

УДК 578.76, 616-092.9, 616-005

DOI: 10.14427/jipai.2026.1.37

Длительность системной эндотелиальной дисфункции кровеносных сосудов при инфицировании вирусом гриппа А(Н3N2)

В.А. Марченко¹, И.А. Антонюк², Я.Г. Торопова², Д.В. Мухаметдинова², М.М. Галагудза²,
И.Н. Жилинская¹

¹ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Duration of endothelial dysfunction of mesenteric blood vessels of rats in influenza A(H3N2) virus infection

V.A. Marchenko¹, I.A. Antonyuk², Ya.G. Toropova², D.V. Mukhametdinova², M.M. Galagudza²,
I.N. Zhilinskaya^{1,3}

¹ North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Аннотация

Цель. Определить длительность системной эндотелиальной дисфункции кровеносных сосудов при инфицировании вирусом гриппа А(Н3N2).

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на крысах стока Wistar, заражённых интраназально (и/н) штаммом вируса гриппа (ВГ) А/Port Chalmers/1/1973 (Н3N2). Доза ВГ составляла 6,5 lg ЭИД₅₀/мл. На 30-е, 60-е и 90-е сутки после заражения экспериментальные животные выводились из эксперимента путём наркотизации (n=5); крысам из контрольной группы и/н вводили среду DMEM. Вирусную нагрузку определяли в гомогенатах тканей лёгких и брыжейки экспериментальных животных, используя куриные эмбрионы. Для определения уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в клетках интимы (эндотелиоцитах) кровеносных сосудов брыжейки животных применяли иммуногистохимическую реакцию и последующий морфометрический анализ. Показатели вазомоторной функции эндотелия кровеносных сосудов брыжейки изучали, используя миографию.

Результаты. Вирус гриппа А(Н3N2) в гомогенатах тканей лёгких и брыжейки заражённых крыс через 30-90 суток не обнаруживался. Уровень экспрессии eNOS в клетках сосудистого эндотелия брыжейки заражённых крыс был снижен на 25,36% через 30 дней и снижен на 16,95% (p<0,05) через 60 суток. Максимальный ответ кровеносных сосудов брыжейки заражённых крыс на вазоконстриктор снижался на 15,02% (p<0,05) через 60 дней и повышался на 32,39% (p<0,01) через 90 суток.

Вывод. При заражении экспериментальных животных штаммом вируса гриппа А(Н3N2) развивается длительная системная эндотелиальная дисфункция кровеносных сосудов.

Summary

Objective of the study. To determine the duration of systemic endothelial dysfunction of blood vessels in influenza A(H3N2) virus infection.

Materials and methods. The study involved intranasal infection of Wistar rats with influenza A/Port Chalmers/1/1973 (H3N2) virus at a dose of 6.5 lg EID₅₀/mL. The animals were euthanized on days 30, 60, and 90 post-infection (n=5). The control group received intranasal DMEM and was euthanized at the same time intervals. Viral infectivity in lung and mesentery homogenates was assessed using embryonated chicken eggs. The level of endothelial NO-synthase (eNOS) expression in the endothelium of mesentery blood vessels in rats was studied using immunohistochemical analysis followed by morphometry. Vasomotor function of the mesenteric blood vessels endothelium was studied using myography.

Results. Influenza A(H3N2) virus was not detected in the lung or mesentery tissues of infected rats in the long-term period. A decrease in eNOS in the endothelium of mesenteric blood vessels of infected rats by 25.36% and 16.95% (p<0.05) was recorded on days 30 and 60, respectively. The maximum response of mesenteric blood vessels from infected rats to a vasoconstrictor decreased by 15.02% (p<0.05) on day 60 and increased by 32.39% (p<0.01) on day 90 compared to the control.

Conclusion. The data obtained indicates that influenza A(H3N2) virus causes prolonged systemic endothelial dysfunction in the blood vessels.

Ключевые слова

Крысы стока Wistar, вирус гриппа А(Н3N2), эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), вазомоторная активность кровеносных сосудов, иммуногистохимический анализ, проволочная миография.

Введение

Долгое время считалось, что поражение сердечно-сосудистой системы при гриппе носит вторичный характер и развивается опосредованно – вследствие гипоксии и оксидативного стресса [1,2]. Однако за последние два десятилетия были получены данные, свидетельствующие о прямом цитопатическом действии, оказываемом вирусами гриппа (ВГ) типа А на клетки эндотелия. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что различные субтипы ВГ типа А (H1N1, H3N2 и H5N1) способны инфицировать культуры клеток эндотелия кровеносных сосудов человека (HUVEC, HMLEC и EA.hy926), обуславливая их активацию и апоптоз [3-5].

Результаты экспериментов *in vitro* нашли подтверждение в проведённых нами исследованиях *in vivo*. В частности, у экспериментальных животных (крысы стока Wistar) при их заражении ВГ А(H1N1) pdm09 обнаруживали активацию клеток интимы сосудов (эндотелиоцитов) лёгких и брыжейки как в остром периоде гриппа (1 и 4 сутки), так и в отдалённые сроки – на протяжении 60 дней после заражения. Данные изменения затрагивали морфологию клеток, экспрессию важных для сосудистого гомеостаза эндотелиальных белков, таких как эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), а также вазомоторную активность [6,7]. Таким образом, полученные данные указывают на развитие длительной эндотелиальной дисфункции (ЭД), приводящей к системным нарушениям функциональных свойств эндотелиоцитов кровеносных сосудов.

Важно отметить, что ЭД может становиться причиной развития атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, а также является одной из первопричин избыточной смертности при гриппе, в первую очередь среди пациентов из группы риска. При этом динамика развития и продолжительность ЭД, индуцированной вирусом гриппа А подтипа H3N2, остаются недостаточно изученными.

Целью данного исследования явилось определение длительности системной эндотелиальной дисфункции кровеносных сосудов при индуцировании вирусом гриппа А(H3N2).

Keywords

Wistar rats, influenza A(H3N2) virus, endothelial nitric oxide synthase (eNOS), vasomotor activity of blood vessels, immunohistochemical analysis, wire myography.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Для эксперимента использовали 30 крыс-самцов стока Wistar, массой 210 ± 31 граммов (Питомник лабораторных животных РАН «Рапполово», Россия). Протокол исследования (№ 31 от 21.10.2024 г.) был согласован и одобрен биоэтической комиссией ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева».

Все манипуляции и процедуры, выполненные в рамках данного исследования с участием экспериментальных животных, соответствовали этическим стандартам, принципам Базельской декларации, а также рекомендациям.

Вирус. Для заражения животных использовали ВГ А/Port Chalmers/1/1973 (H3N2), который был предварительно адаптирован к половозрелым крысам стока Wistar. Показатель инфекционной активности данного ВГ составил $6,5 \lg \text{ЭИД}_{50}/\text{мл}$.

Моделирование экспериментальной гриппозной инфекции. Крыс из трёх экспериментальных и трёх контрольных групп ($n=5$) предварительно наркотизировали севофлураном (Abbot Laboratories, Великобритания) и интраназально заражали ВГ А(H3N2) (объём 0,1 мл). Животных выводили из эксперимента через 30, 60 и 90 суток. Крысам из контрольных групп интраназально вводили 0,1 мл питательной среды DMEM (Биолот, Россия).

Определение вирусной нагрузки ВГ в гомогенатах лёгких и брыжейки. У экспериментальных животных после выведения их из опыта проводили забор лёгких и брыжейки с целью гомогенизации по стандартной методике [6]. Полученный супернатант инокулировали в аллантоисную полость куриных эмбрионов в разведениях 10^{-1} – 10^{-3} . После инкубации (48 ч, при температуре 36°C) куриные эмбрионы вскрывали в стерильных условиях, отбирали жидкость из аллантоисной полости и исследовали на наличие ВГ в реакции гемагглютинации по общепринятой методике.

Имуногистохимическое исследование. Для детекции и последующего определения уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в клетках интимы кровеносных сосудов брыжейки-

ки были использованы мышинные моноклональные антитела (ab76198, Abscam, США). Для этого часть тканей брыжейки помещали в пробирки с формалином на 1-2 сут. для фиксации. Затем проводили гистологическую проводку материала с его последующей заливкой в блоки с парафином. Срезы толщиной 4 мкм, помещённые на предметные стёкла, инкубировали с anti-eNOS антителами (1:1000). Изучаемый антиген выявляли с использованием системы для детекции (Dako, Дания).

Морфометрическое исследование. С целью изучения количественного показателя экспрессии eNOS применяли программу NIS-Elements (Nikon, Япония). Уровень экспрессии определялся как соотношение суммарной интенсивности сигнала к площади позитивного окрашивания в зоне интереса. Учёт интенсивности сигнала был проведён в диапазоне 0-105 (для синего канала).

Определение вазомоторной функции кровеносных сосудов брыжейки. У экспериментальных животных из брыжейки выделяли по три артерии 3-го порядка по стандартной методике [6]. В последующем сосуды были монтированы в камерах проволочного миографа.

Для анализа ответа дозозависимого ответа артерий на вазоконстрикцию и вазодилатацию применяли фенилэфрин и ацетилхолин соответственно.

При описании кривых дозозависимого ответа сосудов на вазоконстриктор и вазодилататор использовали два параметра:

1) EC_{50} – концентрация агониста, введение которой индуцирует эффект, равный половине максимального ответа артерии;

2) E_{max} – максимальный ответ артерии. Показатели интегрального ответа артерий на агонист служили основой для определения площади под кривой (area under curve; AUC).

Статистический анализ данных осуществляли, используя программу GraphPad Prism 8. Для сравнения двух экспериментальных групп между собой осуществлялось при помощи теста Стьюдента или Манна-Уитни. При $p < 0,05$ нулевую гипотезу отклоняли.

Результаты

Определение вирусной нагрузки ВГ в гомогенатах лёгких и брыжейки. На всех сроках эксперимента инфекционно активные вирионы исследуемого вируса гриппа А(Н3N2) в тканях как лёгких, так и брыжейки не обнаруживались.

Анализ экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в клетках интимы кровеносных сосудов брыжейки. Результаты иммуногистохимического исследования по детекции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в отдалённом периоде гриппа представлены на рис. 1.

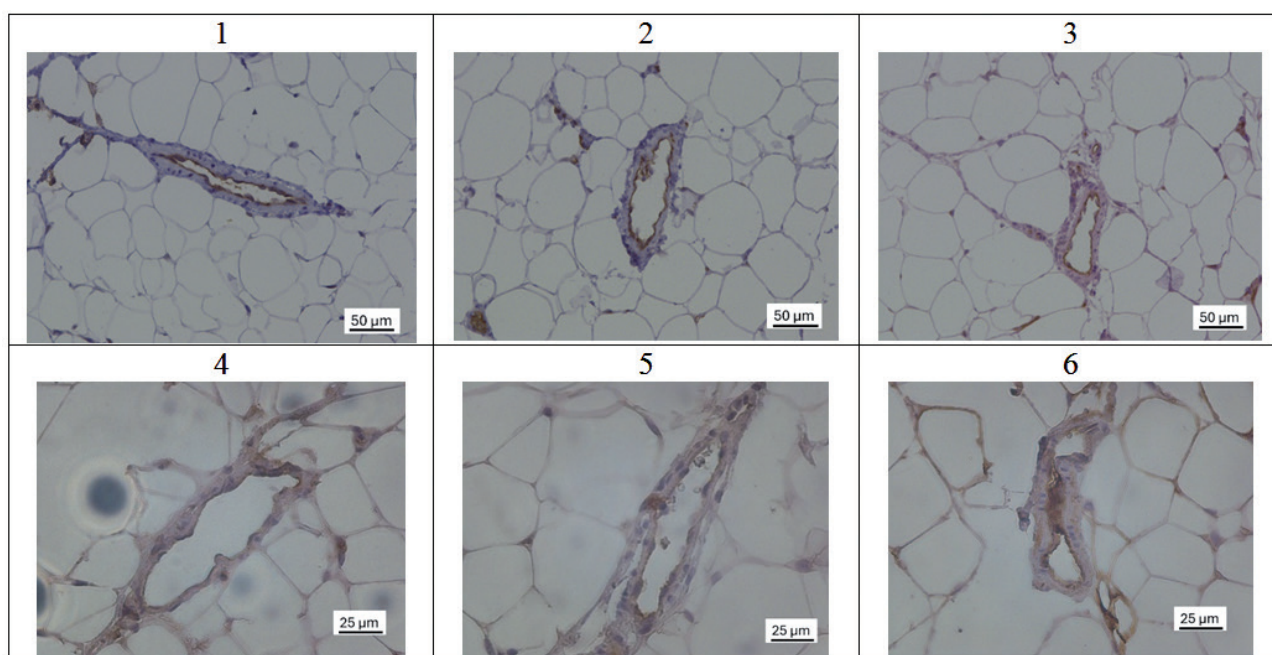


Рис. 1. Сравнение экспрессии eNOS в клетках интимы сосудов брыжейки крыс в группе контроля через 30 (1), 60 (2) и 90 суток (3), а также крыс, заражённых ВГ А(Н3N2), через 30 (4), 60 (5) и 90 суток (6) (ув. Ч200 для А-В, Ч400 для Г-Е; окрашивание с использованием DAB-хромогена)

В ходе морфометрического анализа было выявлено значимое снижение уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в клетках интимы кровеносных сосудов брыжейки экспериментальных животных через 30 и 60 суток на 25,36% и 16,95% соответственно (рис. 2).

Анализ вазомоторной функции артерий брыжейки. Снижение ответа артерий брыжейки экспериментальных животных на 15,02% на фенилэфрин обнаруживалось через 60 сут., тогда как через 90 сут. выявляли повышение максимального ответа сосудов на 32,39% (табл. 1).

Как видно из рис. 3, со стороны артерий брыжейки экспериментальных животных через 30 сут. после заражения определяли снижение ответа на средние и предмаксимальные концентрации фенилэфрина: на 99,8% при концентрации -6,5 log (p<0,001); на 93,66% при концентрации -6,3 log (p<0,001); на 56,84% при концентрации -6 log (p<0,05); на 44,63% при концентрации -5,5 log (p<0,01); на 25,31% при концентрации -5,3 log (p<0,01) по сравнению с контролем. В свою очередь, через 60 дней наблюдалось снижение ответа артерий брыжейки на предмаксимальные и максимальные концентрации: на 42,35% при концентрации -5,8 log (p<0,05); на 51,47% при концентрации -5,5 log (p<0,001); на 29,16% при концентрации -5,3 log (p<0,05); на 23,68% при концентрации -5,5 log (p<0,05). Важно отметить, что через 90 дней после инфицирования отмечали повышение ответа артерий брыжейки крыс на максимальные концентрации фенилэфрина: на 32,33% при концентрации -5,3 log (p<0,05) и на 32,39% при концентрации -5,5 log (p<0,01) по сравнению с контролем.

В свою очередь, со стороны артерий брыжейки выявляли снижение ответа на минимальные и средние концентрации ацетилхолина через 30 дней после заражения: на 91,24% при концентра-

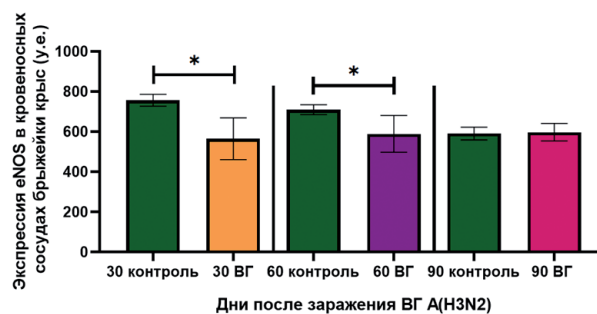


Рис. 2. Экспрессии eNOS в интима кровеносных сосудов брыжейки крыс

Mean±S.D., *p<0,05 по сравнению с контролем, t-критерий Стьюдента, n=5

ции -7 log (p<0,01); на 72,18% при концентрации -6,5 log (p<0,01); на 53,83% при концентрации -6,3 log (p<0,01); на 41,74% при концентрации -6 log (p<0,05) по сравнению с контролем. Через 60 дней регистрировали снижение ответа на средние концентрации ацетилхолина: на 27,4% при концентрации -6 log (p<0,05); на 22,09% при концентрации -5,9 log (p<0,05); на 16,11% при концентрации -5,8 log (p<0,05). Статистически значимых изменений через 90 дней не выявлено.

Таким образом, ответ кровеносных сосудов крыс на ацетилхолин был изменён на протяжении 60 дней после инфицирования, тогда как изменения ответа сосудов на фенилэфрин регистрировали в течение всего периода исследования (3 мес.).

Анализ показателей интегрального ответа артерий брыжейки в опытной и экспериментальной группах на фенилэфрин и ацетилхолин выявил следующие изменения:

- 1) снижение интегрального ответа на фенилэфрин через 30 и 60 сут.;
- 2) снижение интегрального ответа на ацетилхолин через 30 сут.

Таблица 1. Анализ вазомоторной функции артерий брыжейки крыс (Mean±S.E.M., *p<0,05, **p<0,01 при сравнении показателей между собой и контролем через 30, 60 и 90 суток, U-критерий Манна-Уитни, по три сосуда от каждого животного, n=5)

Агонисты	Фенилэфрин		Ацетилхолин	
	log EC ₅₀ , M	E _{max} , %	log EC ₅₀ , M	E _{max} , %
Контрольная группа				
30 суток	-5,73±0,04	122,63±6,22	-6,25±0,07	94,56±1,29
60 суток	-5,87±0,04	111,35±9,95	-6,16±0,08	97,52±1,29
90 суток	-5,48±0,37	69,03±3,72	-5,65±0,17	97,60±0,89
Опытная группа				
30 суток	-5,48±0,16	107,26±14,11	-5,89±0,08**	99,96±0,29
60 суток	-5,84±0,15	84,98±5,18*	-5,88±0,05*	100,51±0,26
90 суток	-5,53±0,08	91,39±6,39**	-5,91±0,12	98,07±1,05

Обсуждение

Известно, что инфицирование ВГ клеток эндотелия приводит к их активации, в результате чего возникает транзитное изменение морфологии и экспрессии множества эндотелиальных факторов, регулирующих процессы вазодилатации и вазоконстрикции, ангиогенеза, коагуляции и фибринолиза, воспалительного, а также иммунного ответа [8]. Кроме того, в ходе биоинформатического анализа было установлено, что у белков исследуемого ВГ А(Н3N2) имеются многочисленные аминокислотные фрагменты, характеризующиеся высокой гомологичностью по отношению к последовательностям в составе ключевых белков системы гемостаза (фактор фон Виллебранда, эндотелиальная NO-синтаза, рецептор эндотелина, ингибитор активатора плазминогена-1 и пр.) [9].

Важно отметить, что активация и повреждение эндотелиоцитов при тяжёлом течении гриппа также развивается на фоне цитокинемии, оксидативного стресса и/или гипоксии [1,2]. Таким образом, ВГ может активировать эндотелий как за счёт прямого цитопатического действия, так и опосредованно, в результате воздействия на клетки высоких концентраций провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β), активных форм кислорода и азота или на фоне снижения содержания кислорода в крови и тканях.

В свою очередь, гиперактивация клеток эндотелия приводит к целому спектру изменений, включая морфологические, рецепторные и биохимические, что в конечном счёте повреждает эндотелиоциты и приводит к развитию ЭД [10]. По современным представлениям ЭД – это длительная и стойкая дисрегуляция экспрессии ряда эндотелиальных факторов, регулирующих сосудистый и тканевой гомеостаз [11]. «Краеугольным камнем» ЭД можно считать значимое снижение продукции и/или биодоступности оксида азота (NO), который выполняет ряд саногенных функций [12]. Поддержание концентрации NO на оптимальном уровне происходит за счёт ферментативной активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Снижение уровня eNOS при гриппе является важным маркером как активации, так и дисфункции эндотелия [2,7].

Важно отметить, что ЭД является одним из ведущих факторов риска, а также важным патогенетическим звеном таких сердечно-сосудистых патологий как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемический инсульт и некоторых других заболеваний [8,12,13]. Таким образом, гриппозная инфекция может являться не толь-

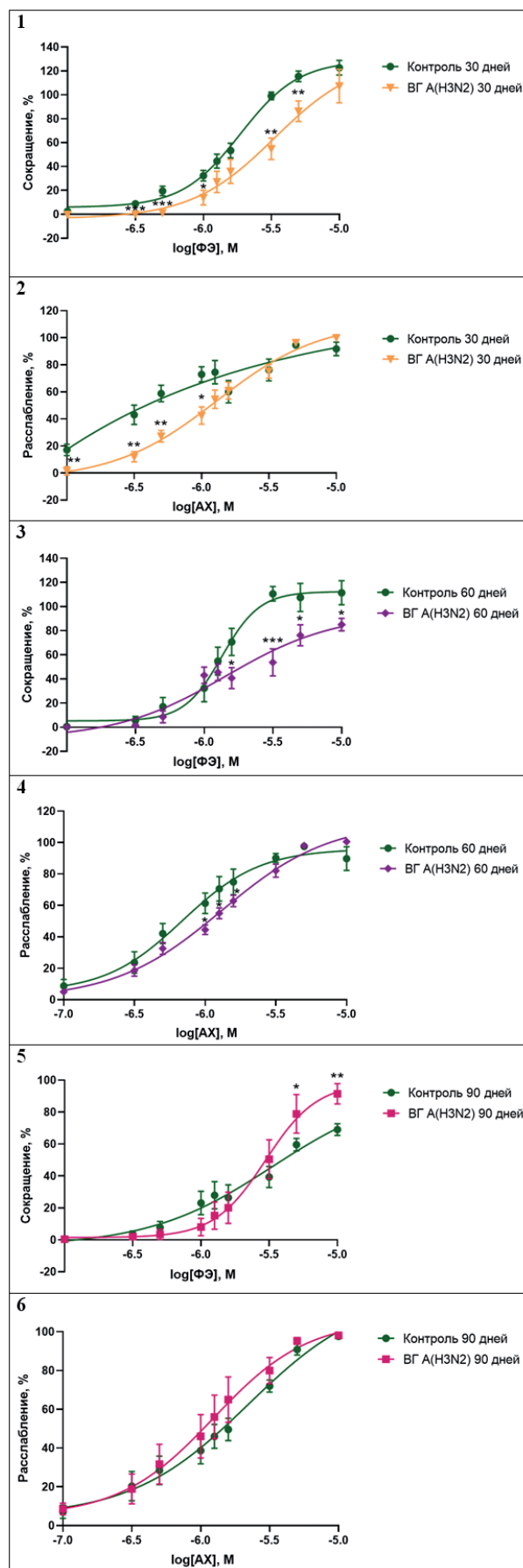


Рис. 3. Дозозависимые кривые артерий брыжейки крыс

Mean \pm S.E.M., * p <0,05 по сравнению с контролем, U-критерий Манна-Уитни, $n=5$. 1, 3, 5 – фенилэфрин-индуцируемая вазоконстрикция; 2, 4, 6 – ацетилхолин-индуцируемая вазодилатация.

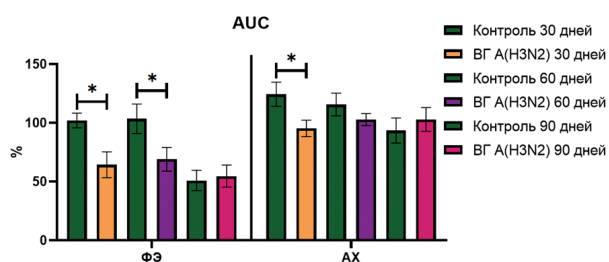


Рис. 4. Анализ интегрального ответа артерий брыжейки крыс

Mean±S.E.M., *p<0,05 по сравнению с контролем, U-критерий Манна-Уитни, n=5.

ко триггером, но также и отягощать течение имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В ходе ранее проведённых исследований было показано, что подтипы ВГ А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) вызывают инфицирование и вследствие цитопатического эффекта обуславливают изменения морфологии и функциональной активности со стороны клеток интимы кровеносных сосудов лёгких крыс в остром периоде инфекции (в первые 4 дня) с элиминацией вируса на 7-е сутки после заражения [7]. Также было установлено, что ВГ А(Н1N1)pdm09 способствует развитию длительного изменения функциональной активности кровеносных сосудов брыжейки крыс системного характера, что выражается в снижении экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и нарушениях ответа сосудов брыжейки на вазоконстриктор фенилэфрин и вазодилататор ацетилхолин на протяжении не менее 60-ти суток. В свою очередь, экспериментальные данные о возможном развитии длительной эндотелиальной дисфункции при заражении ВГ А(Н3N2) отсутствуют.

В настоящем исследовании изучали длительность эндотелиальной дисфункции кровеносных сосудов брыжейки крыс при заражении ВГ А(Н3N2) через 30, 60 и 90 суток. У животных, заражённых ВГ А(Н3N2), репликация вируса в тканях лёгких, а также брыжейки на вышеупомянутых сроках отсутствовала. Со стороны клеток интимы кровеносных сосудов брыжейки гистопатологических изменений в ходе исследования не выявляли. Это согласуется с данными предыдущих исследований и указывает на то, что активная репродукция ВГ А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm09 наблюдается только на протяжении первых 4-х дней [7].

Анализ уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в интиме сосудов брыжейки экспериментальных животных, инфицированных

ВГ А(Н3N2), выявил снижение экспрессии данного эндотелиального фактора на протяжении 2-х месяцев, с последующим восстановлением экспрессии через 3 месяца. При заражении крыс ВГ А(Н1N1)pdm09 также отмечали схожую динамику изменения уровня экспрессии eNOS – снижение показателя на протяжении 2-х месяцев с восстановлением через 90 суток [7]. Таким образом, ВГА вне зависимости от подтипа вызывает длительное снижение экспрессии eNOS на системном уровне с последующей нормализацией только к 3-му месяцу.

Важно подчеркнуть, что наблюдаемое снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы сочетается со снижением эндотелий-опосредованного ответа артерий брыжейки на ацетилхолин на протяжении 2-х мес. Таким образом, ВГ А(Н3N2) обуславливает длительные системные изменения вазодилатации, что подтверждает развитие длительной вазомоторной ЭД.

В отношении вазоконстрикции регистрировали снижение ответа сосудов брыжейки на средние и предмаксимальные концентрации фенилэфрина через 30 суток, а также снижение ответа сосудов брыжейки на средние и максимальные концентрации фенилэфрина через 60 суток. В свою очередь, через 90 суток наблюдали выраженное повышение ответа сосудов на максимальные концентрации фенилэфрина.

При анализе интегрального ответа кровеносных сосудов брыжейки крыс на ацетилхолин удалось выявить снижение данного показателя через 30 суток после заражения ВГ А(Н3N2), тогда как ВГ А(Н1N1)pdm09 вызывал снижение через 60 сут. Интегральный ответ сосудов на фенилэфрин был значимо повышен через 30 и через 60 суток после заражения ВГ А(Н3N2), тогда как штамм ВГ А(Н1N1)pdm09 индуцировал повышение ответа сосудов на фенилэфрин только на протяжении первых 30-ти суток.

Заключение

ВГ А(Н3N2) способен опосредовать длительную системную ЭД, на что указывает снижение уровня экспрессии eNOS в интиме кровеносных сосудов брыжейки, а также выраженные изменения вазомоторной функции кровеносных сосудов брыжейки на протяжении не менее 2-х мес. Столь длительная ЭД может приводить к развитию различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также обуславливать «дополнительную» смертность от гриппа, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Литература

1. Armstrong SM, Darwish I, Lee WL. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence*. 2013;4(6):537-542. doi:10.4161/viru.25779.
2. Марченко В.А., Жилинская И.Н. Активация и дисфункция эндотелия кровеносных сосудов при инфекции, вызванной вирусами гриппа типа А (Alphainfluenzavirus influenzae). *Вопросы вирусологии*. 2024;69(6):465-478. doi:10.36233/0507-4088-264.
3. Short KR, Veldhuis Kroeze EJ, Reperant LA, et al. Influenza virus and endothelial cells: a species specific relationship. *Front Microbiol*. 2014;5:653. Published 2014 Dec 2. doi:10.3389/fmicb.2014.00653.
4. Bauer L, Rijsbergen LC, Leijten L, 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.
5. Азаренок А.А., Еропкина Е.М., Прочуханова А.Р., и др. Воздействие вирусов гриппа А и их поверхностных белков на метаболизм клеток эндотелия кровеносных сосудов человека. *Вопросы вирусологии*. 2013;58(3):15-27.
6. Marchenko V, Zelinskaya I, Toropova Y, et al. Influenza A Virus Causes Histopathological Changes and Impairment in Functional Activity of Blood Vessels in Different Vascular Beds. *Viruses*. 2022 Feb 15;14(2):396. doi:10.3390/v14020396.
7. 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;22(4):74-86. doi:10.24884/1682-6655-2023-22-4-74-86.
8. Zhang J, Defelice AF, Hanig JP, et al. Biomarkers of endothelial cell activation serve as potential surrogate markers for drug-induced vascular injury. *Toxicol Pathol*. 2010;38(6):856-871. doi:10.1177/0192623310378866.
9. Жилинская И.Н., Марченко В.А., Харченко Е.П. Сравнительная характеристика фрагментов в белках вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2), мимикрирующих клеточные белки гемостаза человека. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2025;1:52-72. doi:10.25555/THR.2025.1.1131.
10. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-1992. doi:10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
11. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
12. Immanuel J, Yun S. Vascular inflammatory diseases and endothelial phenotypes. *Cells*. 2023;12(12):1640. doi:10.3390/cells12121640.
13. Hadi HA, Carr CS, Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):183-198.
14. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(3):291-308. doi:10.5339/gcsp.2014.43.

Сведения об авторах

Марченко Владимир Александрович – к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vmarcenco@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6870-3157.

Антонюк Ирина Александровна – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: irina.selinskaja@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1971-3444.

Торопова Яна Геннадьевна – д.б.н., зав. научно-исследовательской лабораторией биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: yana.toropova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1629-7868.

Мухаметдинова Дарья Владимировна – лаборант-исследователь научно-исследовательской группы экспериментальной патоморфологии Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mukh.dv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7109-1187.

Галагудза Михаил Михайлович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: galagoudza@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5129-9944.

Жилинская Ирина Николаевна – д.б.н., профессор кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s_zhilinskaya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0084-1323.

Поступила 03.03.2026.