

ДЛИТЕЛЬНОЕ СОХРАНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА А И (ИЛИ) ЛПС, В СУБЛИНИЯХ КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА ECV-304

© 2019 г. С. С. Смирнова¹ *, М. М. Писарева², Т. Д. Смирнова², К. В. Сивак², К. В. Воробьев¹

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, 197376, Россия

*E-mail: sm.svetlana.s@gmail.com

Поступила в редакцию 24.09.2018 г.

После доработки 16.12.2018 г.

Принята к публикации 25.12.2018 г.

Вирус гриппа А и вторичная бактериальная инфекция могут быть причиной отдаленных последствий в виде сердечно-сосудистых осложнений или фиброза различных органов, однако механизмы возникновения осложнений недостаточно изучены. В настоящей работе проведена сравнительная оценка функциональных изменений в сублиниях клеток эндотелия человека ECV-304, полученных ранее путем длительного культивирования клеток после воздействия разных инфицирующих доз (ИД) вируса гриппа А и (или) бактериального липополисахарида (ЛПС). Показано, что при длительном культивировании (6 пассажей) клеток эндотелия после внесения патогенных агентов (вируса гриппа и (или) ЛПС) у них сохраняются изменения миграционной активности, проницаемости и экспрессии мРНК цитокинов TNF α и TGF β (наряду с изменением пролиферативной активности, показанным нами ранее). Характер изменений зависел от вида воздействовавшего агента (агентов). Различия между сублиниями клеток на 6-м пассаже по миграционной активности (максимальной через 4 ч после нанесения раны) коррелировали с различиями по их пролиферативной активности на 1-м пассаже (данные по пролиферации получены ранее). Так, усиление миграции и пролиферации клеток наблюдали в сублиниях под воздействием низкой дозы вируса (ECV-1ИД) и под воздействием ЛПС (ECV-ЛПС), а подавление — в сублинии под воздействием высокой дозы вируса (ECV-1000ИД). В сублиниях ECV-1ИД, ECV-ЛПС и особенно ECV-1ИД+ЛПС было выявлено увеличение экспрессии мРНК цитокинов TNF α и TGF β , причем это не приводило к индукции апоптоза клеток. Показано также увеличение проницаемости клеток исследуемых сублиний, на что указывало снижение экспрессии мРНК генов окклюдина и ZO-1 — белков, входящих в состав плотных контактов. Проведена оценка воздействия противовирусных препаратов ремантадина и алпизарина на функциональное состояние сублиний клеток, ее результаты свидетельствуют о возможности данных препаратов препятствовать развитию патологических изменений в клетках эндотелия, вызванных вирусом гриппа А и (или) ЛПС. Полученные результаты могут быть полезны для изучения механизмов развития осложнений при инфекции вирусом гриппа А и вторичной бактериальной инфекции.

Ключевые слова: клеточная линия эндотелия ECV-304, липополисахарид (ЛПС), вирус гриппа А, миграция клеток, проницаемость

DOI: 10.1134/S004137711903009X

Клетки эндотелия формируют полупроницаемый барьер между циркулирующей жидкостью и окружающими тканями. Изменение барьерной функции клеток эндотелия вносит значительный вклад в развитие патологических состояний, включая воспале-

ние и нарушение застания раневых поверхностей. Кроме того оно может способствовать развитию острых энцефалопатий и дисфункции многих органов (вследствие поражения сердечно-сосудистой системы), образованию фиброза различных органов, повышению ангиогенеза и развитию онкогенеза (Di Pietro, 2016; You, Stallcup, 2017). Нарушение эндотелиального барьера в легких (в частности, вирусом гриппа или бактериальной инфекцией) приводит к проникновению жидкости в альвеолы, вызывая отек легких и развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) (Kwok et al., 2016). Нарушение ми-

Принятые сокращения: АФК — активные формы кислорода, ИД — инфицирующая доза, ЛПС — липополисахарид, МИ — множественность инфекции, ФБС — фетальная бычья сыворотка, АЖ — адгезионные контакты, CLDN5 — клаудин-5, OCLD — окклюдин, TGF β — трансформирующий фактор роста бета, TJ — плотные контакты, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.