

УДК 578.832.1

И.Н.Исакова (6 курс, каф. БФ), Н.В.Ларионова, к.б.н., с.н.с. (ГУ НИИЭМ РАМН)

## ИЗМЕНЕНИЕ ПРИЗНАКА ТЕМПЕРАТУРОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАК ОТРАЖЕНИЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ШТАММОВ ВИРУСОВ ГРИППА

В связи с часто вспыхивающими эпидемиями и периодически развивающимися пандемиями гриппа актуальность изучения свойств вирусов гриппа не представляет сомнений. Одним из фенотипических признаков вируса гриппа является температурный диапазон его репродукции (*ts* фенотип). Знание этой характеристики представляет теоретический интерес при изучении эволюционной изменчивости вируса гриппа и его основных биологических признаков. Данные литературы о температурочувствительности эпидемических штаммов вируса гриппа А достаточно разрозненны. Что касается вирусов гриппа В, то изучению этого важного признака посвящено не больше 4-5 работ. Поэтому основной целью настоящей работы явилось сравнение циркулировавших в разные годы вирусов гриппа А и В по способности репродуцироваться при повышенных, по сравнению с оптимальной, температурах. Мы систематизировали данные литературы по обследованию *ts* фенотипа штаммов, выделенных от людей в разных регионах земного шара в различные пандемические циклы, а имеющиеся пробелы в сведениях дополнили результатами собственных исследований.

Для характеристики температурочувствительности вирусов гриппа определяли их инфекционную активность при двух температурах: оптимальной (32°C-33°C) и повышенной (37°C для вирусов гриппа В и 40°C для вирусов гриппа А). Для определения инфекционной активности вирусы титровали в 10-дневных развивающихся куриных эмбрионах, используя 10-кратные разведения вирусной суспензии. Титр выражали в lg ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл (где lg ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл – количество выраженных в lg эмбриональных инфицирующих доз вируса, введенного в куриный эмбрион в объеме 0,2 мл). RCT<sub>37,40</sub> (reproductive capacity at different temperatures) = (lg ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл при 32°C – lg ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл при 37°C(40°C)). Вирусы считали температурочувствительными, т.е. имеющими *ts* фенотип, если RCT<sub>37,40</sub> составляла не менее 5,0 lg ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл, и температурорезистентными, т.е. обладающими *non-ts* фенотипом, если этот показатель не превышал 3,0 lg ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл. *Ts* фенотип вирусов, RCT<sub>37,40</sub> которых находилась в пределах 3,0–5,0 lg ЭИД<sub>50</sub>/0,2 мл, оценивали как “±”.

На основании анализа литературных данных и наших собственных наблюдений установлено, что способность вирусов гриппа к размножению при повышенной температуре меняется в естественных условиях их циркуляции. Продемонстрирована цикличность (волнообразность) *ts* признака вирусов гриппа А. Вирусы эпидемических циклов 1930-х – 1960-х гг. обладали резко выраженной способностью к размножению при 40°C. Эпидемические вирусы 1970-х – 1980-х гг. характеризовались высоким уровнем температурочувствительности репродукции. При этом подавляющее большинство “узловых” эпидемических вирусов, характеризующихся существенными антигенными изменениями по сравнению со штаммами, циркулировавшими перед ними, проявляло выраженную способность к репродукции при повышенной до 40°C температуре. Исключение составляли только несколько температурочувствительных “узловых” штаммов конца 1970-х – начала

1980-х гг. выделения. Подобная тенденция прослеживается и для вируса гриппа В – все “узловые” штаммы обладали способностью к репродукции при повышенной температуре.

Для вируса гриппа А характерно многоцикловое изменение признака температурочувствительности. Так, у вирусов серотипа А (H1N1) за 70-летний отрезок времени прослеживается появление четырех всплесков активности температурочувствительных вариантов (1950-е, 1970-е, 1980-е и 2000-е годы). За 30 с небольшим лет циркуляции вирусов серотипа А (H3N2) зарегистрировано как минимум три таких волны (1970-е, 1980-е и 1990-е годы). Ввиду малочисленности наблюдений и короткого (десятилетнего) периода циркуляции, тот же вывод нельзя сделать в отношении вирусов серотипа А (H2N2). Однако и в этом случае прослеживается тенденция замещения температурорезистентных штаммов вирусами, обладающими *ts* фенотипом.

В то же время для вируса гриппа В, циркулировавшего в природе на протяжении 60 с лишним лет, изменение признака температурочувствительности значительно сильнее растянуто по времени по сравнению с вирусами гриппа А. Отмечено появление только одной волны преобладания температурочувствительных вирусов гриппа В, которая началась в конце 1990-х гг. и продолжается до сих пор. Возможно, это связано с меньшей пластичностью генетических свойств вируса гриппа В, в результате чего он сохраняет на протяжении долгих лет определенную преэминентность как своих антигенных, так и фенотипических признаков.

Несмотря на значительные успехи химиопрофилактики и химиотерапии, вакцинация против гриппа была и несомненно будет одним из передовых средств борьбы с этой инфекцией. Накопление сведений о распространении в природе естественных *ts* мутантов вируса гриппа вносит свои коррективы в практику получения живых реассортантных гриппозных вакцин. Методология приготовления вакцинного штамма предполагает, что эпидемический вирус – поставщик поверхностных антигенов HA и NA и донор аттенуации, ответственный за передачу в геном вакцинного штамма внутренних генов, должны полярно отличаться по *ts* признаку. Это существенно облегчает отбор клонов, обладающих вакцинной формулой генома, а, возможно, сказывается и на таком свойстве вакцинного штамма, как его иммуногенность.

Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что эволюцию вируса гриппа следует рассматривать не только с позиции новизны поверхностных антигенов, но и принимать во внимание характеристику *ts* фенотипа эпидемических вирусов. Опираясь на оба указанных критерия, можно, по-видимому, точнее оценивать эпидемические потенциалы вновь появляющихся штаммов и заблаговременно формировать более обоснованный прогноз ожидаемой заболеваемости гриппом. А при выборе эпидемического вируса для подготовки реассортантного вакцинного штамма нужно учитывать не только его антигенную специфичность и эпидемическую актуальность, но и *ts* фенотип.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Киселева И.В., Ларионова Н.В., Литвинова О.М., Иванова В.В., Исакова И.Н., Медведева Т.Е., Александрова Г.И., Руденко Л.Г. Изменение признака температурочувствительности как отражение эволюционной изменчивости эпидемических штаммов вирусов гриппа // Мед. акад. журн. 2002. Т.2. №3, с. 49-57.
2. Александрова Г.И., Климов А.И. Живая вакцина против гриппа. С-Пб., 1994г.
3. Киселева И.В., Ларионова Н.В., Литвинова О.М., Иванова В.В., Исакова И.Н. Температурочувствительность вируса гриппа – существенный параметр отбора кандидатов при подготовке штаммов живой гриппозной вакцины. // Новые препараты в профилактике, терапии и диагностике вирусных инфекций: Всероссийская научно-практическая конференция, С-Пб, 2002. С. 69-70.

4. Исакова И.Н., Ларионова Н.В. Диапазон температурочувствительности эпидемических штаммов вируса гриппа типа В. // XXXI неделя науки СПбГПУ. Ч.IV: Материалы межвуз. науч. конф: Изд-во СПбГПУ, 2003. С. 6-7.