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-2618-8783-2018-3-3-15-17>

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ *S.PNEUMONIAE* ПОСЛЕ ЗАРАЖЕНИЯ ПАНДЕМИЧЕСКИМ И ЛАБОРАТОРНЫМ ШТАММАМИ ВИРУСА ГРИППА H1N1

Карташова Н.П., 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 экспериментальная модель вторичной бактериальной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, после заражением мышей вирусами гриппа пандемическим и лабораторным штаммами вирусов гриппа H1N1. Материалы и методы: мышей BALB/c инфицировали вирусами гриппа -пандемическим и адаптированным к мышам А/Калифорния/04/2009 МА, А/Пуэрто Рико /8/34 и их реассортантом NIBRG-121хр с последующим заражением различными дозами *S. pneumoniae*. Патогенез инфекций оценивали по выживаемости и снижению массы животных, титру вируса и плотности бактерий в легких. Результаты: Показано, что последовательное заражение всеми тремя вирусами гриппа и *S. pneumoniae* приводит к увеличению смертности мышей, потере веса, к уменьшению средней продолжительности жизни, размножению вирусов и плотности бактерий в легких по сравнению с группами мышей, инфицированных каждым из патогенов в отдельности соответствующими дозами. **Выводы** Полученные результаты свидетельствуют об усилении роста *S. pneumoniae* и повышении факторов его патогенности в условиях его ассоциации с вирусом гриппа. Охарактеризована способность вирусов гриппа H1N1 провоцировать бактериальную суперинфекцию различной степени тяжести, при этом наибольшей способностью к нарушению антибактериального иммунитета обладал адаптированный к мышам пандемический вирус А/Калифорния/04/2009.

Ключевые слова: Вирус гриппа, вторичная бактериальная пневмония после гриппозной инфекции, *S. Pneumoniae*.

Актуальность. Наибольшую опасность при гриппе представляют осложнения, среди которых ведущую роль несомненно занимают пневмонии. Из 429.2 миллионов случаев пневмоний, регистрируемых ежегодно, 200 миллионов пневмонии после перенесенных ОРВИ и гриппа, из них 3-4 миллиона смертельных исходов, что составляет примерно 7% от общей смертности. К группе особого риска относятся дети младше 5 лет, у которых

43-67% случаев пневмоний зарегистрированы после перенесенных ОРВИ, из них ежегодно примерно 1,4-1,6 миллионов заканчиваются смертельными исходами. В настоящее время ВОЗ ставит задачу снижения пневмоний после гриппозной инфекций как одну из первоочередных, что отражено целым рядом документов, включая «Программу исследований ВОЗ по гриппу с

позиции общественного здравоохранения», [1,3] в которых подчеркивается важность проведения клинических и научных исследований, направленных на выявление прогностических маркеров тяжести пневмоний после гриппозной инфекции как приоритетного направления, которое заслуживает немедленного внимания. Наиболее часто с тяжестью заболевания коррелирует вторичная инфекция, индуцированная *S. pneumoniae* [2].

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

Материалы и методы. Мышей BALB/c инфицировали вирусами гриппа пандемическим и адаптированным к мышам А/Калифорния/04/2009 МА, А/Пуэрто Рико /8/34 и их реассортантом NIBRG-121хр с последующим заражением *S. pneumoniae*. Патогенез инфекций оценивали по выживаемости и снижению массы животных, титру вируса и плотности бактерий в легких.

Результаты. Для индуцирования вторичной бактериальной пневмонии были изучены наборы комбинации двух доз *S. Pneumoniae* и трех доз каждого из вирусов гриппа А/Калифорния/04/2009 МА, А/Пуэрто Рико /8/34 и NIBRG-121хр. Для экспериментов были выбраны дозы 0,5 МЛД₅₀ для всех использованных вирусов гриппа и две дозы ($12,5 \times 10^6$ и 25×10^6 КОЕ/мл) *S. Pneumoniae*. Заражение каждым их патогенов в отдельности вызывали заболевание у мышей иногда с частичной гибелью животных, в то время как последовательное заражение *S. Pneumoniae* в обоих дозах после гриппозной инфекции вирусами А/Калифорния/04/2009 МА или А/Пуэрто Рико /8/34, сходными по своей патогенности, всегда вызывали полную гибель мышей. При заражении менее патогенным NIBRG-121хр, полная гибель животных наблюдалась при последующем заражении *S. Pneumoniae*, в дозе 25×10^6 КОЕ/мл, снижение дозы заражения *S. Pneumoniae* до $12,5 \times 10^6$ КОЕ/мл приводило к снижению гибели и выживанию 25% мышей. Изучение легких мышей выявило, что для всех трех вирусов титр при заражении ими отдельно был достоверно на 2-3 log ТЦИД₅₀ ниже, чем при комбинированном заражении. Несмотря на гибель животных во всех группах, зараженных *S. Pneumoniae* после гриппозной инфекции, размножение вируса и плотность бактерий в легких животных, инфицированных А/Калифорния/04/2009МА, было значительно выше, чем в аналогичных группах, зараженных А/Пуэрто Рико /8/34 и NIBRG-121хр.

Заключение. Разработана и охарактеризована летальная экспериментальная модель вторичной бактериальной пневмонии, индуцированной тремя штаммами вируса гриппа H1N1 и различными дозами *S. Pneumoniae*. Полученные результаты свидетельствуют об усилении роста *S. Pneumoniae*. и повышении факторов его патогенности в условиях его ассоциации с вирусом гриппа и позволяют выявить ряд различий в протекании и исходе пневмоний, вызванных как отдельно вирусами гриппа или бактериями, так и их сочетанием. Кроме того, полученные в модели данные клинических, вирусологических и микробиологических маркеров заболевания позволяют 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

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Potter C.W. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of influenza. London: Blackwell Scientific Publications, 1998:3–18.
2. 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.
3. Shindo N. Making progress on the WHO Public Health Research Agenda for Influenza. // Influenza Other Respi. Viruses. 2013. T. 7 Suppl 2. C. 1–3.

DEVELOPMENT OF SECONDARY BACTERIAL PNEUMONIA INDUCED BY *S. PNEUMONIAE* IN MICE AFTER INFECTION WITH PANDEMIC AND LABORATORY STRAINS OF THE H1N1 INFLUENZA VIRUS

Kartashova N.P., 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 developed and investigated a mouse model of secondary bacterial pneumonia induced by *S. pneumoniae* after infection with laboratory and pandemic strains of H1N1 influenza viruses. 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 doses of *S. pneumoniae*. The pathogenicity of infection was assessed by mouse survival and weight change, viral titre and bacterial count in the lungs. Mice coinfectd with all studied H1N1 influenza viruses followed 4 days later by *S. pneumoniae* had a higher rate of mortality than mice infected with a single pathogen. Both viral and bacterial lung titers were enhanced during coinfections compared with single infections. Our findings indicate that influenza virus exacerbates *S. pneumoniae* pneumonia and its pathogen factors in mice. The ability of viruses to provoke bacterial superinfection of different severity was characterized and found that the mouse adapted A / California / 04/2009 pandemic strain possessed the greatest ability to alter antibacterial immunity.

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