<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-3-5-7>

ИЗУЧЕНИЕ ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ НА МОДЕЛИ ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Фалынскова И.Н., Махмудова Н.Р., 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. На модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции была изучена антигенная и протективная активность вирусоподобных частиц, несущих гемагглютинин вируса гриппа. Вакцинация исследуемыми ВПЧ вызывала образование антител в сыворотке крови, защищала животных от гибели и уменьшала снижение ими массы тела. Антигенная активность ВПЧ зависела от их дозы и кратности вакцинации, в то время как защитные свойства зависели только от дозы ВЧП.

Ключевые слова: грипп, вирус гриппа, ВЧП, вторичные пневмонии после гриппозной инфекции, *S. aureus*, *S.pneumoniae*.

Грипп – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, ежегодно наносящее вред здоровью людей. Большая часть смертельных исходов от гриппа обусловлена вторичными бактериальными осложнениями, среди которых важную роль занимают пневмонии, а основными этиологическими агентами этих пневмоний являются *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. В настоящее время ВОЗ ставит задачу снижения количества пневмоний после гриппозной инфекции как одну из первоочередных, а в качестве основного метода борьбы с гриппозной инфекцией рекомендует вакцинацию.

Одним из перспективных подходов, используемых в современной вирусологии, является создание вирусоподобных частиц, использующихся как платформа для разработки противогриппозных вакцин. Получение специализированных ВПЧ, несущих отдельные белки вируса гриппа, дает возможность изучения роли иммунного ответа к этим белкам в формировании резистентности к вторичным бактериальным пневмониям после гриппозной инфекции. Эти данные позволят оптимизировать стратегию профилактики вторичных бактериальных осложнений после гриппа.

Целью данной работы являлось изучение протективной и антигенной активности вирусоподобных частиц (ВПЧ), содержащих гемагглютинин (НА) вируса гриппа, на модели вторичной пневмонии мышей, вызванной вирусом гриппа с последующим бактериальным заражением.

Материалы и методы. Мыши линии BALB/с были вакцинированы двумя дозами ВПЧ, содержащих гемагглютинин из штамма вируса гриппа A/PR/8/34/RG (H1N1), а через 14 дней была проведена повторная вакцинация. Через 36 дней от начала эксперимента у животных брали кровь для определения содержания антител методом РТГА и инфицировали их сублетальной дозой вируса гриппа A/PR/8/34/RG (H1N1). На 5 день после вирусного заражения мышей инфицировали бактериальными культурами *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Протективную активность оценивали по выживаемости животным, уменьшению снижению ими массы тела, а антигенную активность по наличию специфических антител в сыворотке крови.

Результаты. В контрольной группе животных, инфицированных вирусом гриппа с последующим бактериальным заражением, через 9 суток наблюдалась гибель всех животных, а также максимальное снижение ими массы тела (таблица 1). Однократная и двукратная вакцинация ВПЧ полностью защищала от гибели животных и предотвращала снижение ими массы тела, в то время как при двукратной вакцинации 1/5 дозы вакцины выжили только 71% животных. Изучение антигенной активности ВПЧ методом РТГА на данной модели показало наличие антител в сыворотке крови у всех иммунизированных животных, причем содержание антител повышалось с увеличением кратности вакцинаций, и не зависела значительно от дозы антигена.

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

Таблица 1

Изучение вирусоподобных частиц на модели вторичной пневмонии мышей, вызванной вирусами гриппа с последующим бактериальным заражением

Бактерия	Титр антител	Выживаемость		СПЖ, сут.
		Выжившие/всего мышей	Выживаемость, %	
Streptococcus pneumoniae	ВПЧ, одна вакцинация			
	40 ± 15,5	7/7	100	>21
	ВПЧ, две вакцинации			
	84 ± 42	7/7	100	>21
	ВПЧ, две вакцинации, 1/5 дозы			
	120 ± 44	4/7(p=0,009472)	71	16,0
	Контроль PR/8/34 RG (H1N1) +S.pneumoniae			
	<10	0/8	0	6,5
	S. pneumoniae			
<10	4/4	100	>21	
Staphylococcus aureus	ВПЧ, одна вакцинация			
	40 ± 15,5	7/7(p=0,002216)	100	>21
	ВПЧ, две вакцинации			
	84 ± 42	7/7(p=0,002216)	100	>21
	Контроль PR/8/34 RG (H1N1)+S. aureus)			
	<10	0/8	0	6,5
	S. aureus			
	<10	4/4	100	>21
-	Вирус A/PR/8/34/RG (H1N1)			
	<10	4/5 (p=0,000293)	80	17,2

STUDY OF VLPS IN A MOUSE MODEL OF SECONDARY BACTERIAL PNEUMONIA FOLLOWING INFLUENZA VIRUS INFECTION

Falynskova I.N., Makhmudova N.R., Vartanova N.O., Poddubikov A.V., Leneva I.A.

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

Annotation. In a mouse model of secondary *S. aureus* and *S. pneumoniae* pneumonia following influenza virus infection was studied virus like particles with hemagglutinin of influenza virus protective properties and antigenic activity. Vaccination with this VLPs caused the formation of antibodies, protects animals from death, reduce weight loss. VLPs antigenic activity was dose dependent and vaccination multiplicity. Protective properties of vaccination properties depended only on VLPs dose.

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