

Бессимптомная флавивирусная инфекция влияет на когнитивные функции и поведение нечеловекообразных приматов

Рогова А.А.¹, Тучинская К.К.², Кучина В.В.³

1 - Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия, *E-mail: rogoval94@icloud.com*; 2 - Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия, *E-mail: kseniya-tuchka@mail.ru*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: villarionova1@gmail.com*

Клещевые флавивирусные инфекции широко распространены на территории Евразии (клещевой энцефалит), Канады и Дальнего Востока Российской Федерации (Повассан). Исходя из данных об иммунной прослойке среди населения, проживающего на эндемичной территории, контакт с данными патогенами часто заканчивается иннапарантной инфекцией. Важным фактором, предотвращающим развитие болезни после инфицирования, является адекватная активация иммунного ответа. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 α и β (IL-1 α и IL-1 β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), которые участвуют в местной и системной воспалительной реакции на чужеродный агент, могут оказывать действие на ЦНС и поведение. Данные для иннапарантной инфекции довольно скудные из-за сложности детектирования каких-либо симптомов. В связи с этим крайне актуальным является разработка препаратов для экстренной профилактики.

В этой работе рассматриваются молекулярно-биологические, вирусологические, иммунологические и поведенческие характеристики бессимптомной инфекции, вызванной флавивирусами клещевого энцефалита и Повассана, на модели приматов *Macaca fascicularis*.

Характеристика бессимптомной инфекции была дана по виремии, цитокиновому профилю, биохимии крови, наличию вируса в органах, а также с помощью поведенческих тестов. Для исследования был выбран и адаптирован ряд тестов, выявляющих нарушения памяти, концентрации внимания, исследовательской деятельности, а также утомляемости и мотивации. Обучение всех приматов проходило в течение нескольких месяцев, а тестирование до и на 3, 5 и 9 сутки после заражения.

Никаких видимых признаков заболевания у инфицированных животных не наблюдалось. Маркерами инфекции были виремия на 2 и 4 сутки, нейтрализующие антитела, ИФН α , уровень моноцитов, вирус в селезенках и лимфоузлах на 10-14 дни. Бессимптомная флавивирусная инфекция оказывала влияние на поведение, когнитивные возможности и общее психофизиологическое состояние приматов. Наблюдаемые эффекты, по-видимому, связаны скорее с иммунным ответом на патоген, чем непосредственно с самим вирусом. На 3 день инфекции у зараженной группы наблюдали легкие мнемонические нарушения в тесте «Реакция на новый объект». На 5 день опыта отмечали сложности с удержанием и оперированием информацией и/или концентрацией на задаче в тесте «Память», с последующим восстановлением функций на 9 день эксперимента. В том числе на 5 день инфекции в тесте «Вох» было обнаружено снижение результатов или невозможность решить задачу на интеллектуальные способности у зараженных приматов и последующее улучшение показателей у некоторых инфицированных приматов на 9 день. На 5 и 9 дни исследования была зарегистрирована повышенная утомляемость в опытной группе по сравнению с контролем.

Таким образом выявленные маркеры бессимптомной инфекции, в том числе динамика изменений когнитивных возможностей и психофизиологического состояния, могут быть

полезными для характеристики начальных этапов флавивирусной инфекции и оценки эффективности профилактических препаратов.