

УДК 578.76, 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-70-80

В. А. МАРЧЕНКО^{1, 2}, И. А. ЗЕЛИНСКАЯ³,
Е. Ю. ПОДЪЯЧЕВА³, Д. В. МУХАМЕТДИНОВА³,
Я. Г. ТОРОПОВА³, М. М. ГАЛАГУДЗА³, Д. А. ЛИОЗНОВ¹,
И. Н. ЖИЛИНСКАЯ^{1, 2}

Системные нарушения вазомоторной активности кровеносных сосудов, вызванные вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, на фоне преморбидной хронической кардиомиопатии

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
E-mail: vmarcenco@gmail.com

Статья поступила в редакцию 15.05.24 г.; принята к печати 28.06.24 г.

Резюме

Цель – оценить системное влияние вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 на вазомоторную активность кровеносных сосудов на фоне преморбидной хронической кардиомиопатии. *Материалы и методы.* Исследование выполнено на 30 половозрелых самцах крыс стока Вистар. Животные были разделены на три группы: 1) хКМП – животные с хронической кардиомиопатией; 2) ГИ – здоровые крысы, инфицированные вирусом гриппа А/Санкт-Петербург/48/16 (Н1N1)pdm09; 3) хКМП + ГИ – крысы с преморбидной хронической кардиомиопатией, инфицированные исследуемым вирусом. Хроническую кардиомиопатию моделировали посредством внутривентрикулярного введения доксорубина. Через 1 и 7 дней животных наркотизировали и проводили некропсию с извлечением брыжейки и выделением артерий 3-го порядка. Вазомоторную активность сосудов брыжейки исследовали при помощи миографии. *Результаты.* Инфекционная активность вируса гриппа в легких крыс в группе хКМП + ГИ через 1 день после заражения составляла 6,2 lg ЭИД₅₀/мл, тогда как в группе ГИ была ниже – 5,6 lg ЭИД₅₀/мл (p<0,05). Через 7 дней инфекционный титр вируса в легких крыс не выявляли. Чувствительность кровеносных сосудов брыжейки к вазоконстриктору в группе хКМП + ГИ через 1 день была увеличена на 7 % по сравнению с группой хКМП (p<0,05). Также через 7 дней наблюдали тенденцию к снижению интегрального ответа сосудов в группе хКМП + ГИ на вазоконстриктор и вазодилатор по сравнению с группой хКМП. *Заключение.* Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 усиливает системные нарушения вазомоторной активности кровеносных сосудов в условиях хронической кардиомиопатии, что характеризуется снижением интегрального ответа микрососудов брыжейки на вазоконстриктор и вазодилатор через 7 дней после заражения.

Ключевые слова: крысы стока Вистар, хроническая доксорубин-индуцированная кардиомиопатия, вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, иммуногистохимия, проволочная миография

Для цитирования: Марченко В. А., Зелинская И. А., Подъячева Е. Ю., Мухаметдинова Д. В., Торопова Я. Г., Галагудза М. М., Лioзнов Д. А., Жилинская И. Н. Системные нарушения вазомоторной активности кровеносных сосудов, вызванные вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, на фоне преморбидной хронической кардиомиопатии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(3): 70–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-70-80.

V. A. MARCHENKO^{1, 2}, I. A. ZELINSKAYA³,
E. Yu. PODYACHEVA³, D. V. MUKHAMETDINOVA³,
Ya. G. TOROPOVA³, M. M. GALAGUDZA³,
D. A. LIOZNOV¹, I. N. ZHILINSKAYA^{1, 2}

Systemic alteration of vasomotor activity of blood vessels in Wistar rats with premorbid chronic cardiomyopathy infected with influenza A(H1N1)pdm09

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia
15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: vmarcenco@gmail.com

Received 15.05.24; accepted 28.06.24

Summary

Aim. To assess systemic vasomotor activity of blood vessels of Wistar rats with premorbid chronic cardiomyopathy infected with influenza A(H1N1)pdm09 virus. **Materials and Methods.** The study was performed on 30 mature male Wistar rats. The animals were divided into three groups: 1) chCMP – animals with chronic cardiomyopathy; 2) IAV – healthy animals infected with influenza A/St Petersburg/48/16 (H1N1)pdm09 virus; 3) chCMP + IAV – animals with premorbid cardiomyopathy infected with the studied virus. Chronic cardiomyopathy was modeled by intraperitoneal administration of doxorubicin. At 1 and 7 days post-infection (dpi), rats were anesthetized followed by necropsy with extraction of the mesentery and isolation of the third-order mesenteric arteries. Vasomotor activity of mesenteric blood vessels was assessed by wire myography. **Results.** The viral infectious titer in pulmonary tissues of rats in the chCMP + AIV group at 1 dpi was 6.2 lg EID50/ml, while it was lower in the AIV group – 5.6 lg EID50/ml ($p < 0.05$). After 7 dpi, no infectious titer was detected in pulmonary tissues. The sensitivity of mesenteric blood vessels to the vasoconstrictor in the chCMP + IAV group after 1 dpi was increased by 7% compared to the chCMP group ($p < 0.05$). Also after 7 dpi, a tendency toward attenuation in integral response (based on area under the curve) of mesenteric arteries in the chCMP + AIV group to vasoconstrictor and vasodilator was observed compared with the chCMP group. **Conclusion.** Influenza A(H1N1)pdm09 virus aggravates systemic alterations in vasomotor activity of blood vessels in rats with chronic cardiomyopathy, which is characterized by a decrease in the integral response of mesenteric microvessels to vasoconstrictor and vasodilator after 7 dpi.

Keywords: Wistar rats, chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy, influenza A(H1N1)pdm09 virus, immunohistochemistry, wire myography

For citation: Marchenko V. A., Zelinskaya I. A., Podyacheva E. Yu., Mukhametdinova D. V., Toropova Ya. G., Galagudza M. M., Lioznov D. A., Zhilinskaya I. N. Systemic alteration of vasomotor activity of blood vessels in Wistar rats with premorbid chronic cardiomyopathy infected with influenza A(H1N1)pdm09. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(3):70–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-70-80.

Введение

Гриппозная инфекция занимает доминирующее положение в структуре заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Так, ежегодно вирусы гриппа инфицируют около 12–15 % мирового населения, что является причиной 290–650 тыс. летальных исходов [1].

Тканевой тропизм вируса гриппа позволяет заражать не только клетки мерцательного эпителия дыхательной системы, но и клетки сердечно-сосудистой системы, включая кардиомиоциты, проводящую систему сердца и эндотелий кровеносных сосудов [2, 3]. Известно, что вирусы гриппа инфицируют эндотелий кровеносных сосудов, взаимодействуя с сиаловыми кислотами, связанные с галактозой $\alpha 2$ -6-связью [4–6]. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что вирусы гриппа А, включая подтипы А(Н3N2) и А(Н1N1)

pdm09, способны вызывать изменение морфологии эндотелиоцитов, индуцировать их апоптоз, а также вызывать изменение экспрессии целого ряда эндотелиальных факторов [7–9]. В исследованиях *in vivo* вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 вызывал морфофункциональные изменения со стороны эндотелия кровеносных сосудов легких крыс линии Вистар в остром периоде инфекции, а также приводил к системным изменениям вазомоторной активности кровеносных сосудов, в частности – брыжейки, на протяжении не менее 60 дней после инфицирования [10–12]. Последующие исследования по изучению воздействия вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 на функциональную активность кровеносных сосудов крыс на фоне преморбидной острой кардиомиопатии выявили значительное усиление сосудистой патологии, включая выраженную модуляцию экспрессии эндотелиальных факторов, как

в сосудистом эндотелии легких, так и в плазме крови, а также выраженные системные изменения вазомоторной функции кровеносных сосудов [13]. Полученные результаты указывают на тот факт, что вирусы гриппа способны вызывать не только активацию, но и эндотелиальную дисфункцию кровеносных сосудов.

По современным представлениям, дисфункция эндотелия играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, имеются эпидемиологические данные, указывающие на положительную корреляцию между интенсивностью эпидемического процесса и ростом числа летальных исходов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [14, 15]. Так, у пациентов с данными заболеваниями показатель «дополнительной» смертности от гриппозной инфекции составляет 481 на 100 тыс. населения, против 2 на 100 тыс. населения среди здоровых взрослых без соматических заболеваний [16–18].

Целью исследования стало изучение влияния вируса гриппа А(H1N1)pdm09 на вазомоторную активность сосудистого эндотелия на фоне преморбидной хронической кардиомиопатии.

Материалы и методы исследования

Лабораторные животные. Эксперименты были проведены на 30 самцах крыс стока Вистар SPF-статуса массой 290–340 г (ФГБУ ПЛЖ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Россия). Крыс содержали в отдельной комнате в стандартных условиях: полный пищевой рацион и стандартный суточный световой режим (12:12). Манипуляции с животными проводили в соответствии со следующими нормативными документами: ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Эксперимент был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» МЗ РФ (протокол № 13-1 от 17.07.2023 г.).

Фармакологические агенты. Подготовку Доксорубицин-ЛЭНС® (ООО «ВЕРОФАРМ», Россия) для введения животным осуществляли непосредственно перед использованием (*ex tempore*). Дозирование химиопрепарата производили для каждого животного индивидуально, исходя из его текущей массы тела. Рассчитанную дозу разводили стерильным физиологическим раствором.

Моделирование хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии. Животные были случайным образом распределены на 3 группы (n=10): 1) хКМП (крысы с хронической кардиомиопатией); 2) ГИ (крысы без преморбидной патологии, инфицированные вирусом гриппа); 3) хКМП + ГИ (крысы с хронической кардиомиопатией, инфицированные вирусом гриппа). С целью моделирования хронической кардиомиопатии (хКМП) крысам из группы хКМП и хКМП + ГИ внутрибрюшинно вводили 6 раз 1,67 мг/кг доксорубицина с интервалом в 2 дня, таким образом кумулятивная доза составляла 10 мг/кг.

Далее животные находились под наблюдением в течение 60 дней, что является достаточным для реализации отсроченных побочных эффектов химиотерапии, фиброзного поражения миокарда и развития систолической дисфункции [19].

Для оценки развития хронической кардиомиопатии на протяжении всего введения доксорубицина, а также через 30 и 60 дней после достижения кумулятивной дозы проводили регистрацию эхокардиограммы при помощи ультразвуковой установки The Vevo 2100 (VisualSonics Inc., Канада). Анализ объема и функции сердца осуществляли в М-режиме (одномерное сканирование). Для оценки морфофункциональных показателей левого желудочка регистрировали:

- 1) конечный диастолический внутренний диаметр левого желудочка (LVIDd, мм);
- 2) конечно-систолический внутренний диаметр левого желудочка (LVIDs, мм);
- 3) толщину передней стенки левого желудочка (IVS, мм);
- 4) толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (LVPW, мм);
- 5) фракцию укорочения (FS, %), которая была рассчитана по следующей формуле:

$$FS (\%) = (LVIDd - LVIDs) / LVIDd \times 100.$$

Вирус. В эксперименте использовали адаптированный к крысам вирус гриппа А/Санкт-Петербург/48/16 (H1N1)pdm09 [20]. Инфекционный титр вируса составлял 6,6 lg ЭИД₅₀/мл.

Моделирование экспериментальной гриппозной инфекции. Животных групп ГИ и хКМП + ГИ после наркотизации изофлураном интраназально инфицировали вирусом гриппа в объеме 0,2 мл. Животным группы хКМП интраназально вводили 0,2 мл питательной среды DMEM («Биолот», Россия). Через 1 и 7 дней после введения вируса или питательной среды животных эвтаназировали. При некропсии выделяли сердце, ткани легких и брыжейки.

Определение инфекционного титра вируса в легких. Ткани правого легкого взвешивали на лабораторных весах PR124 (Ohaus, США), после чего добавляли среду DMEM в соотношении 1:10, а затем подвергали гомогенизации с помощью лабораторного гомогенизатора SHM2 (Stuart, Великобритания). После центрифугирования (15 мин, 1000×g) супернатант инокулировали в аллантоисную полость развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ) по общепринятой методике. Для этого готовили серию десятикратных разведений материала в фосфатно-солевом буфере (PBS) и вводили по 200 мкл каждого разведения (10⁻¹–10⁻⁸), используя на каждое разведение по пять РКЭ. Инкубацию эмбрионов проводили при температуре 36 °С в течение 2 суток, после чего из эмбрионов отбирали по 100 мкл аллантоисной жидкости, переносили в иммунологический планшет и добавляли 100 мкл 0,5 % суспензии куриных эритроцитов. Реакция гемагглютинации учитывалась после оседания эритроцитов в контроле. Инфекционную активность рассчитывали по методу Рида–Менча [21].

Определение инфекционного титра вируса в брыжейке. Ткани брыжейки животных помещали

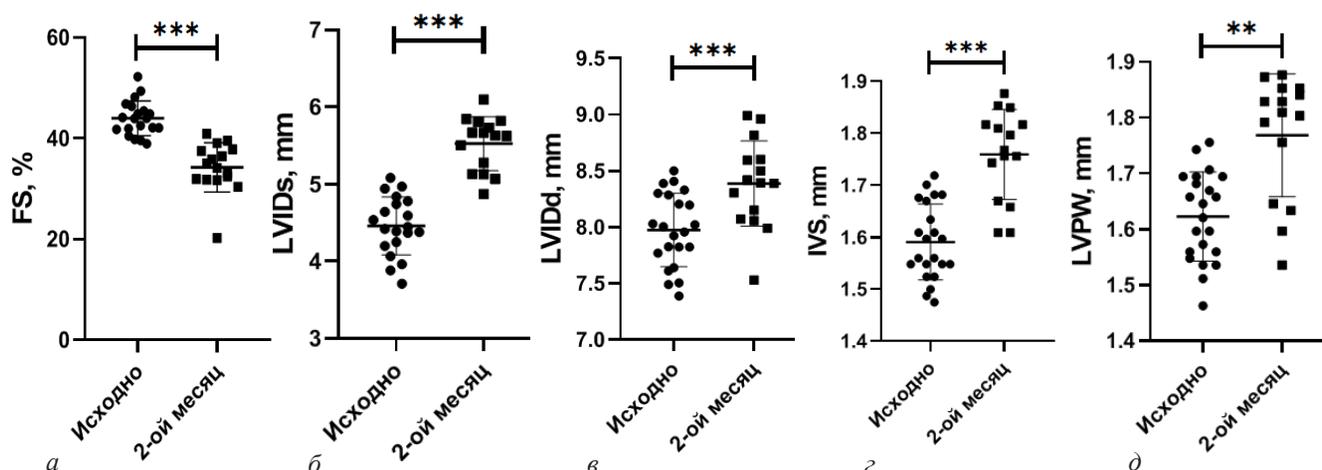


Fig. 1. Parameters of echocardiography in rats before and after doxorubicin administration: *a* – фракция укорочения (FS); *б* – конечно-систолический внутренний диаметр левого желудочка (LVIDs); *в* – конечный диастолический внутренний диаметр левого желудочка (LVIDd); *г* – толщина передней стенки левого желудочка (IVS); *д* – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (LVPW) ($M \pm SD$, *** $p < 0,01$, **** $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением, Т-критерий Вилкоксона, $n=20$)

Fig. 1. Parameters of echocardiography in rats before and after doxorubicin administration: *a* – FS or fractional shortening; *б* – LVIDs or left-ventricular end-systolic internal diameter; *в* – LVIDd or left-ventricular end-diastolic internal diameter; *г* – IVS or left-ventricular anterior wall thickness; *д* – LVPW or left-ventricular posterior wall thickness in diastole ($M \pm SD$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,001$ compared with initial value, Wilcoxon sign rank test, $n=20$)

в пробирку, а затем добавляли 1 мл культуральной среды DMEM, после чего проводили гомогенизацию и центрифугирование. Для инокуляции эмбрионов были использованы разведения 10^{-1} – 10^{-3} .

Гистологическое исследование миокарда. Фиксацию тканей сердца проводили в 10 % нейтральном забуференном формалине. Далее материал заливали в блоки с парафином, а затем при помощи микротомы Ассу-Cut SRM 200 (Sakura, США) изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм. После окрашивания гематоксилином–эозином микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse E400 (Nikon, Япония).

Иммуногистохимическое исследование. С целью локализовать нуклеопротеин (NP) вируса гриппа в легких и брыжейке животных срезы с аутопсийным материалом инкубировали с мышиными моноклональными антителами к соответствующему антигену (в разведении 1:1000). Детекцию осуществляли с использованием системы визуализации (Dako, Дания).

Вазомоторная активность эндотелия микрососудов брыжейки. Из материала от каждого животного изолировали по 3 артерии 3-го порядка, с последующим их монтированием в камерах проволочного миографа (DMT 620M, Дания). Сосуды 3-го порядка являются микрососудами, чей диаметр составляет в среднем 200–500 мкм [22].

Для исследования вазомоторной активности микрососудов использовали протокол кумулятивного ответа на вазоконстриктор фенилэфрин (ФЭ) и вазодилататор ацетилхолин (АХ) со ступенчато увеличивающейся концентрацией агонистов (от 10^{-7} до 10^{-5} М). Полученные данные регистрировали с помощью программного обеспечения LabChart 8 (ADInstruments, Новая Зеландия). В качестве основных показателей оценки вазомоторной активности сосудов использовали: 1) концентрацию, обеспечивающую 50 % максимального ответа сосудов на агонист (EC_{50} , $\log [M]$); 2) величину максимального ответа сосудов на агонист (E_{max} , %). Кроме того, также определяли площадь под кривой «концентрация–ответ» (AUC).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США) с использованием метода нелинейного регрессионного анализа, а также однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Полученные данные представляли как среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SE). Статистическая значимость оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни, Т-критерия Вилкоксона и критерия Брауна–Форсайта.

Результаты исследования и их обсуждение

Моделирование хронической кардиомиопатии. У животных через 60 дней после окончания введения доксорубина отмечалось увеличение конечно-систолического размера левого желудочка (LVIDs) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$) (рис. 1). В связи с этим, также наблюдали снижение фракции укорочения (FS) на 19–22 % по сравнению с исходным показателем ($p < 0,001$), что указывает на развитие систолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Гистологический анализ аутопсийного материала миокарда крыс в группе хКМП позволил выявить следующие морфопатологические изменения: анезонуклеоз, некроз отдельных кардиомиоцитов, зоны фиброза (рис. 2). Более выраженных изменений в тканях миокарда крыс с хКМП, инфицированных вирусом гриппа А(H1N1)pdm09, не обнаруживали.

Инфекционный титр вируса гриппа в гомогенатах легких и брыжейки крыс. Инфекционная активность вируса в гомогенатах легких крыс через 1 день после инфицирования вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 (группа ГИ) составляла 5,6 Ig ЭИД₅₀/мл, тогда как у животных в группе хКМП + ГИ инфекционный титр вируса был достоверно выше – 6,2 Ig ЭИД₅₀/мл ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 7 дней после заражения в гомогенатах легких крыс в группе ГИ и хКМП + ГИ титр вируса не определялся. В гомогенатах легких животных в группе хКМП, а также в

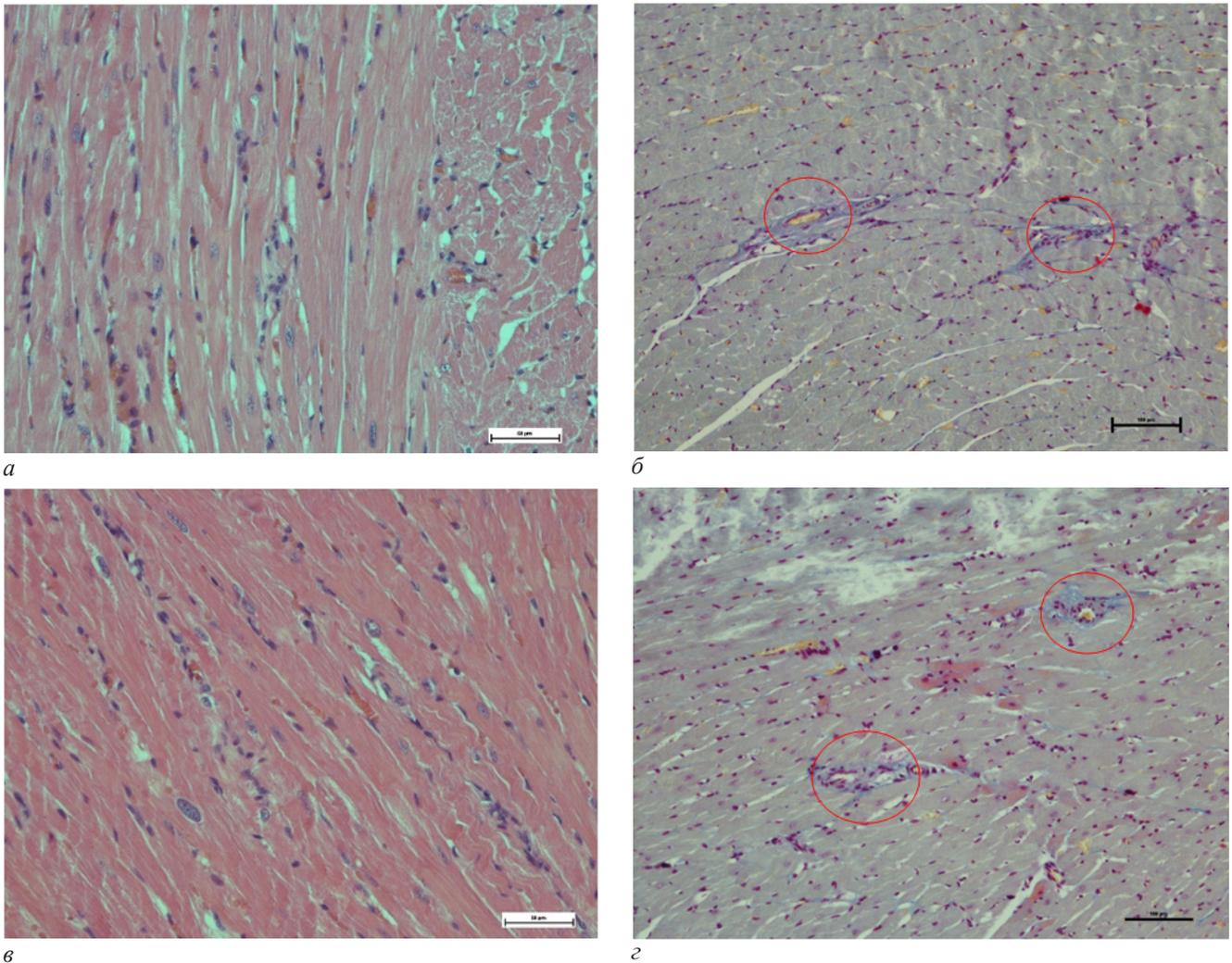


Рис. 2. Гистологическое исследование миокарда крыс в группе хКМП (а, б) и группе хКМП + ГИ (в, з), ув. ×200, окрашивание гематоксилином и эозином для а и б; окрашивание по Маллори для в и з. Область красного круга – периваскулярный фиброз.
 Fig. 2. Histological examination of rat myocardial tissues in the chCMP group (a, b) and in the chCMP + IAV group (v, z), magn. × 200, H&E staining for a and b; Mallory staining for v and z. Indications. Red circle zone indicates perivascular fibrosis

Таблица 1

Титр вируса гриппа А/СПб/48/16 (H1N1)pdm09 в гомогенатах легких и брыжейки крыс (M±SD)

Table 1

Influenza A/St. Petersburg/48/16 (H1N1)pdm09 virus titer of in rat pulmonary and mesenteric homogenates (M±SD)

День после инфицирования	Инфекционный титр вируса гриппа (lg ЭИД ₅₀ /мл)					
	хКМП		ГИ		хКМП + ГИ	
	Легкие	Брыжейка	Легкие	Брыжейка	Легкие	Брыжейка
1-й	0,0±0,0	0,0±0,0	5,6±0,2*	0,0±0,0	6,2±0,4* #	0,0±0,0
7-й	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем, # – p < 0,05 по сравнению с группой IAV, U-критерий Манна-Уитни, n=5.

тканях брыжейки крыс всех групп на протяжении всего периода исследования вирус не обнаруживался.

Детекция и локализация нуклеопротеина вируса гриппа в тканях легких и брыжейки крыс. Вирусный белок нуклеопротеин обнаруживали только в кровеносных сосудах крыс групп ГИ и хКМП + ГИ через 1 день после заражения (рис. 3, в, д). Через 7 дней NP антиген вируса в кровеносных сосудах крыс из данных двух групп не выявляли (рис. 3, з, е), также как и в группе

хКМП через 1 и 7 дней (рис. 3, а, б). В свою очередь, в кровеносных сосудах брыжейки крыс всех групп нуклеопротеин вируса на протяжении всего исследования также не детектировали (данные не представлены).

Вазомоторная активность микрососудов брыжейки крыс. В группе хКМП + ГИ через 1 день после инфицирования наблюдали увеличение чувствительности артерий брыжейки крыс к фенилэфрину в среднем на 7,2 % по сравнению с группой хКМП (p<0,05)

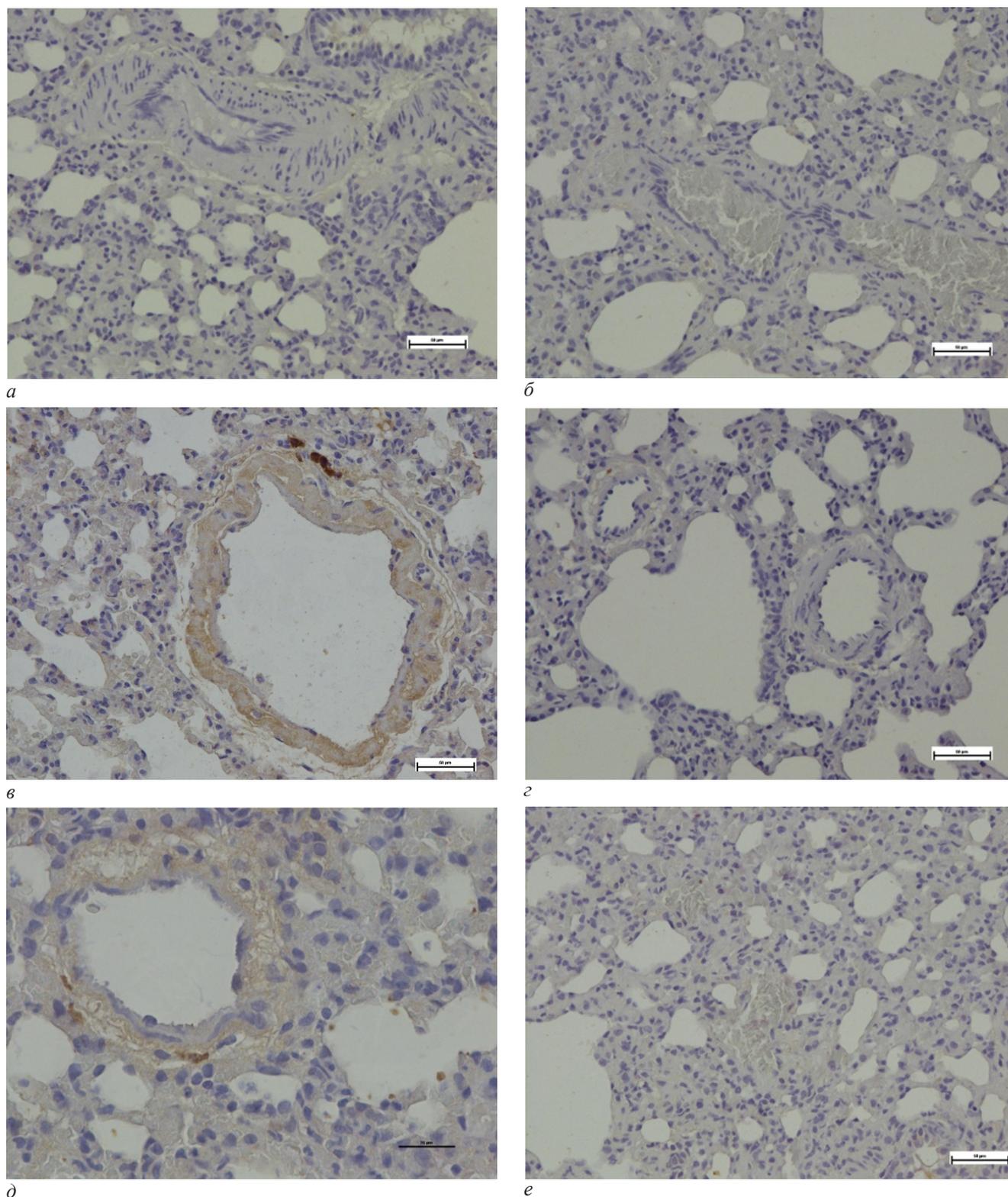


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования по детекции нуклеопротеина вируса гриппа в кровеносных сосудах легких крыс в группе хКМП через 1 день (а) и 7 дней (б), в группе ГИ через 1 день (с) и 7 дней после инфицирования (з), в группе хКМП + ГИ через 1 день (д) и 7 дней после инфицирования (е) (ув. $\times 400$, реакция с хромогеном DAB)

Fig. 3. Immunohistochemistry assay for influenza virus nucleoprotein detection in blood vessels of rat lungs in the chCMP group after 1 dpi (a) and 7 dpi (b), in the IAV group after 1 dpi (c) and 7 dpi (z), in the chCMP + IAV group after 1 dpi (d) and 7 dpi (e) (magn. $\times 400$, DAB chromogen staining)

(табл. 2). На 7-й день максимальную чувствительность артерий к фенилэфрину регистрировали в группе ГИ (была выше на 4,7 % по сравнению с группой хКМП + ГИ ($p < 0,05$)). При анализе чувствительности артерий к ацетилхолину выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами на протяжении всего периода исследования.

Величины максимального ответа артерий брыжейки крыс на фенилэфрин в группах через 1 и 7 дней не различались. При этом следует отметить тенденцию к снижению максимальной величины ответа на фенилэфрин на 7-й день (относительного 1-го дня) во всех группах. В свою очередь, максимальный ответ на ацетилхолин в группе хКМП + ГИ через 1 день

Показатели вазомоторной активности артерий брыжейки крыс (M±SE)

Table 2

Vasomotor activity parameters of rat mesenteric arteries (M±SE)

Агонист	Фенилэфрин (ФЭ)		Ацетилхолин (АХ)	
<i>Чувствительность к агонисту, EC₅₀, M</i>				
День после инфицирования	1-й	7-й	1-й	7-й
хКМП	-5,54±0,15*	-5,36±0,09	-6,16±0,32	1,94±33,08
ГИ	-5,84±0,08	-5,73±0,08*	-6,46±0,04	-6,49±0,19
хКМП + ГИ	-5,97±0,06	-5,46±0,06	-6,69±0,10	-7,14±9,19
<i>Величина максимального ответа, E_{max}, %</i>				
хКМП	58,63±15,52	46,22±7,91	60,87±11,47*	75,09±7,26
ГИ	97,43±8,63	89,83±12,22	80,86±5,81	81,72±7,26
хКМП + ГИ	80,43±6,28	67,90±8,61	94,36±1,80	79,24±8,56

Примечание: log EC₅₀, M – концентрация агониста, обеспечивающая 50 % от максимального ответа; E_{max}, % – максимальная величина ответа. Различия статистически значимы: *p<0,05 – относительно группы хКМП + ГИ, критерий Брауна–Форсайта, три сосуда от каждого животного, n=5.

после заражения был выше на 33,5 % по сравнению с группой хКМП (p<0,05). Через 7 дней после заражения величины максимального ответа артерий брыжейки на ацетилхолин во всех группах практически не отличались.

Межгрупповые и внутригрупповые отличия в кумулятивном дозозависимом ответе артерий брыжейки животных на вазоконстриктор и вазодилататор не выявляли (рис. 4).

Как видно из рис. 5, через 1 день интегральный ответ артерий брыжейки крыс на фенилэфрин в группе хКМП + ГИ был выше на 43 % по сравнению с группой хКМП (p<0,05). Через 7 дней во всех группах регистрировали тенденцию к снижению выраженности интегрального ответа сосудов на фенилэфрин, однако в группе хКМП + ГИ данные изменения были наиболее выраженными.

Интегральный ответ артерий брыжейки крыс на ацетилхолин в группе хКМП + ГИ через 1 день был выше по сравнению с группой хКМП (p<0,01). Через 7 дней в группах ГИ и хКМП наблюдали тенденцию к увеличению интегрального ответа, тогда как в группе хКМП + ГИ величина интегрального ответа снижалась.

Из трех исследованных групп наименее выраженным интегральным ответом на фенилэфрин и ацетилхолин на всех временных сроках обладала группа хКМП. В группе хКМП + ГИ через 1 и 7 дней регистрировали более выраженный интегральный ответ на фенилэфрин, нежели в группе хКМП, но менее выраженный, чем в группе ГИ. При этом ответ на ацетилхолин был наиболее выраженным именно в группе хКМП + ГИ.

Грипп представляет собой высококонтагиозное заболевание, которое характеризуется развитием интоксикационного и катарального синдромов. При тяжелом течении гриппозной инфекции также наблюдается развитие геморрагического синдрома [23]. В свою очередь, развитие тяжелого течения гриппа часто наблюдают у людей из групп риска, включая

пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [24].

Вирусы гриппа в основном инфицируют клетки эпителия респираторного тракта, однако также могут поражать клетки сосудистого эндотелия. Клетки эндотелия, включая эндотелиоциты микрососудов легких, являются полупермиссивными для вируса гриппа. Так, в ходе различных исследований *in vitro* было показано, что при инфицировании культуры клеток эндотелия (HUVEC, EA.hy926, MLEC) различными вирусами гриппа типа А, включая подтипы А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2), инфекционная активность вируса составляет в среднем 3–4 lg ТЦД₅₀/мл [9, 25–27].

Инфицирование клеток эндотелия приводит к их активации. В ответ на внедрение вируса в клетках эндотелия наблюдается повышение экспрессии ряда генов, кодирующих эндотелиальные факторы с провоспалительными, констрикторными и протромбогенными эффектами [28, 29]. Следует отметить, что активация эндотелия возникает не только вследствие непосредственного внедрения вируса гриппа в клетку, но также и в ответ на высокие концентрации в плазме крови определенных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО), что характерно при тяжелом течении гриппозной инфекции [26, 28, 30]. Кроме того, активация клеток эндотелия может стать причиной развития дисфункции эндотелия (ДЭ) – типового патологического состояния, для которого характерно стойкое и длительное изменение морфологии и/или функциональной активности эндотелиальных клеток [31].

В свою очередь, ДЭ является не только одним из неспецифических звеньев патогенеза, но и фактором риска развития различных патологий сердечно-сосудистой системы [14, 15, 32, 33].

В данном исследовании изучали системное влияние вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 на вазомоторную активность кровеносных сосудов брыжейки крыс стока Вистар на фоне преморбидной хронической кардиомиопатии.

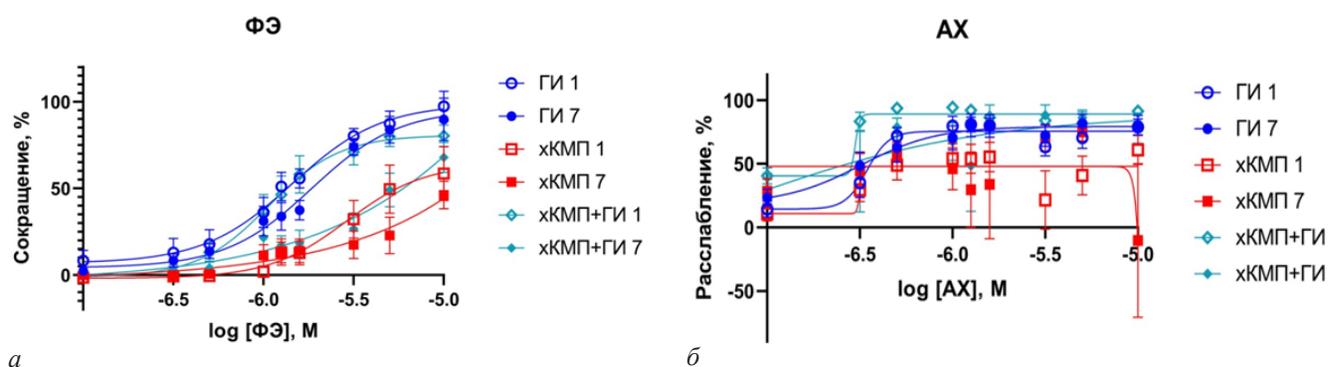


Рис. 4. Дозозависимые кривые «концентрация-ответ» артерий брыжейки крыс ($M \pm SE$): *a* – ответ сосудов на фенилэфрин; *б* – ответ сосудов на ацетилхолин. Различия статистически значимы: $p > 0,05$ – относительно группы xKMP + GI, критерий Брауна–Форсайта, три сосуда от каждого животного, $n = 5$

Fig. 4. Dose-dependent concentration-response curves of rat mesenteric arteries ($M \pm SE$): *a* – phenylephrine-dependent response, *б* – acetylcholine-dependent response. Differences are statistically significant: $p > 0.05$ compared with the chCMP + IAV group, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $****p < 0.0001$ compared with the control group, Brown–Forsythe test, three blood vessels from every rat in the group, $n = 5$

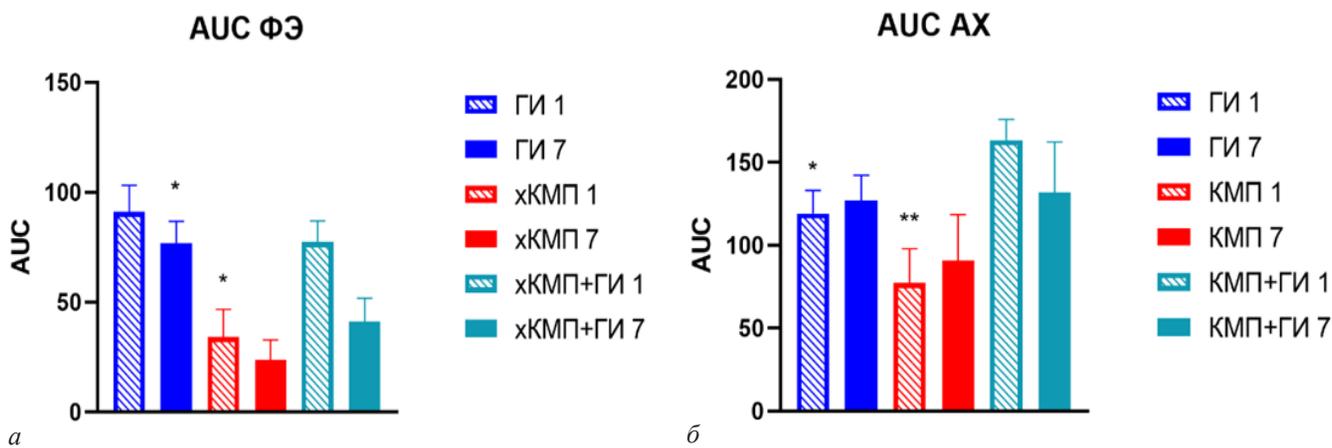


Рис. 5. Интегральный ответ артерий брыжейки крыс ($M \pm SE$): *a* – фенилэфрин-зависимое сокращение; *б* – ацетилхолин-зависимое расслабление. Различия статистически значимы: $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ относительно группы xKMP + GI, критерий Брауна–Форсайта, три сосуда от каждого животного, $n = 5$

Fig. 5. Integral response of rat mesenteric blood vessels ($M \pm SE$): *a* – phenylephrine-dependent response, *б* – acetylcholine-dependent response. Differences are statistically significant: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$ compared with the chCMP + IAV group, Brown–Forsythe test, three blood vessels from every rat in the group, $n = 5$

Так, инфекционный титр вируса в тканях легких крыс в группе GI через 1 день после инфицирования составлял $5,6 \lg \text{ЭИД}_{50}/\text{мл}$, а в группе xKMP + GI значимо выше – $6,2 \lg \text{ЭИД}_{50}/\text{мл}$ ($p < 0,05$), что можно объяснить выраженным иммуносупрессивным эффектом, оказываемым доксорубицином [34]. Через 7 дней после заражения в тканях легких животных в группах GI и xKMP + GI вирус не выявляли, как и в группе xKMP в ходе всего исследования. Репликацию вируса гриппа в тканях и кровеносных сосудах легких и брыжейки подтверждали при помощи иммуногистохимического исследования. Так, нуклеопротеин вируса гриппа обнаруживали в кровеносных сосудах крыс через 1 день после инфицирования (в группах GI и xKMP + GI), в то время как в тканях брыжейки крыс вирусный белок не выявляли.

При изучении вазомоторной активности кровеносных сосудов брыжейки выявляли целый ряд изменений. Так, вирус гриппа A(H1N1)pdm09 на фоне хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии (группа xKMP + GI) через 1 день после инфицирования вызывал увеличение чувствительности сосудов к вазодилатору фенилэфрину по сравнению с группой xKMP, но не группой GI. Также в группе xKMP + GI через 7 дней наблюдалось наибо-

лее выраженное снижение чувствительности сосудов по сравнению с другими группами. В свою очередь, чувствительность сосудов брыжейки во всех исследуемых группах к вазодилатору ацетилхолину через 1 день оставалась на одном уровне. Через 7 дней регистрировали значительную вариабельность ответа группы xKMP по сравнению с другими группами. Чувствительность сосудов к вазодилатору в группах GI и xKMP + GI не изменялась на протяжении всего периода исследования.

При анализе интегрального ответа со стороны сосудов брыжейки также регистрировали изменения. Так, в группе xKMP на протяжении всего периода исследования интегральный ответ оставался наименьшим по сравнению с другими группами как на вазоконстриктор, так и на вазодилатор. Наибольшее снижение интегрального ответа сосудов на вазоконстриктор и вазодилатор с течением времени (на 7-й день по сравнению с 1-м днем) наблюдали в группе xKMP + GI.

Следует отметить, что наблюдаемые изменения вазомоторной активности сосудов резко отличаются от тех, которые регистрировали у крыс, инфицированных исследуемым вирусом, на фоне острой доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии [13].

Это можно объяснить тем, что при хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии наблюдается развитие выраженного фиброза периваскулярного пространства, а также ремоделирование кровеносных сосудов, с последующей индукцией эндотелиально-мезинхимального перехода и изменением фенотипа клеток эндотелия [19, 35].

Заключение

Вирус гриппа А(H1N1)pdm09 усиливает системные нарушения вазомоторной активности кровеносных сосудов в условиях хронической кардиомиопатии на протяжении всего периода инфекции, что характеризуется снижением интегрального ответа на вазоконстриктор и вазодилататор. Следует отметить, что регистрируемые изменения возникают на фоне полной элиминации вируса гриппа к 7-му дню после инфицирования.

Полученные результаты указывают на отягощение течения хронической патологии кардиоваскулярной системы при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(H1N1)pdm09.

Данная статья является продолжением работ по исследованию воздействия вируса гриппа А(H1N1)pdm09 на функциональную активность сосудистого эндотелия, начатых в 2020 г. группой ученых ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Источник финансирования / Funding

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства Здравоохранения (тема № 223012300007-6 «Роль вирусов гриппа в развитии дисфункции эндотелия кровеносных сосудов»). / This research was supported by the state assignment of the Ministry of Health of Russia (registration number: 223012300007-6 «The role of influenza viruses in the development of endothelial dysfunction of blood vessels»).

Литература / References

1. Office WHOEMR. Global Influenza Strategy 2019-2030 / *Wkly Epidemiol Monit* 2019.
2. Filgueiras-Rama D, Vasilijevic J, Jalife J et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death. *Cardiovasc Res*. 2021;117(3):876-889. Doi: 10.1093/cvr/cvaa117.
3. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980-991. Doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015.
4. Abe Y, Smith CW, Katkin JP et al. Endothelial alpha 2,6-linked sialic acid inhibits VCAM-1-dependent adhesion under flow conditions. *J Immunol*. 1999;163(5):2867-2876.
5. Zeng H, Goldsmith CS, Maines TR, Belser JA, Gustin KM, Pekosz A et al. Tropism and infectivity of influenza virus, including highly pathogenic avian H5N1 virus, in ferret tracheal differentiated primary epithelial cell cultures. *J Virol*. 2013;87(5):2597-2607. Doi: 10.1128/JVI.02885-12.

6. Cioffi DL, Pandey S, Alvarez DF, Cioffi EA. Terminal sialic acids are an important determinant of pulmonary endothelial barrier integrity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(10):L1067-L1077. Doi: 10.1152/ajplung.00190.2011.

7. Sumikoshi M, Hashimoto K, Kawasaki Y, Sakuma H, Suzutani T, Suzuki H et al. Human influenza virus infection and apoptosis induction in human vascular endothelial cells. *J Med Virol*. 2008;80(6):1072-1078. Doi: 10.1002/jmv.21185.

8. Азаренок А.А., Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю. и др. Изменение активности тканевого активатора плазминогена клеток эндотелия под воздействием вируса гриппа А и его поверхностных белков // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2014. – Т. 57, № 1. – С. 3–8. [Azarenok AA, Lyapina LA, Obergan TYu, Kharchenko EP, Kozlova NM, Zhilinskaya IN. Change in activity of tissue plasminogen activator caused by influenza A virus and its surface proteins. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2014;57(1):3-8. (in Russ.)].

9. Марченко В.А., Барашкова С.В., Зелинская И.А. и др. Экспрессия эндотелиальных факторов в клетках эндотелия человека при инфекции, вызванной вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 (Orthomyxoviridae; Alphainfluenzavirus) // *Вопр. вирусол.* – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 198–210. [Marchenko VA, Barashkova SV, Zelinskaya IA, Toropova YG, Ramsay ES, Zhilinskaya IN. Modulation of endothelial factors activity in human endothelial cells in influenza A(H1N1)pdm09 virus infection. *Probl Virol*. 2021;66(3):198-210. (in Russ.)]. Doi: 10.36233/0507-4088-48.

10. Marchenko V, Zelinskaya I, Toropova Y, Shmakova T, Podyacheva E, Lioznov D et al. Influenza A Virus Causes Histopathological Changes and Impairment in Functional Activity of Blood Vessels in Different Vascular Beds. *Viruses*. 2022;14(2):396. Doi: 10.3390/v14020396.

11. Марченко В.А., Зелинская И.А., Торопова Я.Г. и др. Длительность системных нарушений вазомоторной функции эндотелия микрососудов, вызванных вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 74–86. [Marchenko VA, Zelinskaya IA, Toropova YaG, Mukhametdinova DV, Galagudza MM, Lioznov DA et al. Duration of systemic alteration in vasomotor function of microvascular endothelium caused by the influenza A(H1N1)pdm09 virus. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(4):74-86. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-74-86.

12. Marchenko V, Mukhametdinova D, Amosova I, Lioznov D, Zhilinskaya I. Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Alters Expression of Endothelial Factors in Pulmonary Vascular Endothelium in Rats. *Viruses*. 2022;14(11):2518. Doi: 10.3390/v14112518.

13. Marchenko V, Zelinskaya I, Toropova Y et al. Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Aggravates Pathology of Blood Vessels in Wistar Rats with Premorbid Acute Cardiomyopathy. *Viruses*. 2023;15(5):1114. Doi: 10.3390/v15051114.

14. Allbritton-King JD, Garcia-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction in cardiac disease: driver or consequence? *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1278166. Doi: 10.3389/fcell.2023.1278166.

15. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: History and Analysis of the Clinical Utility of the Relationship. *Biomedicines*. 2021;9(6):699. Doi: 10.3390/biomedicines9060699.

16. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):274-281. Doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433.

17. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А. и др. Влияние эпидемий гриппа на показатели смертности и

«дополнительную» смертность от соматических и инфекционных заболеваний среди населения С-Петербурга с 2009 по 2015 годы // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 5. – С. 39–44. [Karpova LS, Volik KM, Stolyarov KA, Popovtseva NM, Stolyarova TP. Excess mortality from separate nosological forms of somatic and infectious diseases among children and adults in Saint Petersburg since 2009 to 2015. *Public Health and Life Environment*. 2016; (5):39-44. (in Russ.)].

18. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285-1300. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.

19. Podyacheva E, Shmakova T, Kushnareva E, Onopchenko A, Martynov M, Andreeva D et al. Modeling Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy With Fibrotic Myocardial Damage in Wistar Rats. *Cardiol Res*. 2022;13(6):339-356. Doi: 10.14740/cr1416.

20. Марченко В.А., Барашкова С.В., Зелинская И.А. и др. Моделирование гриппозной инфекции у половозрелых крыс стока Wistar // Вopr. Вурисол. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 155–166. [Marchenko VA, Barashkova SV, Zelinskaya IA, Toropova YG, Sorokin EV, Zhilinskaya IN. Modeling influenza virus infection in mature Wistar rats. *Probl Virol*. 2020;65(3):159-166. (in Russ.)]. Doi: 10.36233/0507-4088-48.

21. Ramakrishnan MA. Determination of 50 % endpoint titer using a simple formula. *World J Virol*. 2016;5(2):85-86. Doi: 10.5501/wjv.v5.i2.85.

22. Pourageaud F, de Mey JG. Structural properties of rat mesenteric small arteries after 4-wk exposure to elevated or reduced blood flow. *Am J Physiol*. 1997;273(4):H1699-H1706. Doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1699.

23. Эсауленко Е.В., Стуколкин К.О., Дунаева Н.В. и др. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у больных гриппом различных субтипов // Вестн. НГУ. – 2013. – № 71. – С. 93–97. [Esaulenko EV, Stukolkin KO, Dunaeva NV, Grigor'eva IV, Bondar ES, Pozdniakova MG. Rare symptoms (diarrhea, meningism, hemorrhagic syndrome) in patients with different influenza virus subtypes. *Vestnik NSU*. 2013;(71):93-97. (in Russ.)].

24. Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E13-E18.

25. Bauer L, Rijsbergen LC, Leijten L, Benavides FF, Noack D, Lamers MM et al. The pro-inflammatory response to influenza A virus infection is fueled by endothelial cells. *Life Sci Alliance*. 2023;6(7):e202201837. Doi: 10.26508/lsa.202201837.

26. Armstrong SM, Wang C, Tigdi J, Si X, Dumpit C, Charles S et al. Influenza infects lung microvascular endothelium leading to microvascular leak: role of apoptosis and claudin-5. *PLoS One*. 2012;7(10):e47323. Doi: 10.1371/journal.pone.0047323.

27. Sumikoshi M, Hashimoto K, Kawasaki Y, Sakuma H, Suzutani T, Suzuki H et al. Human influenza virus infection and apoptosis induction in human vascular endothelial cells. *J Med Virol*. 2008;80(6):1072-1078. Doi: 10.1002/jmv.21185.

28. Short KR, Kuiken T, Van Riel D. Role of Endothelial Cells in the Pathogenesis of Influenza in Humans. *J Infect Dis*. 2019;220(11):1859-1860. Doi: 10.1093/infdis/jiz349.

29. Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ*. 1998;316(7141):1328-1329. Doi: 10.1136/bmj.316.7141.1328.

30. Pober JS. Activation and injury of endothelial cells by cytokines. *Pathol Biol (Paris)*. 1998;46(3):159-163.

31. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2020;17(2):76-84. (in Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.

32. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. Doi: 10.3389/fmed.2021.798958.

33. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004019843047. Doi: 10.1177/2048004019843047.

34. Monteran L, Ershaid N, Doron H, Zait Y, Scharff Y, Ben-Yosef S et al. Chemotherapy-induced complement signaling modulates immunosuppression and metastatic relapse in breast cancer. *Nat Commun*. 2022;13(1):5797. Doi: 10.1038/s41467-022-33598-x.

35. Pan JA, Zhang H, Lin H, Gao L, Zhang HL, Zhang JF et al. Irisin ameliorates doxorubicin-induced cardiac perivascular fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition by regulating ROS accumulation and autophagy disorder in endothelial cells. *Redox Biol*. 2021;46:102120. Doi: 10.1016/j.redox.2021.102120.

Информация об авторах

Марченко Владимир Александрович – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела биотехнологии, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева; доцент кафедры медицинской микробиологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmarcenco@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6870-3157.

Зелинская Ирина Александровна – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irina.selinskaja@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1971-3444.

Польдичева Екатерина Юрьевна – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ekaterinapodyachevaspb@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0365-3301.

Мухаметдинова Дарья Владимировна – лаборант-исследователь научно-исследовательской группы экспериментальной патоморфологии Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mukh.dv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7109-1187.

Торопова Яна Геннадьевна – д-р. биол. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yana.toropova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1629-7868.

Галагуза Михаил Михайлович – д-р. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский

центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

Люзнов Дмитрий Анатольевич – д-р. мед. наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева; зав. кафедрой инфекционных болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dmitry.lioznov@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354.

Жилинская Ирина Николаевна – д-р. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева; профессор кафедры медицинской микробиологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irina@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0002-0084-1323.

Authors information

Marchenko Vladimir A. – Candidate (Ph.D.) of Medical Sciences, Researcher, Biotechnology Department, Smorodintsev Research Institute, Assistant Professor, Medical Microbiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vmarcenco@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6870-3157.

Zelinskaya Irina A. – Laboratory of Bioprosthetics and Cardiac Protection, Center of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irina.selinskaja@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1971-3444.

Podyacheva Ekaterina Yu. – Junior Researcher, Laboratory of Bioprosthetics and Cardiac Protection, Center of Experimental

tal Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ekaterinapodyachevaspb@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0365-3301.

Mukhametdinova Darya V. – Laboratory Research Assistant, Experimental Pathomorphology Group, Center of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mukh.dv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7109-1187.

Toropova Yana G. – Sc. D. (Biology), Head, Laboratory of Bioprosthetics and Cardiac Protection, Center of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yana.toropova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1629-7868.

Galagudza Michael M. – MD, Professor; Member, Russian Academy of Sciences; Director, Institute of Experimental Medicine, Chief researcher, Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism; Head, Department of Pathology, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

Lioznov Dmitry A. – MD, Professor, Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Head, Department of Infectious Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dmitry.lioznov@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354.

Zhilinskaya Irina N. – Sc. D. (Biology), Leading Researcher, Biotechnology Department, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Professor, Medical Microbiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irina@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0002-0084-1323.