

© А. О. Дурнова<sup>1</sup>, Р. А. Кадырова<sup>2</sup>,  
Д. М. Даниленко<sup>2</sup>, М. И. Дюков<sup>2</sup>,  
В. А. Мартынцева<sup>2</sup>, Т. Д. Смирнова<sup>2</sup>,  
М. Ю. Еропкина<sup>2</sup>, О. И. Киселев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»

СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ,

г. Санкт-Петербург

## ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ГРИППА А В КЛЕТКАХ ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК: 618.145-07:578.832.1А

■ Предпринято изучение репродукции вирусов гриппа А подтипов А(Н3N2) и А(Н1N1)рdm в культуре клеток эндометрия, полученных на 8-й и 19-й день менструального цикла. В результате установлено, что инфицирование клеток эндометрия вирусами гриппа А зависит от множественности инфекции и вызывает значительное изменение функциональной активности этих клеток, причем клетки эндометрия из пролиферативной фазы более чувствительны к вирусу гриппа, чем клетки, полученные в секреторной фазе менструального цикла.

■ **Ключевые слова:** эндометрий; вирус гриппа А; пролиферация; клеточный цикл; матриксные металлопротеиназы.

Заболеваемость вирусом гриппа (ВГ) А занимает лидирующее положение среди сезонных респираторных вирусных инфекций по количеству заболевших и тяжести заболевания. Беременные женщины представляют собой особую группу риска, в которой заболевание может протекать в тяжелой форме, а выбор средств защиты крайне ограничен. Уровень заболеваемости гриппом среди беременных женщин намного выше, чем среди не беременных [2, 4]. При высокой степени зараженности организма вирус гриппа способен инфицировать макрофаги и моноциты крови [21], что обеспечивает диссеминацию вируса по кровеносному руслу и проникновение вируса через плацентарный барьер с последующим заражением плода. Гриппозная инфекция у беременных женщин может привести к спонтанным абортam, преждевременным родам, плацентарной недостаточности, патологии развития плода. Инфицированность организма низкими дозами вируса гриппа может привести к хронической инфекции с отдаленными осложнениями для матери и плода [2].

Одна из причин тяжелых последствий инфекции ВГ для беременных женщин заключается в том, что на естественный процесс иммуносупрессии, возникающий во время беременности, накладывается подавление иммунной системы, вызванное вирусными белками [4]. Успешное развитие начальных этапов взаимодействия матери и плода зависит прежде всего от иммунологического контроля инвазии трофобласта в стенку матки и формирования иммунологической толерантности для полуаллогенного развивающегося плода, нарушение которой может привести к патологическому течению беременности. Ведущая роль в подавлении цитотоксического ответа организма матери на полуаллогенный плод отводится молекулам главного комплекса гистосовместимости HLA-G, экспрессирующимся в клетках трофобласта [13]. К другим защитным механизмам относится формирование структуры плаценты, связанное с активацией процессов ангиогенеза и апоптоза. На ранних стадиях беременности взаимодействие между инвазирующим трофобластом и материнскими децидуальными клетками является критическим. Нарушение самых первых этапов имплантации зародыша в ткань эндометрия может привести к последующим тяжелым последствиям в протекании беременности [6].

В связи с этим, представляет интерес изучение влияния репродукции вирусов гриппа А на некоторые функции клеток эндометрия человека. Целью нашего исследования явилось изучение репродукции вирусов гриппа подтипов А(Н3N2) и А(Н1N1)рdm в первичных клеточных культурах эндометрия человека, полученных на 8-й и 19-й день менструального цикла (МЦ).

Как правило, все вирусологические исследования на клеточных культурах проводятся при использовании высокой множественности инфекции (МИ) клеток вирусом гриппа (МИ=1–10) [7], что приводит к цитодеструктивной гибели клеток. В нашей лаборатории было показано, что низкая МИ вируса гриппа (МИ=0,0001–0,00001) вызывает практически во всех лимфобластоидных и в некоторых монослойных клеточных линиях стимуляцию пролиферации клеток [1, 5]. В этой связи при заражении клеток эндометрия мы использовали высокие дозы заражения клеток (МИ=0,3) как модель острой инфекции и низкие дозы вируса (МИ=0,0003) для имитации хронической инфекции.

В качестве критериев взаимодействия вируса гриппа и клеток эндометрия были выбраны изменения клеточной морфологии, пролиферации, индукции апоптоза, активности желатиназ (ММР-2 и ММР-9) и продолжительность обнаружения РНК вируса в клетках эндометрия. Помимо этого, проведено цитохимическое исследование маркеров некоторых биологически активных клеточных белков.

## Материалы и методы

### Вирусы

Для заражения клеток использовали вирусы гриппа А/Санкт-Петербург/5/09 (H1N1) pdm, А/Брисбен/10/07 (H3N2), поддерживаемые в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Были исследованы также современные изоляты вирусов гриппа А (H3N2), исходно выделенные на клетках MDCK и имеющие низкий пассажный уровень (1–2 пассажа после выделения): А/Санкт-Петербург/1/12, А/Санкт-Петербург/4/12, Красноярск/3/12, А/Омск/3/12, А/Москва/9/12, А/Астрахань/6/12, А/Новосибирск/10/12.

### Клеточные культуры

Перевиваемая клеточная линия клеток почки собаки (MDCK), используемая для определения инфекционного титра вирусов и расчета МИ, получена из Коллекции клеточных культур ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ. Клетки культивировали в среде альфа-МЕМ с добавлением 2% фетальной сыворотки (ф.с.) без добавления антибиотиков.

Ткань эндометрия была получена из матки пациенток в результате проведения диагностической гистероскопии. Взятие материала проводилось в стерильных условиях операционного блока на 8-й и 19-й день МЦ. Монослойную первичную культуру клеток эндометрия человека разных сроков получения (8-й и 19-й день МЦ) поддерживали в среде альфа-МЕМ с добавлением

5% ф.с. без антибиотиков. Для проведения опытов использовали клеточные культуры не старше 15–18 пассажа.

*Расчет множественности инфекции* проводили, используя значения тканевой цитопатической дозы (ТЦД<sub>50</sub>), определенной на клетках MDCK. Данная линия является одной из наиболее перmissive к вирусам гриппа человека и, следовательно, число инфекционных вирусных частиц, необходимое для расчета МИ, для нее рассчитывается наиболее точно. Титры вирусов, поддерживаемых на куриных эмбрионах, соответствовали 10<sup>5</sup>–10<sup>6</sup> ТЦД<sub>50</sub>. Титры вирусов, поддерживаемых на клетках MDCK, соответствовали 10<sup>2</sup>–10<sup>4</sup> ТЦД<sub>50</sub>.

*Проведение опыта.* Для проведения опыта суспензию клеток с концентрацией 3 × 10<sup>4</sup> клеток/мл вносили в 24-луночные пластины. Через 24 ч проводили заражение монослоя клеток разными дозами вируса гриппа. Использовали высокую дозу заражения (МИ=0,3) и низкую дозу заражения (МИ=0,0003).

*Изучение пролиферации клеток.* На 3-и сутки после заражения клетки снимали с поверхности раствором версен/химопсин и количество клеток в суспензии подсчитывали в камере Фукса–Розенталя. Долю выросших клеток выражали в виде процента от контроля.

*Определение апоптоза.* Клетки выращивали в пенициллиновых флаконах со стеклышками и на 1, 2 и 3-е сутки после заражения вирусом клетки фиксировали фиксатором Карнуа и окрашивали красителем Hoechst-33258. Индукцию апоптоза в клетках определяли при просмотре препаратов в люминесцентном микроскопе по наличию деградации хроматина ядерной ДНК.

*Антивирусные препараты.* Ремантадин (Sigma, Германия) — в концентрации 10 мкг/мл и ингавирин (аптечный препарат фирмы ОАО «Валента Фармацевтика») — в концентрации 100 мкг/мл разводили в среде альфа-МЕМ.

*Цитохимическое исследование* проводили на клетках, выращенных на стеклышках, после фиксации фиксатором метанол: ацетон на 3-и сутки после заражения вирусом, с использованием моноклональных мышинных антител к исследуемым белкам и других реагентов для визуализации их экспрессии фирмы «Novocastra». Оценка интенсивности окрашивания препарата проводили визуально, по степени окрашивания по 4-балльной системе (от+ до ++++) (микроскоп Nikon Eclipse E400, увеличение 100×).

*Статистическая обработка результатов* проводилась с использованием пакетов программ MS Office Excel 2010 и Statistica 6.0.

Таблица 1

Влияние вируса гриппа А подтипов А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm на пролиферацию клеток эндометрия человека (8-й и 19-й дни цикла). Пролиферация клеток выражена в процентах от клеточного контроля, принимаемого за 100%

МИ	19-й день				8-й день	
	А/СП6/1/12 (Н3N2)	А/СП6/4/12 (Н3N2)	А/Брисбен/10/07 (Н3N2)	А/СП6/5/09 (Н1N1pdm)	А/Брисбен/10/07 (Н3N2)	А/СП6/5/09 (Н1N1)pdm
0,3	100±7,6	82±8,9	52±3,7	71,6±4,7	53±4,2	82,7±7,1
0,03	129,4±11,3	112,5±11,4	99,3±6,4	88,6±7,2	119±9,2	132,1±10,9
0,003	127,2±10,9	124,2±10,7	118,6±9,1	101,2±8,4	139,3±11,1	139,6±12,1
0,0003	<b>155,1±13,1</b>	<b>169±15,2</b>	<b>125,9±11,4</b>	100±6,5	<b>151,5±10,8</b>	<b>161,5±13,6</b>
0,00003	110±9,5	100±9,1	100±8,8	100±9,5	100±7,4	100±8,2

## Результаты

**Морфологические изменения клеток эндометрия.** При заражении клеток эндометрия, взятых из разных фаз цикла, все исследуемые вирусы вызывали цитопатические изменения в клетках только при очень высоких дозах заражения (МИ=3), что свидетельствует о низкой чувствительности клеток эндометрия к вирусам гриппа А. Морфология цитопатических изменений в клетках эндометрия была характерной для вируса гриппа А и выражалась в округлении клеток, их отделении от поверхности, что приводило к разрежению монослоя.

**Влияние вирусной инфекции на пролиферацию клеток эндометрия.** Как показал подсчет клеток через 72 часа после вирусной инфекции, при высокой дозе заражения (МИ=0,3–0,03) в отсутствие ЦПД происходило снижение числа жизнеспособных клеток по сравнению с контролем в результате цитотоксического действия вируса на клетки и/или апоптоза. При инфицировании клеток эндометрия низкими дозами вируса (МИ=0,0003) наблюдалось увеличение количества выросших клеток по сравнению с контролем, что свидетельствовало о стимулирующем действии низких доз вируса гриппа на клетки эндометрия человека (табл. 1).

**Влияние противовирусных препаратов на вирус-индуцированную пролиферацию клеток эндометрия.** Проведено исследование влияния двух анти-вирусных препаратов на вирус-стимулированную пролиферацию клеток эндометрия: ремантадина, вызывающего подавление репродукции вируса гриппа *in vivo* (на мышах) и *in vitro* (на клетках МДСК) и иммуномодуляторного препарата ингавирина, проявляющего антивирусный эффект только *in vivo*. Антивирусный препарат ремантадин восстанавливал рост клеток, угнетенных высокими дозами вируса до уровня контрольных клеток, в то же время стимулированная низкими дозами заражения вируса пролиферация клеток в присутствии ремантадина снижалась до уровня контроля. В присутствии ингавирина — препарата с иммуномодулирующим действием, не отмечено изменения пролиферации клеток эндометрия в присутствии вируса гриппа: высокие дозы вируса подавляли клеточное деление, а низкие дозы вируса его стимулировали (рис. 1).

**Изучение апоптоза.** Индукция апоптоза в клетках эндометрия, инфицированных вирусами гриппа А, наблюдалась в основном при высоких дозах заражения (МИ=0,3) через 20–24 часа после заражения, тогда как и при меньших дозах заражения апоптоз был выражен очень слабо и прояв-

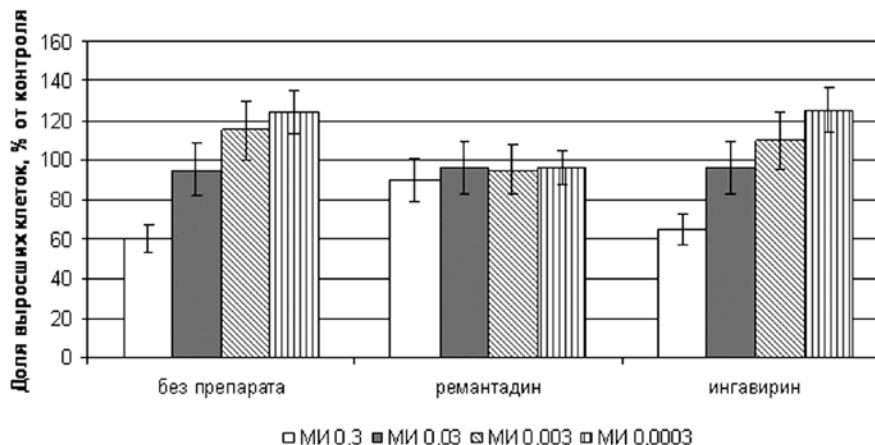


Рис. 1. Влияние препаратов на пролиферацию клеток эндометрия человека (8-й день цикла), зараженных вирусом гриппа А/Брисбен/10/07 (Н3N2)

лялся в более поздние сроки, по мере накопления инфекционного вируса. Штаммы вируса гриппа А (H3N2), выделенные в 2012 г. на клетках MDCK и имеющие низкий пассажный уровень, вызывали более интенсивный уровень апоптоза, чем штаммы, поддерживаемые на куриных эмбрионах. Окрашивание клеток красителем Hoechst-33258 выявляло деградацию клеточного хроматина, который приобретал вид шариков, а в удлинённых клетках фибробластоподобной морфологии картина была подобна горошинам в стручке.

*Цитохимическое изучение маркеров синтеза некоторых белков.* Цитохимическое изучение синтеза белков p53, Cyclin A и Ki-67, участвующих в регуляции клеточного цикла, показало, что высокие дозы вируса гриппа останавливают деление клетки в фазе G0/G1, что подтверждалось преимущественным присутствием белка p53 в клеточном ядре по сравнению с диффузным распределением белка в цитоплазме контрольных клеток и клеток, зараженных с низкой МИ вируса. При низких дозах заражения клеток вирусом клетки переходили в S-фазу, что подтверждалось повышением внутриядерного присутствия белков Cyclin A и Ki-67 по сравнению с контролем и клетками, зараженными высокой дозой вируса. Эти результаты полностью согласуются с подавлением пролиферации клеток, зараженных высокой дозой вируса и стимуляцией пролиферации клеток при низкой степени инфекции клеток.

Цитохимическое изучение клеток эндометрия на присутствие антиапоптозного белка Bcl-2 показало значительное увеличение его синтеза в клетках, инфицированных вирусом гриппа в высокой дозе, по сравнению с контрольными клетками и клетками, инфицированными вирусом в низкой дозе. В то же время наличие Fas-рецептора на клетках, зараженных вирусом в высокой дозе, было невысоким, лишь несколько выше, чем в контрольных клетках, тогда как при низкой дозе заражения клеток вирусом гриппа уровень Fas-рецептора повышался. Эти данные полностью подтверждают результаты по изучению апоптоза в клетках эндометрия, уровень которого был очень низким при заражении вирусом гриппа. Высокий уровень антиапоптозного белка Bcl-2 при заражении клеток вирусом гриппа в высокой дозе коррелирует с увеличением синтеза белка p53, задерживающего клеточное деление в фазе G0/G1.

В контрольных клетках эндометрия отмечен высокий уровень синтеза металлопротеиназы MMP-9, который незначительно повышался при заражении вирусом гриппа в высокой дозе, но снижался при низкой дозе вирусной инфекции. Эта же закономерность отмечена и относительно синтеза провоспалительного цитокина TNF $\alpha$ , синтез которого был выше при высокой дозе заражения вирусом, но низким при низкой дозе вирусной инфек-

ции. В наших опытах отмечен достаточно высокий уровень синтеза белка кисспептина (маркер подавления инвазии и ослабления хемотаксиса клеток) как в контрольных клетках, так и инфицированных вирусом гриппа в высокой дозе заражения, и его значительное увеличение при низкой дозе заражения клеток вирусом. В целом более яркое окрашивание, связанное с более высоким уровнем синтеза биологически активных белков, наблюдалось в клетках эндометрия, полученных на 8-й день МЦ, по сравнению с клетками 19-го дня МЦ.

## Обсуждение

Уже более 10 лет группой японских исследователей проводится изучение влияния вируса гриппа А на клетки хорионаллантоисной оболочки плода человека [7, 17]. При использовании очень высоких доз заражения вирусом гриппа (МИ=4–40) авторами доказана индукция апоптоза только в культуре клеток хориона, а также экспрессия ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов. Авторами установлено, что апоптотическая гибель клеток хориона из слоя трофобласта была вызвана в результате внутриклеточного оксидативного стресса и могла быть ингибирована применением антиоксидантов [7, 17, 18].

Инфицирование организма беременной женщины вирусом гриппа А может спровоцировать нарушение нормального процесса развития плода и на другом этапе развития. В последние годы появились сообщения об индукции пандемическими и сезонными вирусами гриппа А молекул неклассического основного комплекса гистосовместимости I класса HLA-G, в основные функции которого входит подавление цитолитического действия NK-клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов в процессе беременности, при развитии опухолей и при гриппозной инфекции [15]. Индукция вирусом гриппа иммуносупрессивных молекул HLA-G на поверхности различных иммунных клеток позволяет вирусу гриппа избежать иммунной защиты хозяина [12, 16, 19], но в то же время сверхэкспрессия молекул HLA-G, вызванная вирусом гриппа, в процессе беременности может нарушить баланс иммунной защиты клеток трофобласта.

В результате установлено, что инфицирование клеток эндометрия вирусами гриппа А вызывает значительное изменение функциональной активности этих клеток, причем клетки эндометрия раннего срока были более чувствительны к вирусу гриппа, чем клетки, полученные на 19-й день цикла. Действие вируса зависело от множественности инфекции: при высокой инфекционной дозе вируса (МИ=0,3) происходила остановка клеточного цикла в фазе G0/G1, на что указывало усиление синте-

за белка p53 и его преимущественно внутриядерная локализация. В результате цитодеструктивного действия вируса или апоптоза происходила гибель клеток, наблюдалось увеличение синтеза антиапоптозного белка Bcl-2, провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  и металлопротеиназы MMP-9. Низкая степень инфекции клеток эндометрия вирусом гриппа (МИ=0,0003) сопровождалась переходом клеток из фазы G0/G1 в S-фазу, что подтверждалось повышением внутриядерного присутствия белков Cyclin A и Ki-67 и сопровождалось стимуляцией пролиферации клеток, а также снижением синтеза белков Bcl-2, TNF $\alpha$  и MMP-9. При низкой дозе вирусной инфекции клеток эндометрия наблюдалось увеличение синтеза белка кисспептина — маркера подавления инвазии и ослабления хемотаксиса клеток.

Известно, что вирус гриппа вызывает в зараженных клетках задержку прохождения клеточного цикла в фазе G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>, поскольку именно эта фаза наиболее благоприятна для репродукции вируса гриппа, после чего клетка может подвергаться апоптозу или цитолизу [14]. Ранее нами было показано, что стимулирующий эффект на пролиферацию клеток, вызванный низкими дозами вируса гриппа, происходит в результате перехода фазы клеточного цикла из G0/G1 в S-фазу [3]. Это же явление обнаружено нами и в клетках эндометрия человека, причем стимуляция пролиферации клеток не сопровождалась индукцией апоптоза. Обнаруженное нами усиление синтеза антиапоптозного белка Bcl-2 при инфицировании клеток высокими дозами вируса может свидетельствовать не столько о подавлении апоптоза, сколько о продлении жизни инфицированных вирусом клеток и переходе вируса к существованию в латентной форме [9]. Белки из семейства Bcl-2 как с антиапоптозной, так и проапоптозной активностью, играют значительную роль не только в процессе эмбриогенеза, но и в нормальном функционировании ткани эндометрия. Активность этих белков различна на разных фазах развития клеток эндометрия (пролиферация, дифференцировка), которые находятся под воздействием гормонов эстрогена и прогестерона [8]. Высокий уровень синтеза провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  может объяснить не только гибель клеток, инфицированных высокими дозами вируса, но и активирующее действие этого цитокина на синтез металлопротеиназы MMP-9 [20]. Нарушения баланса синтеза белков из семейства Bcl-2, провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ может вызвать дисфункцию клеток эндометрия, что, возможно, может произойти при инфицировании клеток вирусом гриппа и что может повлиять как на нормальный процесс функционирования клеток эндометрия, так и на самые ранние стадии эмбриогенеза. Полученные результаты свидетельствуют о воз-

можной роли вируса гриппа А как на самых ранних стадиях развития плода, так и при нарушении нормального функционирования клеток эндометрия.

## Литература

1. Влияние различных инфицирующих доз вирусов гриппа А на пролиферацию перевиваемых клеток человека / Смирнова Т. Д. [и др.] // Клеточные культуры. Информационный бюллетень. — 2011. — Т. 27. — С. 3–12.
2. Гендон Ю. З. Проблемы профилактики гриппа у беременных женщин и новорожденных детей // Вопросы вирусологии. — 2009. — №. 4. — С. 4–7.
3. Даниленко Д. М., Дурнова А. О., Кадырова Р. А. Дозозависимое влияние вируса гриппа А на клеточный цикл // Медицинский академический журнал. — 2012, прилож. — С. 314.
4. Киселев О. И., Покровский В. И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии. — СПб., 2012. — 146 с.
5. Разработка модели взаимоотношений вируса гриппа А с перевиваемыми лимфобластоидными клетками человека для изучения биологических особенностей вируса и определения активности противовирусных препаратов / Смирнова Т. Д. [и др.] // Клеточные культуры. Информационный бюллетень. — 2009. — Т. 24. — С. 25–34.
6. Соколов Д. И., Сельков С. А. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. — 208 с.
7. Apoptosis in cultured human fetal membrane cells infected with influenza virus / Uchida N. [et al.] // Biol. Pharm. Bull. — 2002. — Vol. 25. — P. 109–114.
8. Apoptosis in human endometrium and endometriosis / Harada T. [et al.] // Human Reproduction Update. — 2004. — Vol. 10, N 1. — P. 29–38.
9. Bcl-2 alters influenza virus yield, spread and hemagglutinin glycosylation / Olsen C. [et al.] // J. Virol. — 1996. — Vol. 70. — P. 663–666.
10. Bondza P. K., Maheux R., Akoum A. Insights into endometriosis-associated endometrial dysfunctions: a review // Front. Biosci. — 2009. — Vol. 1. — P. 415–428.
11. Curry T. E., Osteen K. G. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 428–465.
12. H1N1 2009 and seasonal H1N1 influenza virus-infected patients / Chen H. X. [et al.] // Human Immunology. — 2011. — Vol. 72. — P. 159–165.
13. Hant J., Langat D. HLA-G: a human pregnancy-related immunomodulator // Current Opinion in Pharmacology. — 2009. — Vol. 9. — P. 462–469.
14. He Y., Xu K., Keiner B. Influenza A virus replication induces Cell Cycle arrest in G0/G1 Phase // J. Virol. — 2010. — Vol. 84. — P. 12832–12840.
15. HLA-G promotes immune tolerance / Rouas-Freiss N. [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agent. — 2000. — Vol. 14. — P. 93–98.
16. Induction of cell surface human leukocyte antigen-G expression in pandemic H1N1 2009 and seasonal H1N1 influenza virus-infected patients / Chen H. X. [et al.] // Hum. Immunol. — 2011. — Vol. 72, N 2. — P. 159–165.

17. Possible roles of proinflammatory and chemoattractive cytokines produced by human fetal membrane cells in the pathology of adverse pregnancy outcomes associated with influenza virus infection / Uchide N. [et al.] // *Mediators of Inflammation*. — 2012. — Vol. 2012. — P. 3–32.
18. Progressive apoptosis in chorion leave trophoblast cells of human fetal membrane tissues during in vitro incubation is suppressed by antioxidative reagents / Ohshima K. [et al.] // *Eur. J. Biochem.* — 2001. — Vol. 267. — P. 6182–6189.
19. Role for proteases and HLA-G in the pathogenicity of influenza A viruses / Foucault M.-L. [et al.] // *J. Clin. Virology*. — 2011. — Vol. 51. — P. 155–159.
20. Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure / Kido H. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2012. — Vol. 1824. — P. 186–194.
21. *Sweet C., Smith H.* Pathogenicity of influenza virus // *Microbiological Reviews*. — 1980. — Vol. 44. — P. 303–330.

Статья представлена И. М. Кветным,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

## INFLUENZA A VIRUS REPRODUCTION IN HUMAN ENDOMETRIAL CELLS

Durnova A. O., Kadyrova R. A., Danilenko D. M., Dyukov M. I., Martyntseva V. A., Smirnova T. D., Yeropkin M. Yu., Kiselev O. I.

■ **Summary:** Study of replication of influenza A viruses (IAV) of A(H3N2) and A(H1N1)pdm subtypes in human endometrial cells was performed. It was shown that endometrial infection with IAV strongly depends on the multiplicity of infection and causes substantial changes in functional activities of these cells. Moreover endometrial cells of proliferative phase (day 8) were more sensitive to IAV infection than cells from secretory phase of menstrual cycle on day 19th.

■ **Key words:** endometrium; influenza A virus; proliferation; cell cycle; matrix metalloproteinases.

### ■ Адреса авторов для переписки

*Дурнова Анна Олеговна* — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** anna.durnova@gmail.com.

*Кадырова Рената Анваровна* — младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17.

*Даниленко Дарья Михайловна* — научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17. **E-mail:** daria.baibus@gmail.com.

*Дюков Максим Игоревич* — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17.

*Мартынцова Вера Александровна* — младший научный сотрудник лаборатории клеточных культур ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17.

*Смирнова Татьяна Дмитриевна* — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных культур ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17. **E-mail:** cellcultures@influenza.spb.ru.

*Еропкин Михаил Юрьевич* — д. б. н., заведующий лабораторией эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17.

*Киселев Олег Иванович* — академик, профессор, директор ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17.

*Durnova Anna Olegovna* — PhD, senior researcher of the Laboratory of Cell Biology, the Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** anna.durnova@gmail.com.

*Kadyrova Renata Anvarovna* — junior researcher of the Laboratory of Cell Cultures, Research Institute of Influenza. 197376, St. Petersburg, prof. Popova Str., 15/17, Russia.

*Danilenko Darya Mikhaylovna* — researcher of the Laboratory of Evolutionary Changeability of Influenza Viruses, Research Institute of Influenza. 197376, St. Petersburg, prof. Popova Str., 15/17, Russia. **E-mail:** daria.baibus@gmail.com.

*Dyukov Maksim Igorevich* — researcher of the Laboratory of Molecular Virology and Genetic Engineering, Research Institute of Influenza. 197376, St. Petersburg, prof. Popova Str., 15/17, Russia.

*Martynitseva Vera Aleksandrovna* — junior researcher of the Laboratory of Cell Cultures, Research Institute of Influenza. 197376, St. Petersburg, prof. Popova Str., 15/17, Russia.

*Smirnova Tatyana Dmitriyevna* — PhD., leading researcher of the Laboratory of Cell Cultures, Research Institute of Influenza. 197376, St. Petersburg, prof. Popova Str., 15/17, Russia. **E-mail:** cellcultures@influenza.spb.ru.

*Yeropkin Mikhail Yuryevich* — Doctor of Science, head of the Laboratory of Evolutionary Changeability of Influenza Viruses, Research Institute of Influenza. 197376, St. Petersburg, prof. Popova Str., 15/17, Russia.

*Kiselev Oleg Ivanovich* — academician, professor, director of the Research Institute of Influenza. 197376, St. Petersburg, prof. Popova Str., 15/17, Russia.