

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-203

РАЗРАБОТКА ЛЕТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ

DEVELOPMENT OF A LETHAL MODEL OF WEST NILE FEVER TO STUDY THE PROTECTIVE EFFECTIVENESS OF VARIOUS DRUGS

А. А. Илюхина, И. Д. Зорков, Д. М. Гроусова, Е. В. Коробова, О. В. Зубкова, И. В. Должикова

Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Москва

A. I. Ilyukhina, I. D. Zorkov, D. M. Groussova, E. V. Kogobova, O. V. Zubkova, I. V. Dolzhikova

*D. I. Ivanovskiy Institute of Virology, N.F. Gamaleya National Research Center
for Epidemiology and Microbiology, Moscow*

 grousova@gamaleya.org

Аннотация

Существующие модели лихорадки Западного Нила (ЛЗН) у животных, применяемые для исследования защитных свойств различных препаратов, являются труднодоступными или нелетальными. Нами была разработана летальная модель ЛЗН у мышей линии C57BL/6 с комбинированной индуцированной иммуносупрессией, демонстрирующая 100%-ю гибель животных, зараженных различными генотипами вируса Западного Нила.

Abstract

Existing West Nile Fever (WNF) animal models used to study the protective properties of various drugs are difficult to access or non-lethal. We have developed a lethal model of WNF in C57BL/6 mice with combined induced immunosuppression, demonstrating 100 % mortality of animals infected with various genotypes of West Nile virus.

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) — вирусное заболевание, передающееся человеку через укус комара (*Culex pipiens*). Возбудителем ЛЗН является вирус Западного Нила (ВЗН) — одноцепочечный РНК-вирус, который принадлежит к семейству *Flaviviridae*, роду *Orthoflavivirus*. Вспышки ЛЗН происходят с непредсказуемыми масштабами и локализацией. При этом на сегодняшний день не существует зарегистрированных специфических средств для профилактики и терапии ЛЗН [1].

На сегодняшний день для оценки протективной эффективности профилактических и терапевтических препаратов в мире применяются несколько моделей ЛЗН у животных: мышей, сирийских хомячков, кроликов, реже используют других животных. У этих животных заболевание протекает с различной степенью тяжести, что позволяет оценить патологические признаки вирусной инфекции и оценить уровень репликации вируса. Однако при заражении большинством штаммов ВЗН не наблюдается гибель этих модельных животных [2, 3].

Для оценки эффективности профилактических препаратов необходимо продемонстрировать формирование протективного иммунитета у животных при заражении летальной дозой патогена различных штаммов. К летальным моделям ЛЗН относят трансгенных мышей с нокаутным геном интерферонового рецептора (Ifnar1 КО), основным ограничением которых является доступность. Для получения более доступной летальной модели ЛЗН у животных нами были использованы мыши линии C57BL/6 с индуцированной иммуносупрессией. Для индукции иммуносупрессии применяли дексаметазон (DEX — синтетический глюкокортикоид) и циклофосфамид (СРА — цитостатический противоопухолевый химиотерапевтический лекарственный препарат алкилирующего типа действия). В предыдущих исследованиях нами было продемонстрировано влияние данных препаратов на показатели общего анализа крови животных как по отдельности, так и в комбинации. По результатам исследования было продемонстрировано снижение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов в цельной крови животных, получающих комбинированную иммуносупрессию [4].

В течение 7 дней до заражения мышам линии C57BL/6 вводили DEX в дозе 10 мг/кг, за 3 дня до заражения — СРА в дозе 150 мг/кг, за 1 день до заражения — СРА в дозе 100 мг/кг. Препараты использовали как по отдельности, так и в комбинации. Животных заражали ВЗН генотипами 1, 2 и 4 внутрибрюшинно в дозе 10^2 TCID₅₀ на животное. Признаками развития инфекции считали уменьшение массы тела и гибель животных.

По результатам исследования было продемонстрировано, что только при заражении животных с комбинированной иммуносупрессией всеми исследуемыми генотипами ВЗН наблюдали 100%-ю гибель животных с 9-го

по 16-й день после заражения, а также необратимое снижение веса. При использовании только DEX в качестве иммуносупрессанта не наблюдали гибели после заражения ВЗН генотипом 1, в то время как при заражении генотипами 2 и 4 погибали 20–60 % зараженных животных. При использовании только СРА в качестве иммуносупрессанта детектировали гибель 20 % животных, зараженных ВЗН генотипом 1; 100 % животных, зараженных ВЗН генотипом 2, и 60 % животных, зараженных ВЗН генотипом 4. Лишь 20 % животных, не получающих терапию иммуносупрессантами, погибли при заражении ВЗН генотипами 1 и 2. Гибель контрольных незараженных животных не наблюдали.

Таким образом, нами было продемонстрировано, что заражение мышей линии C57BL/6 с комбинированной иммуносупрессией наиболее распространенными в РФ генотипами ВЗН приводит к развитию тяжелой формы ЛЗН со значительным снижением веса после заражения и 100%-й гибелью животных. Такая модель доступна и легковоспроизводима, что позволяет применять ее для исследования протективной эффективности кандидатных препаратов для терапии и профилактики ЛЗН. Различные модели вирусных инфекции у животных с комбинированной иммуносупрессией на сегодняшний день широко применяются в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ в различных исследованиях.

С использованием разработанной модели ЛЗН у мышей с индуцированной иммуносупрессией была показано, что кандидатная векторная вакцина для профилактики ЛЗН, разработанная в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, защищает 100 % животных от летальной инфекции, вызванной ВЗН генотипами 1, 2 и 4. На сегодняшний день продолжаются доклинические исследования кандидатной векторной вакцины для профилактики ЛЗН.

Литература

1. Habarugira G., Suen W.W., Hobson-Peters J. West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and “One Health” Implications // Pathogens. 2020. Vol. 9 (7). P. 589.
2. Ben-Nathan D., Porgador A., Yavelsky V., Rager-Zisman B. Models of West Nile virus disease // Drug Discovery Today: Disease Models. 2006. Vol. 3 (1). P. 49–54.
3. Byas A. D., Ebel G. D. Comparative Pathology of West Nile Virus in Humans and Non-Human Animals // Pathogens. 2020. Vol. 9 (1). P. 48.
4. Гроусова Д. М. Оценка эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях: дисс. ... канд. биол. наук: 3.2.7 «Иммунология». М., 2025. 160 с.