

ИЗУЧЕНИЕ АДАПТАЦИИ И ВИРУЛЕНТНОСТИ ВИРУСА ГРИППА A(H1N1)PDM09

Е.И. Соловьева

Научный руководитель: к.б.н. Е.А. Прокопьева.
Новосибирский государственный университет,
Россия, г.Новосибирск, ул. Пирогова, 2. 630090
E-mail: klena01@gmail.com

STUDY OF ADAPTATION AND VIRULENCE OF INFLUENZA VIRUS A(H1N1)PDM09

E.I. Solovyova

Principal Investigator: P.h.D. E.A. Prokopyeva
Novosibirsk State University
Russia, Novosibirsk, Pirogov st., 2. 630090
E-mail: klena01@gmail.com

Abstract. Today, acute respiratory infection (ARI) and influenza occupy the first place among the infectious diseases transmitted by airborne droplets. Influenza viruses are well adapted to animals and humans, affecting 5 to 30% of the world population, which leads to the death of people and animals, causing enormous economic damage. Influenza A(H1N1)pdm09 virus caused a pandemic in 2009. It is still largely unknown the molecular mechanism by which A(H1N1)pdm09 viruses were able to adapt to animals and then to humans. To address this problem, we obtained three adapted variants of pandemic A(H1N1)pdm09 virus by serial lung-to-lung passages in different genotypes of mice. The cross-infection of A(H1N1)pdm09 viruses helps to evaluate the virulence of pathogens. We obtained three adapted variants of the influenza A(H1N1)pdm09 virus. The most high virulence possess the strain A/Tomsk/273-MA1/2010(H1N1pdm09) which were adapted to BALB/c mice.

Введение. В 2009 году возникла первая пандемия XXI в., которую вызвал субтип вируса гриппа A(H1N1)pdm09, в результате погибло более полумиллиона людей и это составило менее 1% от всех заболевших [1]. На сегодняшний день вирус гриппа (ВГ) циркулирует среди сезонных вирусов гриппа, инфицируя людей. Подобная циркуляция может приводить к адаптации ВГ к человеческой популяции, что способствует усилению его вирулентных свойств и вероятному возникновению новых масштабных пандемий [2, 3].

Наиболее удобной моделью для изучения гриппозной инфекции являются мыши [4], в организме которых вирус легко адаптируется и становится летальным [5, 6]. В связи с этим целью работы стало: получить адаптированные варианты вируса гриппа A(H1N1)pdm09 на мышах линий BALB/c, C57Bl/6z и аутбредных мышей CD1, а затем провести перекрёстное экспериментальное инфицирование мышей и сравнить вирулентные свойства адаптированных вариантов пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента использовались две линии мышей BALB/c и C57Bl/6z, и аутбредные мыши CD1; и неадаптированный штамм ВГ A/Tomsk/273/2010(H1N1pdm09).

В лабораторных условиях была проведена последовательная адаптация пандемического вируса гриппа к мышам трёх различных групп, две из которых были представлены линейными инбредными мышами (BALB/c, C57Bl/6z) и одна - аутбредными мышами CD1.

Адаптация была выполнена путем проведения последовательных пассажей через легкие мышей 6-8-ми недельного возраста. Мышей интраназально инфицировали по 50 мкл раствора, содержащего

10^3 TCID_{50/ml} штамма A/Tomsk/273/2010(H1N1pdm09). После каждого пассажа отбирались животные с наиболее выраженными признаками болезни и из их легких выделяли вирус. После получения 100% летальности в исследуемых группах были получены адаптированные варианты пандемического ВГ A(H1N1)pdm09 и определены значения ЛД₅₀. Все работы с животными проводили в соответствии с протоколом исследования, утвержденным Биоэтическим Комитетом «Вектор».

Результаты. В результате адаптации были получены три штамма:

A/Tomsk/273-MA1/2010(H1N1pdm09) (MA1), адаптированный на мышях линии BALB/c;

A/Tomsk/273-MA2/2010(H1N1pdm09) (MA2), адаптированный на мышях линии C57Bl/6z;

A/Tomsk/273-MA3/2010(H1N1pdm09) (MA3), адаптированный на мышях CD1.

Используя полученные адаптированные варианты ВГ A(H1N1)pdm09, было проведено перекрестное интраназальное инфицирование мышей в дозе 5 МЛД₅₀. Мышей линии BALB/c разделили на две группы (n=10). Первую группу инфицировали штаммом MA2; вторую - штаммом MA3; мышей линии C57Bl/6z (n=10), инфицировали ВГ MA1 и MA3; аутбредных мышей CD1 (n=10) инфицировали ВГ MA1 и MA2.

Таблица 1

Результаты летальности в эксперименте перекрестного инфицирования.

	Штамм MA1	Штамм MA2	Штамм MA3
Мыши линии BALB/c	100%	0%	80%
Мыши линии C57Bl/6z	100%	100%	50%
Аутбредные мыши CD1	70%	10%	100%

Выводы. Получены три адаптированных варианта пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09 на мышях трех генотипов.

Пандемический вирус гриппа A(H1N1)pdm09 способен быстро адаптироваться к мышам различного генотипа вызывая 100% летальность.

Было выявлено, что штамм MA1, адаптированный на мышях линии BALB/c, обладает наибольшими вирулентными свойствами по сравнению с MA2 и MA3.

Полученные результаты подтверждают, что пандемичный вирус гриппа A(H1N1)pdm09 легко адаптируется к мышам, которые в природных условиях не заболевают гриппом [7], кроме того, вирус гриппа становится высоковирулентным не только для животных, на которых прошла адаптация, но и для других генетических групп мышей. Степень летальности гриппозного заболевания зависит от генотипа животных, а так же от вирулентных свойств адаптированного варианта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/en/>.
2. Литвинова О. М. и др. Этиология современного гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2001. – Т. 1. – С. 5-9.
3. Львов Д. К. Экология вирусов. В кн.: Медицинская вирусология. Рук-во. Ред.: академик РАМН Д. К. Львов. М.: МИА, 2008. С. 101–118.

4. Xu, L. (2011). Adaption of seasonal H1N1 influenza virus in mice / L. Xu, L. Bao, F. Li et al. // PLoS One. - № 6(12):e28901. doi: 10.1371/journal.pone.0028901.
5. Львов Д. К., Забережный А. Д., Алипер Т. И. Вирусы гриппа: события и прогнозы // Природа. – 2006. – Т. 6. – С. 3-13.
6. Lu X., Tumpey T.M., Morken T., Zaki S.R., Cox N.J., Katz J.M. (1999). A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans // Journal of virology. – V. 73. – N. 7. – P. 5903-5911.
7. Ilyushina, N.A. (2010). Adaptation of pandemic H1N1 influenza viruses in mice / N.A. Ilyushina, A.M. Khalenkov, J.P. Seiler et al. // Journal of virology - № 84(17). – P. 8607-16. doi: 10.1128/JVI.00159-10.