

и дополнительного включения в него регуляторов динамики субмембранного актина при макропиноцитозе, таких как протеинкиназа FAK (Bergmann, Elbahesh, 2019).

Нужно отметить, что в целом клеточные эндоцитозные пути не исчерпываются клатрин-зависимым эндоцитозом и макропиноцитозом. В дополнение к ним хорошо известен эндоцитоз через кавеолы (Pelkmans, Helenius, 2002). Кроме того, был открыт ряд новых эндоцитозных механизмов, включая эндоцитоз, опосредованный RhoA, cdc-42, ARF6, CtBP/BARS и флотиллином (см. обзор: Sandvig et al., 2018). В литературе нет прямых данных о связи этих путей с интернализацией вирусов. В отношении кавеол такие данные существуют для вируса SV40 (Stang et al., 1997). Применительно к ВГА, имеется несколько публикаций, в которых отмечено снижение уровня инфицирования клеток при воздействии таких агентов, как филиппин (блокатор холестерина) или метил- β -циклодекстрин, который удаляет холестерин из клеточных мембран (De Conto et al., 2011; Verma et al., 2018). Холестерин является характерным компонентом

кавеол. Однако обогащенные холестерином зоны мембраны являются не только областями формирования кавеол, но и представляют собой сайты многочисленных сигнальных белковых взаимодействий, вовлеченных в жизненный цикл вируса. Кроме того, хорошо известно, что в поляризованных эпителиальных слоях (монослой MDCK и респираторные эпителии *in vivo*) кавеолы в норме локализованы на базолатеральной поверхности клеток, и при инфицировании с апикальной стороны практически отсутствует возможность физического контакта вируса гриппа с ними (Verkade et al., 2000).

Таким образом, интернализация ВГА А/Puerto-Rico/8/1934 (H1N1) в клетки MDCK осуществляется как посредством клатрин-зависимого эндоцитоза, так и посредством макропиноцитоза, что представляет особый интерес при оценке инфективности вирусных штаммов. Полученные результаты расширяют знания о механизмах интернализации вируса гриппа А при инфекции, а также важны для поиска новых терапевтических подходов, направленных на компоненты данных эндоцитозных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abed Y., Boivin G.* 2017. A review of clinical Influenza A and B infections with reduced susceptibility to both oseltamivir and zanamivir. *Open Forum Infect. Dis.* V. 4. ofx105. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx105>
2. *Badham M. D., Rossman J. S.* 2016. Filamentous influenza viruses. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* V. 3. P. 155. <https://doi.org/10.1007/s40588-016-0041-7>
3. *Bloomfield G., Kay R. R.* 2016. Uses and abuses of macropinocytosis. *J. Cell Sci.* V. 129. P. 2697. <https://doi.org/10.1242/jcs.176149>
4. *Chen Y., Wang F., Yin L., Jiang H., Lu X., Bi Y., Zhang W., Shi Y., Burioni R., Tong Z., Song H., Qi J., Gao G. F.* 2022. Structural basis for a human broadly neutralizing influenza A hemagglutinin stem-specific antibody including H17/18 subtypes. *Nat. Commun.* 2022. V. 13. P. 7603. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35236-y>
5. *Cohen M., Zhang X. Q., Senaati H. P., Chen H. W., Varki N. M., Schooley R. T., Gagneux P.* 2013. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. *Viol. J.* V. 10. P. 321. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-321>
6. *Dadonaite B., Vijayakrishnan S., Fodor E., Bhella D., Hutchinson E. C.* 2016. Filamentous influenza viruses. *J. Gen. Virol.* V. 97. P. 1755. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000535>
7. *De Conto F., Covan S., Arcangeletti M. C., Orlandini G., Gatti R., Dettori G., Chezzi C.* 2011. Differential infectious entry of human influenza A/NWS/33 virus (H1N1) in mammalian kidney cells. *Virus Res.* V. 155. P. 221. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.10.008>
8. *Edinger T. O., Pohl M. O., Stertz S.* 2014. Entry of influenza A virus: Host factors and antiviral targets. *J. Gen. Virol.* V. 95. Pt 2. P. 263. <https://doi.org/10.1099/vir.0.059477-0>
9. *Guo X., Zhou Y., Yan H., An Q., Liang C., Liu L., Qian J.* 2024. Molecular Markers and Mechanisms of Influenza A Virus Cross-Species Transmission and New Host Adaptation. *Viruses.* V. 16. P. 883. <https://doi.org/10.3390/v16060883>
10. *Hoeller O., Bolourani P., Clark J., Stephens L. R., Hawkins P. T., Weiner O. D., Weeks G., Kay R. R.* 2013. Two distinct functions for PI3-kinases in macropinocytosis. *J. Cell Sci.* V. 126. P. 4296. <https://doi.org/10.1242/jcs.134015>
11. *Kaksonen M., Roux A.* 2018. Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 5. P. 313. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.132>

12. Kamiki H., Murakami S., Nishikaze T., Hiono T., Igarashi M., Furuse Y., Matsugo H., Ishida H., Katayama M., Sekine W., Muraki Y., Takahashi M., Takenaka-Uema A., Horimoto T. 2022. Influenza A Virus Agnostic Receptor Tropism Revealed Using a Novel Biological System with Terminal Sialic Acid Knockout Cells. *J. Virol.* 96, e00416-22. <https://doi.org/10.1128/jvi.00416-22>
13. Karakus U., Pohl M. O., Stertz S. 2020. Breaking the Convention: Sialoglycan Variants, Coreceptors, and Alternative Receptors for Influenza A Virus Entry. *J. Virol.* V. 94. e01357-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01357-19>
14. König R., Stertz S., Zhou Y., Inoue A., Hoffmann H. H., Bhattacharyya S., Alamares J. G., Tscherné D. M., Ortigoza M. B., Liang Y., Gao Q., Andrews S. E., Bandyopadhyay S., De Jesus P., Tu B. P., Pache L., Shih C., Orth A., Bonamy G., Miraglia L., Ideker T., García-Sastre A., Young J. A., Palese P., Shaw M. L., Chanda S. K. 2010. Human host factors required for influenza virus replication. *Nature.* V. 463. P. 813. <https://doi.org/10.1038/nature08699>
15. Krammer F., Smith G. J. D., Fouchier R. A. M., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P. C., Palese P., Shaw M. L., Treanor J., Webster R. G., García-Sastre A. 2018. Influenza. *Nat. Rev. Dis. Primers.* V. 4. P. 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>
16. Lackenby A., Thompson C. I., Democratis J. 2008. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr. Opin. Infect. Dis.* V. 21. P. 626–638. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283199797>
17. Lakadamyali M., Rust M. J., Zhuang X. 2004. Endocytosis of influenza viruses. *Microbes Infect.* V. 10. P. 929. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.05.002>
18. Lazniewski M., Dawson W. K., Szczepinska T., Plewczynski D. 2018. The structural variability of the influenza A hemagglutinin receptor-binding site. *Brief Funct. Genom.* V. 17. P. 415. <https://doi.org/10.1093/bfpg/ely042>
19. Lei C., Yang J., Hu J., Sun X. On the Calculation of TCID₅₀ for Quantitation of Virus Infectivity. *Virol Sin.* 2021;36(1):141–144. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00230-5>
20. Li T., Li Z., Deans E. E., Mittler E., Liu M., Chandran K., Ivanovic T. 2021. The shape of pleomorphic virions determines resistance to cell-entry pressure. *Nat. Microbiol.* V. 6. P. 617. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00877-0>
21. Maes A., Botzki A., Mathys J., Impens F., Saelens X. Systematic review and meta-analysis of genome-wide pooled CRISPR screens to identify host factors involved in influenza A virus infection. *J. Virol.* 2024, 98, e0185723. <https://doi.org/10.1128/jvi.01857-23>
22. Matlin K. S., Reggio H., Helenius A., Simons K. 1981. Infectious entry pathway of influenza-virus in a canine kidney-cell line. *J. Cell Biol.* V. 91. P. 601. <https://doi.org/10.1083/jcb.91.3.601>
23. Momont C., Dang H. V., Zatta F., Hauser K., Wang C., di Iulio J., Minola A., Czudnochowski N., De Marco A., Branch K., et al. 2023. A pan-influenza antibody inhibiting neuraminidase via receptor mimicry. *Nature.* V. 618. P. 590. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06136-y>
24. Neumann G., Noda T., Kawaoka Y. 2009. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature.* V. 459. P. 931. <https://doi.org/10.1038/nature08157>
25. Patterson S., Oxford J. S., Dourmashkin R. R. 1979. Studies on the mechanism of influenza-virus entry into cells. *J. Gen. Virol.* V. 43. P. 223. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-43-1-223>
26. Peacock T. P., Moncla L., Dudas G., VanInsberghe D., Sukhova K., Lloyd-Smith J. O., Worobey M., Lowen A. C., Nelson M. I. 2025. The global H5N1 influenza panzootic in mammals. *Nature.* V. 637. P. 304. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08054-z>
27. Pelkmans L., Helenius A. 2002. Endocytosis via caveolae. *Traffic.* V. 3. P. 311. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0854.2002.30501.x>
28. Perez-Acle T., Ravello C., Roseblatt M. 2024. Are we cultivating the perfect storm for a human avian influenza pandemic? *Biol. Res.* V. 57. P. 96. <https://doi.org/10.1186/s40659-024-00570-6>

29. *Porat-Shliom N., Kloog Y., Donaldson J. G.* 2008. A unique platform for H-Ras signaling involving clathrin-independent endocytosis. *Mol. Biol. Cell.* V. 19. P. 765.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e07-08-0841>
30. *Roingeard P., Raynal P. I., Eymieux S., Blanchard E.* 2019. Virus detection by transmission electron microscopy: Still useful for diagnosis and a plus for biosafety. *Rev. Med. Virol.* V. 1. e2019.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2019>
31. *Rust M. J., Lakadamyali M., Zhang F., Zhuang X.* 2004. Assembly of endocytic machinery around individual influenza viruses during viral entry. *Nat. Struct. Mol. Biol.* V. 11. P. 567.
<https://doi.org/10.1038/nsmb769>
32. *Sakai T., Nishimura S. I., Naito T., Saito M.* 2017. Influenza A virus hemagglutinin and neuraminidase act as novel motile machinery. *Sci Rep.* V. 7. P. 45043.
<https://doi.org/10.1038/srep45043>
33. *Sandvig K., Kavaliauskiene S., Skotland T.* 2018. Clathrin-independent endocytosis: an increasing degree of complexity. *Histochem. Cell Biol.* V. 150. P. 107.
<https://doi.org/10.1007/s00418-018-1678-5>
34. *Sempere Borau M., Stertz S.* 2021. Entry of influenza A virus into host cells-recent progress and remaining challenges. *Curr. Opin. Virol.* V. 48. P. 23.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.03.001>
35. *Shi Y., Wu Y., Zhang W., Qi J., Gao G. F.* 2014. Enabling the ‘host jump’, structural determinants of receptor-binding specificity in influenza A viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* V. 12. P. 822.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3362>
36. *Shtyrya Y. A., Mochalova L. V., Bovin N. V.* 2009. Influenza virus neuraminidase: Structure and function. *Acta Naturae.* V. 1. P. 26.
<https://doi.org/10.32607/20758251-2009-1-2-26-32>
37. *Sieczkarski S. B., Whittaker G. R.* 2002. Influenza virus can enter and infect cells in the absence of clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.* V. 76. P. 10455.
<https://doi.org/10.1128/jvi.76.20.10455-10464.2002>
38. *Sieczkarski S. B., Whittaker G. R.* 2005. Characterization of the host cell entry of filamentous influenza virus. *Arch Virol.* V. 9. P. 1783—1796.
<https://doi.org/10.1007/s00705-005-0558-1>
39. *Stang E., Kartenbeck J., Parton R. G.* 1997. Major histocompatibility complex class I molecules mediate association of SV40 with caveolae. *Mol. Biol. Cell.* V. 8. P. 47—57.
<https://doi.org/10.1091/mbc.8.1.47>
40. *Sulpiana Amalia R., Atik N.* 2024. The Roles of Endocytosis and Autophagy at the Cellular Level During Influenza Virus Infection: A Mini-Review. *Infect. Drug Resist.* V. 17. P. 3199.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S471204>
41. *Taubenberger J. K., Morens D. M.* 2010. Influenza: The once and future pandemic. *Public Health Rep.* 125 (Suppl. 3). P. 16.
42. *Thompson A. J., Paulson J. C.* 2021. Adaptation of influenza viruses to human airway receptors. *J. Biol. Chem.* V. 296, P. 100017.
<https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.013309>
43. *Thorlund K., Awad, T., Boivin G., Thabane L.,* 2011. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect. Dis.* V. 11. P. 134.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-134>
44. *Verkade P., Harder T., Lafont F., Simons K.* 2000. Induction of caveolae in the apical plasma membrane of Madin-Darby canine kidney cells. *J. Cell. Biol.* V. 148. P. 727.
<https://doi.org/10.1083/jcb.148.4.727>
45. *Verma D. K., Gupta D., Lal S. K.* 2018. Host lipid rafts play a major role in binding and endocytosis of influenza a virus. *Viruses.* V. 10. P. 650.
<https://doi.org/10.3390/v10110650>
46. *Wang J., Shen B., Yue L., Xu H., Chen L., Qian D., Dong W., Hu Y.* 2024. The Global Trend of Drug Resistant Sites in Influenza A Virus Neuraminidase Protein from 2011 to 2020. *Microorganisms.* V. 12. P. 2056.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms12102056>

47. *Watanabe T., Watanabe S., Kawaoka Y.* 2010. Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. *Cell Host Microbe*. V. 7. P. 427.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.008>
48. *Webby R. J., Uyeki T. M.* 2024. An Update on Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus, Clade 2.3.4.4b. *J. Infect. Dis.* V. 230. P. 3533.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiae379>
49. World Health Organization. 2011. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva, Switzerland, 139 p.
50. World Health Organization. Influenza Fact Sheet. Available online:
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
51. *Wu N. C., Wilson I. A.* 2020. Influenza Hemagglutinin Structures and Antibody Recognition. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* V. 10. a038778.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038778>
52. *Xie E., Ahmad S., Smyth R. P., Sieben C.* 2023. Advanced fluorescence microscopy in respiratory virus cell biology. *Adv. Virus Res.* V. 116. P. 123.
<https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2023.05.002>
53. *Xu J., Luo Q., Huang Y., Li J., Ye W., Yan R., Zhou X., He Z., Liu G., Zhu Q.* 2024. Influenza neuraminidase mutations and resistance to neuraminidase inhibitors. *Emerg. Microbes Infect.* V. 13. P. 2429627.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2429627>
54. *Yang J., Liu S.* 2022. Influenza virus entry inhibitors. *Adv. Exp. Med. Biol.* V. 1366. P. 123.
https://doi.org/10.1007/978-981-16-8702-0_8
55. *Zhang Y., Whittaker G. R.* 2014. Influenza entry pathways in polarized MDCK cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 450. P. 234—239.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.095>
56. *Zhu M., Anirudhan V., Du R., Rong L., Cui Q.* 2023. Influenza virus cell entry and targeted antiviral development. *J. Med. Virol.* V. 11. e29181.
<https://doi.org/10.1002/jmv.2918110>