Since 2016

ISSN 2618-8783

Вестник "Биомедицина и социология"

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783>

2018, том 3 [3]

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-3-12-14>

ИНДУКЦИЯ ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У МЫШЕЙ, ВЫЗЫВАЕМОЙ РАЗЛИЧНЫМИ ШТАММАМИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ПАНДЕМИЧЕСКИМ И ЛАБОРАТОРНЫМ ШТАММАМИ ВИРУСА ГРИППА H1N1

Глубокова Е.А., Вартанова Н.О., Поддубиков А.В., Ленёва И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. В данном исследовании нами разработана и охарактеризована экспериментальной модели вторичной бактериальной пневмонии, вызываемой различными штаммами *Staphylococcus aureus* после гриппозной инфекции, индуцированной пандемическим и лабораторным штаммами под-типа H1N1, а также их реассортантом. В экспериментах мышей BALB/c инфицировали вирусами гриппа- пандемическим и адаптированным к мышам А/Калифорния/04/2009, А/Пуэрто Рико /8/34 и их реассортантом NIBRG-121хр с последующим заражением различными штаммами *Staphylococcus aureus* Патогенез инфекций оценивали по выживаемости и снижению массы животных, титру вируса и плотности бактерий в легких. Показано, что заражение мышей тремя штаммами вируса гриппа H1N1 с сопоставимым уровнем патогенности приводит к различной степени тяжести вторичной бактериальной инфекции, при этом наибольшей способностью к нарушению антибактериального иммунитета обладал адаптированный к мышам пандемический вирус А/Калифорния/04/2009.

Актуальность. Большая часть смертельных исходов от гриппа обусловлена вторичными бактериальными осложнениями, среди которых ведущую роль занимают пневмонии. Во время последней пандемии, вызванной вирусом гриппа А H1N1 в 2009 г., 25-56% тяжелых форм заболеваний и смертельных исходов были ассоциированы со вторичной бактериальной пневмонией, из них 14-46% привели к смертельным исходам [3,6]. События последних лет свидетельствует об увеличении смертности в результате вторичной бактериальной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*, развивающейся после гриппозной инфекции в частности среди детей. Последняя пандемия гриппа, вызванная вирусом H1N1 2009, также показала особую важность понимания взаимодействия между *Staphylococcus aureus* и вирусом гриппа. Анализ клинических данных подтвердил, что бактериальные пневмонии составляли 30% осложнений после перенесенного пандемического гриппа, при этом наиболее частым регистрируемым патогеном был *Staphylococcus aureus*[3,6,10]. Вирус гриппа вносит ведущий вклад в возникновение синергизма при инфекции двумя патогенами. Использование вирусов различного происхождения может служить инструментом для выявления роли отдельных вирусных белков в патогенезе синергизма для определения его механизма с целью дальнейшей идентификации мишени для интервенции данной болезни.

Цель настоящей работы - разработка и характеристика экспериментальной модели вторичной бактериальной пневмонии, вызываемой различными штаммами *Staphylococcus aureus* после гриппозной инфекции, индуцированной пандемическим и лабораторным штаммами подтипа H1N1, а также их реассортантом.

Ключевые слова: грипп; вирус гриппа; вторичные пневмонии после гриппозной инфекции; *S. aureus*.

Материалы и методы. Мышей BALB/c инфицировали вирусами гриппа пандемическим и адаптированным к мышам А/Калифорния/04/2009МА, А/Пуэрто Рико /8/34 и их реассортантом NIBRG-121хр с последующим заражением различными штаммами *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* №329, *S.aureus* №884, *S. aureus* № 1986). Патогенез инфекций оценивали по выживаемости и снижению массы животных, титру вируса и плотности бактерий в легких. В опытах все штаммы использовали для заражения в одинаковых дозах *S. aureus* 2×10^{10} КОЕ/мл, вирусы в дозе 0,5 МЛД₅₀/0,1мл.

Результаты. Заражение мышей тремя штаммами вируса гриппа H1N1 с сопоставимым уровнем патогенности приводит к различной степени тяжести вторичной бактериальной инфекции, вызванной *S. aureus*. Полная или частичная гибель наблюдалась в группах, зараженных штаммами *S. aureus* после инфицирования всеми вирусами, за исключением вакцинного штамма *S. aureus* № 1986, который вызывал гибель животных только при инфицировании их А/Калифорния/04/2009 МА. Полная гибель животных с наибольшей потерей веса наблюдалась в группе, инфицированной А/Пуэрто Рико/8/34 с последующим заражением *S.aureus* №884, однако при индуцировании бактериальной пневмонии *S.aureus* №329 смертность была ниже. При заражении NIBRG-121хр с последующим инфицированием *S.aureus* № 329 или *S.aureus* № 884 смертность животных и потеря веса были ниже по сравнению с аналогичными группами, зараженными А/Пуэрто Рико/8/34, но при этом, как и с А/Пуэрто Рико/8/34 наибольшая смертность (75%) наблюдалась при последовательном заражении вирусом и *S.aureus* №884. При последовательном заражении вакцинным штаммом *S. aureus* №1986 после инфицирования вирусами NIBRG-121хр или А/Пуэрто Рико /8/34 все животные оставались живы. Определение титра вируса и плотности бактерий в легких животных выявило, что при использовании вакцинного штамма *S. aureus* № 1986 титр вируса и плотность бактерий были значительно выше при заражении вирусом А/Калифорния/04/2009 МА, чем при заражении NIBRG-121хр или А/Пуэрто Рико /8/34, что соответствовало данным по смертности животных. Кроме того, плотность бактерий при заражении *S. aureus* №884 была выше, чем в аналогичных группах животных, инфицированных *S. aureus* № 329, что также коррелировало с данными по смертности мышей.

Выводы. При моделировании вторичной бактериальной пневмонии, индуцированной *S.aureus* №329, *S.aureus* №884 после гриппозной инфекции, наблюдалось увеличение смертности мышей по сравнению с инфекцией, вызванной каждым из патогенов в отдельности, что ассоциировалось с увеличением титра вируса и плотности бактерий в легких. Исключением явился наименее патогенный для мышей вакцинный штамм *S. aureus* №1986, который не вызывал смертности при инфицировании животных вирусами А/Пуэрто Рико/8/34 и NIBRG-121хр, но приводил к их гибели при инфицировании не отличающимся от них по патогенности вирусом А/Калифорния/04/2009МА. Данный факт позволяет предположить, что пандемический штамм А/Калифорния/04/2009МА обладает более сильными факторами патогенности, повреждающими антибактериальную активность системы врожденного иммунитета, чем вирус А/Пуэрто Рико /8/34. Разработанная нами модель постгриппозной пневмонии с использованием вирусов и бактериальных штаммов с различными свойствами является инструментом для дальнейших исследований в области определения факторов патогенности вируса гриппа при осложнениях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант № 18-45-05002 Вирусоподобные частицы для борьбы с постгриппозными бактериальными инфекциями, 2018-2020 г.г.)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Краснослободцев К.Г., Львов Д.К., Альховский С.В., Бурцева Е.И., Федякина И.Т., Колобухина Л.В., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Осерко Т.А., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. Полиморфизм аминокислот в позиции 222 рецепторсвязывающего сайта гемагглютинирина вируса гриппа А (H1N1)pdm09 у пациентов с летальной вирусной пневмонией 2012-2014 г.г. Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61. № 4. С. 166-171.
2. Ленёва И.А., Леонова Е.И., Махмудова Н.Р., Фалынскова И.Н., Федякина И.Т., Зверев В.В., Михайлова Н.А. Разработка экспериментальной модели сочетанной вирусно-бактериальной пневмонии. Вопросы вирусологии. 2015. Т. 60. № 5. С. 27-31.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)—United States, May–August 2009. MMWR 2009; 58:1–4.
4. Iverson A.R, Boyd K.L, McAuley J.L. et al. A. Influenza virus primes mice for pneumonia from *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 2011; 203(6):880-888.
5. Lee M.H, Arrecubieta C, Martin F.J. et al. A postinfluenza model of *Staphylococcus aureus* pneumonia. J Infect Dis 2010; 201(4):508-515.
6. Legand A., Briand S., Shindo N. et al. Addressing the public health burden of respiratory viruses: the Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) Initiative. Future Virology 2013, 8 (10): 953-968
7. McAuley J.L.; Hornung F.; Boyd K.L.; et al. J.A. Expression of the 1918 influenza A virus PB1-F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia. Cell Host Microbe 2007, 2, 240–249.
8. McCullers J.A., Rehg J.E. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. J Infect Dis 2002; 186(3):341–350.
9. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 2008; 198 (7):962–970.
10. Murray R.J, Robinson J.O, White J.N. et al. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* co-infection. PLoS One 2010; 5(1):e8705.

INDUCTION OF SECONDARY BACTERIAL PNEUMONIA IN MICE CAUSED BY DIFFERENT STRAINS OF *S. AUREUS* INFECTED WITH PANDEMIC AND LABORATORY STRAINS OF THE H1N1 INFLUENZA VIRUS

Glubokova E.A., Vartanova N.O., Poddubikov A.V., Leneva I.A.

I. Mechnikov research institute of vaccines and sera, Moscow, Russian Federation

Annotation. In this study we established and characterized a mouse model of secondary pneumonia induced by different strains of *Staphylococcus aureus* following influenza virus infection with H1N1 pandemic and laboratory strains and their reassortment. BALB/c mice were infected intranasally with mouse adapted A/California/04/2009 (H1N1 pdm), A/Puerto Rico/8/34 or their reassortment NIBRG-121xp followed by different strains of *Staphylococcus aureus*. The pathogenicity of infection was assessed by mouse survival and weight change, viral titre and bacterial count in the lungs. It was shown that the infection of mice with three strains of the H1N1 influenza virus with a comparable level of pathogenicity leads to a different severity of secondary bacterial infection induced by *S. aureus*. The mouse adapted A / California / 04/2009 pandemic strain possessed the greatest ability to alter antibacterial immunity compared with A/Puerto Rico/8/34. The developed model of secondary bacterial pneumonia induced by different strains of *Staphylococcus aureus* after infection with different influenza viruses is a tool for further determination of the factors of influenza virus pathogenicity.

Key words: influenza, influenza virus, secondary bacterial pneumonia after influenza, *S. Aureus*.