45±0,004	2,48±0,002

и не обладал цитотоксическим действием на культуры клеток. Препарат блокировал выработку МДА и предотвращал инфицирование клеток MDBK аденовирусом 3 типа в течение 48 часов. Диальдерон не обладал прямым вирулицидным действием на аденовирус 3 типа и через 96 часов происходила дегенерация инфицированного монослоя клеток MDBK.

Диальдерон в 2,4 раза снижал уровень МДА в культуре клеток ПЭК, что подтверждало его защитное мембранотропное и антиоксидантное действие.

На основании полученных результатов было определено, что препарат замедлял процесс дегенерации культуры клеток ПЭК вирусом герпеса 1 типа и снижал на 89% инфицирование клеток. Диальдерон активировал выработку альфа-интерферона, подавлял репликацию вируса герпеса 1 типа на ПЭК и снижал его инфекционную активность на  $3,45 \lg \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$ .

## References

1. Belov A.B. Problems of the theory of epidemiological science and possible ways of its development // *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2018. V. 3. No. 4. P. 94–106 (in Russian). doi: 10.23946/25500-0764-2018-3-4-93-106
2. Hatta M., Gao P., Halfmann P., Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses // *Science*. 2001. V. 293. No. 5536. P. 1840–1842. doi: 10.1126/science.1062882
3. Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes // *PNAS*. 2020. V. 117. No. 17. P. 9241–9243. doi: 10.1073/pnas.2004999117
4. Lvov N.I., Zhdanov K.V., Lobzin Yu.V., Maleyev V.V. The experience of using antiviral drugs in acute respiratory diseases of adenoviral etiology // *Infektsionnyye bolezni*. 2013. V. 11. No. 4. P. 65–71 (in Russian).
5. Isaeva E.I., Vetrova E.N., Tyusheva V.V., Chernyshova A.I., Omelchenko L.V., Morozova O.V. Study of antiviral activity of azoximer bromide on an experimental in vitro model // *Zhurnal infektologii*. 2019. Application 1. V. 11. No. 1. P. 5–13 (in Russian).
6. Sandri-Goldin R.M. The many roles of the highly interactive HSV protein ICP27, a key regulator of infection // *Future Microbiology*. 2011. V. 6. No. 11. P. 1261–1277. doi: 10.2217/fmb.11.119
7. Lehmkuhl H.D., Hobbs L.A. Serologic and hexon phylogenetic analysis of ruminant adenoviruses // *Arch. Virol.* 2008. No. 153. P. 891–897. doi: 10.1007/s00705-008-0063-4
8. Zhu Y., Yu Z., Cai H., Gao Y., Dong X., Li Z., Shi H., Meng Q., Li C., Xue F. Isolation, identification and complete genome sequence of a bovine adenovirus type 3 from cattle in China // *Virology Journal*. 2011. V. 8. No. 557. P. 1–8. doi: 10.1186/1743-422X-8-557
9. D'Angelo L.J., Hierholzer J.C., Keenlyside R.A., Anderson L.J., Martone W.J. Pharyngoconjunctival fever caused by adenovirus type 4: Report of a swimming pool-related outbreak with recovery of virus from pool water // *Journal of Infectious Diseases*. 1979. V. 140. No. 1. P. 42–47. doi: 10.1093/infdis/140.1.42
10. Chapron C.D., Ballester N.A., Fontaine J.H., Frades C.N., Margolin A.B. Detection of astroviruses, enteroviruses and adenoviruses types 40 and 41 in surface waters collected and evaluated by the information collection rule and integrated cell culture-nested PCR procedure // *Applied and Environmental Microbiology*. 2000. V. 66. No. 6. P. 2520–2525. doi: 10.1128/AEM.66.6.2520-2525.2000
11. Lvov N.I., Peredelsky E.V., Grishin I.S. Frequency of isolation of adenovirus in young people from organized and the clinical significance of relevant serotypes 3rd Pan European // *Congress of Military Medicine: scientific abstracts*. Belgrade, 2014. P. 139.
12. Gaffarov Kh.Z., Yefimova M.A., Dupleva L.Sh., Gumerov V.G., Yarullin A.I., Karimullina I.G., Barbarova L.A., Kurbanova Z.B. A retrospective analysis of respiratory intestinal viruses circulating among cattle in the Middle Volga region // *Uchenyye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana*. 2013. V. 216. P. 78–84 (in Russian).
13. Chen S., Pearson A., Coen D., Chen H. Failure of thymidine kinase-negative herpes simplex virus to reactivate from latency following efficient establishment // *Journal of Virology*. 2004. V. 78. No. 1. P. 520–523. doi: 10.1128/JVI.78.1.520-523.2004
14. Romanowski E.G., Gordon Y.J., Araullo-Cruz T., Yates K.A., Kinchington P.R. The antiviral resistance and replication of cidofovir-resistant adenovirus variants in the New Zealand white rabbit ocular model // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001. V. 42. No. 8. P. 1812–1815.
15. Al-Khatib K., Campbell I.L., Carr D.J. Resistance to ocular herpes simplex virus type 1 infection in IL-12 transgenic mice // *Journal of Neuroimmunology*. 2002. Nov. V. 132. No. 1–2. P. 41–48. doi: 10.1016/S0165-5728(02)00305-3
16. Jing X., Cerveny M., Yang R., He B. Replication of herpes simplex virus 1 depends on the gamma 134.5 functions that facilitate virus response to interferon and egress in the different stages of productive infection // *Journal of Virology*. 2004. V. 78. No. 14. P. 7653–7666. doi: 10.1128/jvi.78.14.7653-7666.2004
17. Malmgaard L., Paludan S.R. Interferon (IFN)- $\alpha/\beta$ , interleukin (IL)-12 and IL-18 coordinately induce production of IFN- $\gamma$  during infection with herpes simplex virus type 2 // *Journal of General Virology*. 2003. V. 84. No. 9. P. 2497–2500. doi: 10.1099/vir.0.19251-0
18. Coca S.G., Perazella M.A. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity // *American Journal of the Medical Sciences*. 2002. V. 324. No. 6. P. 342–344.
19. Laboratory diagnostic methods of animals viral diseases / Eds. V.N. Syurin, R.V. Belousova, B.V. Solov'yev, N.F. Fomina. Moskva: Agropromizdat, 1986. P. 96–97 (in Russian).

20. Zarubayev V.V., Slita A.V., Sirotkin A.K., Nebol'sin V.E., Kiselev O.I. An experimental study of the antiviral activity of Ingavirin against human adenovirus // *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010. No. 55. P. 9–10 (in Russian).

21. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICS. Moskva: Media Sfera. 2002. 312 p. (in Russian).

22. Azyamov M.A., Shirokikh A.A., Ashikhmina T.Ya. The toxicity comparison of antitumor substances: the

mushroom *Hericium erinaceus* BP 16 polysaccharides, dialderon and methotrexate // *Theoretical and Applied Ecology*. 2019. No. 4. P. 142–149 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2019-4-142-149

23. Chee A.V., Roizman B. Herpes simplex virus 1 gene products occlude the interferon signaling pathway at multiple sites // *Journal of Virology*. 2004. April. V. 78. No. 8. P. 4185–4196. doi: 10.1128/JVI.78.8.4185-4196.2004



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе **II Всероссийской научно-практической конференции «Утилизация отходов производства и потребления: инновационные подходы и технологии»**, которая будет проводиться в г. Кирове **16–18 ноября 2020 г.**

Программа включает проведение:

1. II Всероссийской научно-практической конференции «Утилизация отходов производства и потребления: инновационные подходы и технологии».
2. Круглого стола «Комплексная система контроля и мониторинга по обращению с отходами производства и потребления».
3. XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем».
4. II Всероссийского молодёжного конкурса научно-исследовательских проектов «Разработка методов и технологий обращения с отходами производства и потребления».
5. Интеллектуальной игры для студентов «Брейн-ринг».

Информация о конференции, регистрационная форма участника и правила оформления материалов размещены на сайте [http://forum\\_othody\\_kirov.tilda.ws](http://forum_othody_kirov.tilda.ws)  
**Контакты оргкомитета: e-mail: confbioeco@gmail.com, тел. (8332)37-02-77**

**II Всероссийская научно-практическая конференция «Утилизация отходов производства и потребления: инновационные подходы и технологии» (17 ноября 2020 г.)**

Конференция будет проводиться в форме пленарного заседания и работы секций:

- Секция 1. Технологии утилизации органических отходов и пришедших в негодность пестицидов
- Секция 2. Методы и технологии утилизации и рециклинга масел и нефтезагрязнённых шламов
- Секция 3. Утилизация и рециклинг отходов кислотного-щелочного производства, аккумуляторов, батареек, трансформаторов
- Секция 4. Технологии утилизации и рециклинг отходов, содержащих тяжёлые металлы, в том числе ртутьсодержащих отходов
- Секция 5. Биотехнологии утилизации и обезвреживания отходов производства и потребления
- Секция 6. Методы контроля и экологического мониторинга в районе предприятий утилизации и обезвреживания отходов производства и потребления

**Круглый стол «Комплексная система контроля и мониторинга по обращению с отходами производства и потребления» (18 ноября 2020 г.)**

Основные темы круглого стола:

Законодательные основы организации системы контроля и мониторинга по обращению с отходами производства и потребления: проблемы, пути решения.

Действующая система контроля и мониторинга по обращению с отходами производства и потребления на предприятиях – выступление представителей Росприроднадзора, Ростехнадзора, Роспотребнадзора.

Из опыта работы по организации системы контроля и мониторинга по обращению с отходами производства и потребления в регионах.

Из опыта работы по организации системы контроля и мониторинга по обращению с отходами производства и потребления на предприятиях.