

МЫШИНАЯ МОДЕЛЬ СВЕРХЭКСПРЕССИИ IL-6 ЧЕЛОВЕКА ТКАНЕРЕЗИДЕНТНЫМИ МАКРОФАГАМИ В КОНТЕКСТЕ LPS-ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Чичерина Н.Р.^{1,2}, Горшкова Е.А.¹, Мячев Е.А.^{1,3}, Яковлева А.С.^{1,3},
Литвинова А.М.², Намаканова О.А.¹, Зварцев Р.В.¹,
Недоспасов С.А.^{1,2}, Друцкая М.С.^{1,2}

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

² АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. Хроническое воспаление, обусловленное сверхэкспрессией IL-6, лежит в основе ряда патологических состояний. Мышиные модели системного хронического воспаления со сверхэкспрессией IL-6 человека (hIL-6) востребованы не только в контексте изучения молекулярных механизмов воспаления, но и при оценке эффективности клинически применяемых или разрабатываемых блокаторов hIL-6. Одним из экспериментальных подходов в исследовании подобных моделей с использованием мышей является индукция системного острого воспаления в ответ на введение липополисахарида (LPS). В представленной работе описаны мыши, у которых тамоксифен-зависимая сверхэкспрессия IL-6 человека в CX3CR1⁺ миелоидных клетках была сопряжена с индукцией системного воспаления в ответ на введение LPS. В ходе исследования было установлено, что наиболее высокая экспрессия трансгена, несущего *IL-6*, наблюдается в сердце, при этом на системном уровне в сыворотке крови детектируется высокая продукция этого цитокина. В ответ на введение LPS у трансгенных мышей возрастала продукция hIL-6 в крови, при этом продукция mIL-6 также увеличивалась и была сравнима с таковой у мышей дикого типа. Последствия высокой системной продукции hIL-6, источником которого в нашей модели служат CX3CR1⁺ тканерезидентные макрофаги, были заметны даже в тех органах, в которых эти клетки не представлены. Так, в тканевых лизатах легких трансгенных мышей были обнаружены значимые количества hIL-6 в ответ на введение LPS. Оценка экспрессии генов, кодирующих цитокины и маркеры ремоделирования ткани при повреждении, методом количественной ПЦР в реальном времени показала достоверные изменения в их экспрессии на фоне

Адрес для переписки:

Чичерина Неля Рафаиловна
АНО ВО Научно-технологический
университет «Сириус»
Россия, Краснодарский край, Федеральная
территория «Сириус»
Тел.: 8 (968) 034-43-97.
Факс: 8 (499) 135-14-05.
E-mail: nelyayakhina@mail.ru

Address for correspondence:

Nelya R. Chicherina
Sirius University of Science and Technology
Krasnodar Region
Russian Federation
Phone: +7 (968) 034-43-97.
Fax: +7 (499) 135-14-05.
E-mail: nelyayakhina@mail.ru

Образец цитирования:

Н.Р. Чичерина, Е.А. Горшкова, Е.А. Мячев,
А.С. Яковлева, А.М. Литвинова, О.А. Намаканова,
Р.В. Зварцев, С.А. Недоспасов, М.С. Друцкая
«Мышиная модель сверхэкспрессии IL-6 человека
тканерезидентными макрофагами в контексте
LPS-индуцированного воспаления» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 5. С. 919-926.
doi: 10.15789/1563-0625-AMM-16918

© Чичерина Н.Р. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.R. Chicherina, E.A. Gorshkova, E.A. Myachev,
A.S. Yakovleva, A.M. Litvinova, O.A. Namakanova,
R.V. Zvaritsev, S.A. Nedospasov, M.S. Drutskaya
“A mouse model of overexpression of human IL-6 by tissue-resident
macrophages in the context of LPS-induced inflammation”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2024, Vol. 26, no. 5, pp. 919-926.
doi: 10.15789/1563-0625-AMM-16918

© Chicherina N.R. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-AMM-16918

LPS-индуцированного системного воспаления. Таким образом, в настоящей работе показана целесообразность использования линии мышей с тамоксифен-зависимой активацией трансгена в CX3CR1⁺ тканерезидентных макрофагах для изучения эффектов системной сверхэкспрессии IL-6 и фармакологической блокировкой этого цитокина клинически применяемыми блокаторами в контексте экспериментально индуцируемых заболеваний.

Ключевые слова: доклинические модели воспаления, цитокины, фиброз, IL-6

A MOUSE MODEL OF OVEREXPRESSION OF HUMAN IL-6 BY TISSUE-RESIDENT MACROPHAGES IN THE CONTEXT OF LPS-INDUCED INFLAMMATION

Chicherina N.R.^{a, b}, Gorshkova E.A.^a, Myachev E.A.^{a, c}, Yakovleva A.S.^{a, c}, Litvinova A.M.^b, Namakanova O.A.^a, Zvartsev R.V.^a, Nedospasov S.A.^{a, b}, Drutskaya M.S.^{a, b}

^a Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^b Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation

^c Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Chronic inflammation caused by overexpression of IL-6 underlies a number of pathological conditions. Mouse models of systemic chronic inflammation with overexpression of human IL-6 (hIL-6) are in demand not only in the context of studying the molecular mechanisms of inflammation, but also in assessing the effectiveness of clinically approved or newly developed IL-6 inhibitors. One experimental approach in addressing such models in mice relies on the induction of systemic acute inflammation in response to lipopolysaccharide (LPS) administration. This work describes mice with tamoxifen-dependent overexpression of human IL-6 in CX3CR1⁺ myeloid cells in the context of systemic inflammation induced by LPS administration. Our study demonstrates that the highest expression of the transgene carrying *IL6* was observed in the heart, while high production of this cytokine was detected in the blood serum. In response to LPS administration, the production of hIL-6 in the blood increased in transgenic mice, while the production of mIL-6 also increased and was comparable to that in wild-type mice. The consequences of high systemic production of hIL-6, which in our model originates from CX3CR1⁺ tissue-resident macrophages, were noticeable even in the organs in which these cells are not present. Thus, significant amounts of hIL-6 were detected in tissue lysates of the lungs of transgenic mice after LPS administration. Evaluation of the expression of genes encoding cytokines and markers of tissue remodeling upon injury using quantitative real-time PCR showed significant changes in their expression in the context of LPS-induced systemic inflammation. Thus, this work demonstrates the feasibility of using a mouse model with tamoxifen-dependent transgene activation in CX3CR1⁺ tissue-resident macrophages to study the effects of systemic overexpression of IL-6 and pharmacological blockade of this cytokine with clinically approved or newly developed inhibitors in the context of experimentally induced diseases.

Keywords: preclinical models of inflammation, cytokines, fibrosis, IL-6

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №19-75-30032). Анализ экспрессии генов был выполнен в НТУ Сириус при поддержке Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект НИР-ИМБ-2102).

Введение

IL-6 — цитокин с функциональной плеiotропией: он играет важную роль как в защите организма, так и в индукции патологического воспаления. В ответ на возникновение инфекций или повреждение тканей IL-6 вырабатывается моно-

цитами и макрофагами, способствуя удалению инфекционных агентов и восстановлению поврежденных тканей путем активации иммунных, гематологических реакций и реакций острой фазы. Однако неконтролируемая избыточная или стойкая выработка IL-6 вносит вклад в развитие различных воспалительных заболеваний и рака [9].

Существование патогенетических функций IL-6 наряду с гомеостатическими может объясняться в том числе и наличием различных источников IL-6, а также локальной (в ткани) или системной (в крови) продукцией этого цитокина. Так, для моделирования IL-6-ассоциированного воспаления в нашей лаборатории ранее были получены мыши с конститутивной сверхэкспрессией IL-6 человека в миелоидных клетках [2]. Такие мыши оказались нежизнеспособными в условиях конвенционального содержания и погибали от последствий системного воспаления вскоре после рождения. Поэтому следующим этапом в создании релевантной модели IL-6-зависимого воспаления стало получение новой

линии генетически-модифицированных мышей с тамоксифен-зависимой сверхэкспрессией IL-6 человека тканерезидентными CX3CR1⁺ макрофагами [1]. У таких мышей активация трансгена, кодирующего IL-6 человека и репортерный белок EGFP, происходит в ответ на введение тамоксифена и исключительно в CX3CR1⁺ клетках. Локализация экспрессии IL-6 человека в тканях обусловлена элиминацией пула обновляющихся CX3CR1⁺ клеток из системного кровотока через месяц после инъекции тамоксифена, в то время как долгоживущие CX3CR1⁺ тканерезидентные макрофаги продолжают экспрессировать трансген и поддерживают высокий уровень hIL-6 в сыворотке крови даже спустя 6 месяцев после курса тамоксифена (рис. 1А, В).

В настоящее время актуален вопрос валидации этой мышинной модели IL-6-ассоциированного хронического воспаления в тканях. Кроме того, важно понять, как у таких мышей будет развиваться острая воспалительная реакция и будет ли изменяться системная (в крови) и локальная (в ткани) концентрация hIL-6 в ответ на инъек-

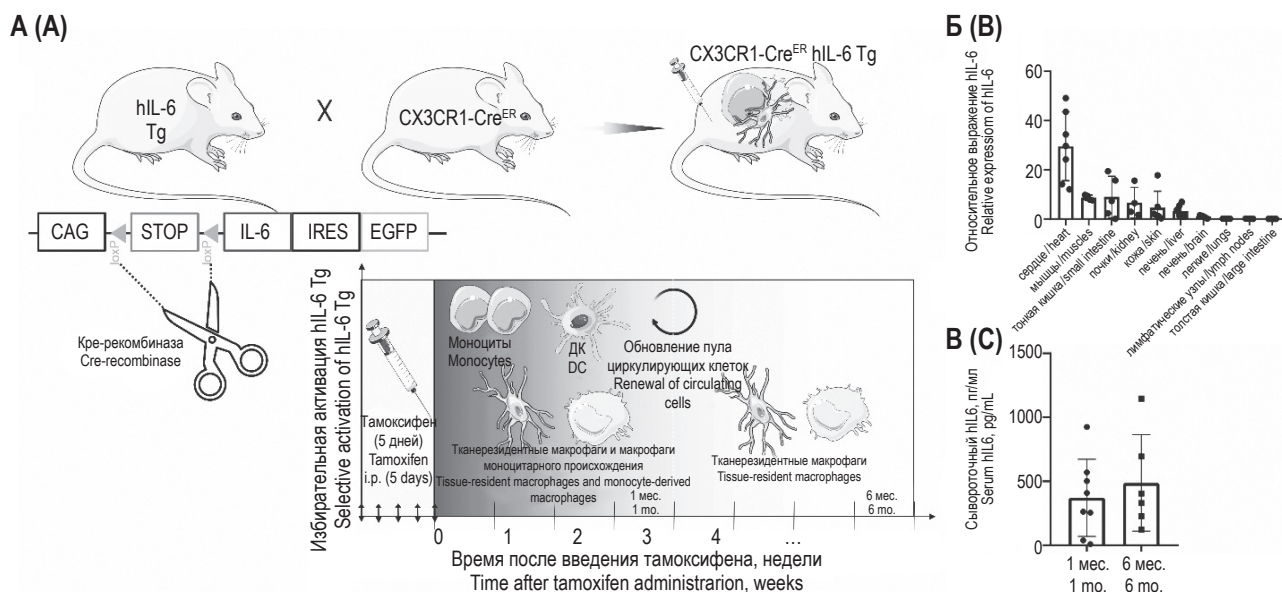


Рисунок 1. Мыши с индуцируемой тамоксифеном сверхэкспрессией hIL-6 в CX3CR1⁺ миелоидных клетках

Примечание. А – у мышей происходит тамоксифен-зависимая активация трансгена, несущего hIL-6 и белок-репортер EGFP, в CX3CR1⁺ клетках. Избирательная активация hIL-6 в тканях обусловлена элиминацией пула обновляющихся CX3CR1⁺ клеток из системного кровотока в течение месяца после инъекции тамоксифена, в то время как CX3CR1⁺ тканерезидентные макрофаги продолжают экспрессировать hIL-6. Б – относительная экспрессия IL6 в органах и тканях CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей через месяц после введения тамоксифена. В – концентрация hIL-6 в сыворотке крови трансгенных мышей через месяц и 6 месяцев после введения тамоксифена. Содержание hIL-6 в сыворотке крови мышей спустя 6 месяцев сохраняется на высоком уровне, сопоставимом с таковым через месяц после активации трансгена.

Figure 1. Mice with tamoxifen-induced overexpression of hIL-6 in CX3CR1⁺ myeloid cells

Note. A, in mice, tamoxifen-dependent activation of a transgene carrying hIL-6 and EGFP reporter protein occurs in CX3CR1⁺ cells. Selective activation of hIL-6 in tissues is due to the elimination of a pool of renewing CX3CR1⁺ cells from the systemic bloodstream within a month after tamoxifen injection, while CX3CR1⁺ tissue-like macrophages continue to express hIL-6. B, relative expression of IL6 in organs and tissues of CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg mice one month after tamoxifen administration. C, the concentration of hIL-6 in the blood serum of transgenic mice one month and 6 months after tamoxifen administration. Concentration of hIL-6 in the blood serum of mice remains at a high level after 6 months, comparable to that one month after the activation of the transgene.

цию LPS. С этой целью у CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей спустя месяц после курса тамоксифена индуцировали острое системное воспаление путем внутрибрюшинного введения LPS и оценивали продукцию hIL-6 системно и в тканях, а также экспрессию генов, кодирующих некоторые медиаторы и маркеры воспаления. Показано, что активации трансгена в CX3CR1⁺ тканерезидентных макрофагах достаточно для поддержания высокой системной продукции hIL-6 в течение длительного времени, при этом такие мыши отвечают на экспериментально индуцированное воспаление еще более высокой продукцией hIL-6 и значимыми изменениями в тканях с низкой экспрессией трансгена, что говорит о применимости этой линии мышей для изучения последствий IL-6-зависимого воспаления и исследования эффективности блокаторов IL-6 человека.

Материалы и методы

Мыши

Эксперименты проводили на самцах и самках в возрасте 6-8 недель генетически-модифицированных мышей CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg. Для этого ранее полученную линию мышей с Cre-зависимой активацией трансгена, кодирующего ген интерлейкина-6 человека [2], скрещивали с Cre-делиторной линией мышей, у которой экспрессия Cre-рекомбиназы происходит тканеспецифично под контролем промотора миелоидных клеток в ответ на введение тамоксифена [10]. В качестве контрольной группы по результатам генотипирования брали однопометных мышей дикого типа. Содержание и экспериментальные манипуляции проводили на базе Автономного экспериментально-биологического комплекса для временного размещения и исследования генетически модифицированных линий лабораторных мышей категории SPF Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ИМБ РАН (модульный вариант ИМБ РАН). Все манипуляции с мышами были выполнены согласно правилам работы с лабораторными животными, принятыми Федерацией Европейских научных ассоциаций по лабораторным животным (FELASA) и согласованы с комиссией по биоэтике ИМБ РАН (Протокол № 3 от 19.10.2022).

Тамоксифен-индуцированная активация Cre-рекомбиназы

Для активации Cre-рекомбиназы в миелоидных клетках и последующей индукции экспрессии трансгена, кодирующего hIL-6 и белок-репортер EGFP, CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышам и контрольной группе внутрибрюшинно вводили тамоксифен из расчета 75 мг/кг массы мыши в

течение пяти дней. Для этого готовили раствор тамоксифена с концентрацией 15 мг/мл путем разведения 120 мг тамоксифена в 8 мл стерильного кукурузного масла и перемешивали на шейкере на 250 rpm при 37 °C в течение ночи до растворения осадка. Схема введения тамоксифена заключалась в пятикратном введении рассчитанной исходя из массы дозы растворенного тамоксифена. Выбранная схема введения тамоксифена обеспечивала активацию трансгена только в тканерезидентных макрофагах, потому что CX3CR1⁺ моноциты и дендритные клетки к моменту анализа уже репопулировали из костного мозга.

LPS-индуцированное воспаление

В эксперименте участвовало две группы мышей, каждая из которых включала мышей дикого типа и CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей через месяц после курса тамоксифена. Одной из групп внутрибрюшинно вводили LPS из расчета 50 мкг/кг массы мыши для индукции воспаления. По истечении четырех часов мыши были терминированы (рис. 2А).

Измерение продукции hIL-6 и mIL-6

Цитокины в сыворотке крови, лизатах легких и БАЛ (бронхоальвеолярном лаваже) анализировали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов Mouse IL-6 ELISA Ready-SET-Go и Human IL-6 ELISA Ready-SET-Go (Thermo-Fisher) по протоколу производителя.

Получение тканевых лизатов

Для получения тканевых лизатов использовали RIPA лизис-буфер, приготавливаемый из 50 mM Tris HCl, pH 8.0; 150 mM NaCl; 1% Triton X-100; 0,5% дезоксихолата натрия; 0,1% SDS; с добавлением ингибиторов протеаз (cOmpleteTM ULTRA Tablets, Protease Inhibitor Cocktail, Sigma) и фосфатаз (PhosStop, Sigma) в таблетках. На каждый мг ткани добавляли 10 мкл RIPA лизис-буфера и гомогенизировали.

Измерение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени

Полученную из образцов тканей РНК обрабатывали ДНКазой согласно инструкции производителя Thermo Scientific DNase I, RNase-free, чтобы удалить ДНК. Затем синтезировали кДНК в соответствии с инструкцией производителя Евроген по применению Mint-RT.

Измерение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени проводили с использованием qPCRMix-HS SYBR («Евроген») и соответствующего набора праймеров (табл. 1) на амплификаторах 7500 Real Time PCR System Amplificator (Applied Biosystems) и QuantStudio 6 Flex (Applied Biosystems). Для определения относительной экспрессии генов применяли сравнительный метод 2^{-ΔΔCt} [7].

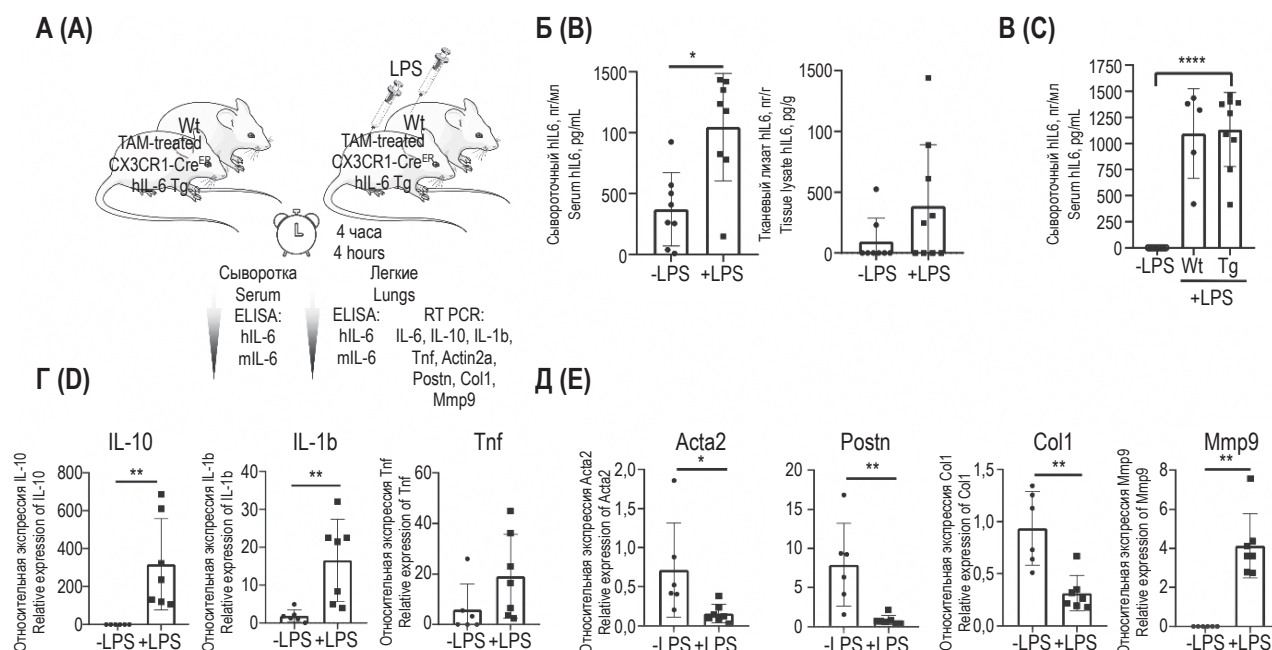


Рисунок 2. В ответ на введение LPS у CX3CR1-CreER hIL-6 Tg мышей повышается системная продукция hIL-6 и изменяется профиль экспрессии генов, кодирующих маркеры воспаления и ремоделирования ткани легкого

Примечание. А – схема эксперимента. Б – концентрация hIL-6 в сыворотке крови и лизатах легких трансгенных мышей до и после инъекции LPS. В – концентрация mIL-6 в сыворотке крови мышей. До инъекции LPS у мышей Wt и Tg mIL-6 не детектируется, а после инъекции его продукция многократно возрастает в обеих группах. Г – изменения в экспрессии генов, кодирующих основные медиаторы воспаления – IL-1b, Tnf, IL-10 в лизатах легких. Д – изменения в экспрессии генов, вовлеченных в ремоделирование ткани при повреждении, в образцах легких трансгенных мышей до и после инъекции LPS. Статистический анализ проведен с помощью критерия Манна-Уитни, * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, **** p < 0,0001.

Figure 2. Increased systemic production of hIL-6 and changes in the expression profile of genes encoding markers of inflammation and lung tissue remodeling in CX3CR1-CreER hIL-6 Tg mice in response to LPS

Note. A, the scheme of the experiment. B, the concentration of hIL-6 in the blood serum and lung lysates of transgenic mice before and after LPS injection. C, the concentration of mIL-6 in the blood serum of mice. Prior to LPS injection, mIL-6 was not detected in the serum of Wt and Tg mice, however, its production increased significantly in both groups in response to LPS. D, changes in the expression of genes encoding the major inflammatory mediators – IL-1b, Tnf, IL-10 in the lung lysates. E, changes in the expression of genes involved in tissue remodeling during injury in lung samples of transgenic mice before and after LPS injection. The statistical analysis was performed using the Mann–Whitney criterion, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, **** p < 0.0001.

ТАБЛИЦА 1. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ДЛЯ qRT-PCR АНАЛИЗА

TABLE 1. PRIMERS SEQUENCES USED FOR qPCR ANALYSIS

Ген Gene	Праймеры / Primers (5'→ 3')		Протокол количественной ПЦР qPCR protocol
	F	R	
hIL-6	AACAACCTGAACCTTCCA	GCTTGTTCTCACTACTCTC	50 °C 2 min, 95 °C 10 min, 40× (95 °C 15 sec, 60 °C 30 sec, 72 °C 30 sec), 95 °C 15 sec, 60 °C 1 min, 95 °C 1 sec
IL-1b	AAAAGCCTCGTGCTGTCTG	AGGCCACAGGTATTTTGTCTG	
Tnf	ACAAGGTACAACCCATCGGC	TAGCCACGTCGTAGCAAAC	
IL-10	TACAGCCGGGAAGACAATAA	AGCAGTCGGTTAGCAGTATG	
Actin2a	GGCACCCTCTTTCTATAACGAG	GCACAATACCAGTTGTACGTCC	
Postn	ACTACCACTCAGCACTACTCC	GCGAATGTCAGAATCCAGGT	
Col1	ACGCCATCAAGGTCTACTG	GTACTCGAACGGGAA	
Mmp-9	CTCCAACCTCACGGACAC	GACTGCTTCTCTCCCATCATC	

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили в программе GraphPad Prism 8 при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$.

Результаты и обсуждение

Ранее при изучении особенностей мышей с конститутивной сверхэкспрессией hIL-6 в миелоидных клетках были отмечены значительные патологические изменения во многих органах и тканях. Однако высокая неонатальная смертность [2] и значительные фенотипические изменения, например, существенное отставание в развитии на фоне hIL-6-ассоциированного хронического системного воспаления, накладывали ряд серьезных ограничений на работу с такими мышами и делали невозможным их изучение в контексте экспериментально-индуцированных патологических состояний. Разработанная в настоящей работе модель с индуцируемой сверхэкспрессией hIL-6 в CX3CR1⁺ клетках позволяет изучать hIL-6-ассоциированное хроническое воспаление как на системном уровне, так и локально — в тканях. Среди преимуществ данной модели следует отметить отсутствие неонатальной смертности. Кроме того, фенотипически мыши с генотипом CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg не отличаются от контрольных мышей дикого типа. Несмотря на то, что у CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей наиболее высокая экспрессия hIL-6 была отмечена в сердце, почках и мышцах (рис. 1Б), мы исследовали эффекты системной продукции hIL-6 в легких, поскольку альвеолярные макрофаги не экспрессируют CX3CR1 и, тем самым, не экспрессируют трансген. Кроме того, показано, что именно легкие наиболее подвержены нежелательным эффектам IL-6-зависимого воспаления [4, 5].

Введение LPS индуцировало острое системное воспаление, одним из проявлений которого служит повышение уровня провоспалительных цитокинов. Действительно, в ответ на LPS и у Tg, и у Wt мышей значительно возрастала концентрация mIL-6 в сыворотке крови (рис. 2В). Стоит отметить, что в лизатах легких и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) его практически не удавалось детектировать ни до, ни после введения LPS (данные не представлены). Параллельно с этим у CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей в ответ на введение LPS в сыворотке крови возрастало содержание hIL-6 и наблюдалась его значимая детекция в лизатах легких (рис. 2Б). Далее, мы исследовали, какие значимые изменения происходят в легких CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg после индукции воспаления. Для этого был проведен анализ экспрес-

сии ряда генов, ассоциированных с воспалением и ремоделированием ткани при повреждении. Оценку экспрессии генов в образцах легких, полученных от CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей и контрольных мышей дикого типа, проводили методом количественной ПЦР в реальном времени. Показано, что в ответ на LPS у CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей увеличивается экспрессия генов, кодирующих ключевые медиаторы воспаления — *IL1b*, *Tnf*, *IL10*, а также изменяется экспрессия генов, вовлеченных в ремоделирование ткани при повреждении и, в конечном итоге, участвующих в фиброзе — снижается в ответ на инъекцию LPS для *Acta2*, *Postn*, *Col1* и возрастает в ответ на инъекцию LPS для *Mmp9* (рис. 2Д). Так, известно, что белок MMP-9 ассоциирован с воспалением [3] и участвует в активации IL-1 β [6] (рис. 2Г). Примечательно, что мы не обнаружили изменений в продукции TGF β ни в BAL, ни в тканевых лизатах легких (данные не представлены). Полученные результаты согласуются с ранее опубликованным исследованием, в котором было показано, что LPS снижал экспрессию *Acta2*, *Pdgfrb*, *Col1a1*, но не изменял экспрессию *Tgfb* [8]. Последнее, предположительно, может быть связано с тем, что LPS увеличивал экспрессию декорина (*Dcn*) — ингибитора экспрессии *Tgfb*.

Обобщая все описанное выше, мы установили, что рассматриваемая в настоящей работе линия мышей с индуцируемой сверхэкспрессией hIL-6 в CX3CR1-Cre^{ER} клетках является подходящей моделью для изучения IL-6-ассоциированного хронического и острого LPS-индуцированного воспаления как на системном уровне, так и конкретных органах и тканях.

Заключение

Системы с индуцибельной сверхэкспрессией человеческих цитокинов предоставляют платформу для изучения функций этих цитокинов в рамках животных моделей. Активация продукции цитокинов в таких системах в ответ на воспалительный стимул расширяет спектр применения данных моделей и предоставляет возможность исследовать их в контексте острого и хронического воспаления. В настоящей работе показано, что при введении LPS мышам с индуцируемой тамоксифеном сверхэкспрессией hIL-6 в CX3CR1⁺ клетках у них развивается острое LPS-ассоциированное воспаление в легких, аналогично тому, как оно развивается у мышей дикого типа. Кроме того, у CX3CR1-Cre^{ER} hIL-6 Tg мышей в ответ на инъекцию LPS возрастает уровень hIL-6, что позволяет использовать эту модель патологического воспаления для изучения эффективности блокаторов IL-6 человека.

Список литературы / References

1. Горшкова Е.А., Зварцев Р.В., Друцкая М.С., Губернаторова Е.О. Гуманизированные мыши со сверхэкспрессией генов человека как инструмент изучения функций провоспалительных цитокинов // Молекулярная биология, 2019. Т. 53, № 5. С. 755-773. [Gorshkova E.A., Zvartsev R.V., Drutskaya M.S., Gubernatorova E.O. Humanized mouse models of proinflammatory cytokine genes overexpression. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2019, Vol. 53, no. 5, pp. 755-773. (In Russ.)]
2. Зварцев Р.В., Коршунова Д.С., Горшкова Е.А., Носенко М.А., Корнеев К.В., Максименко О.Г., Коробко И.В., Купраш Д.В., Друцкая М.С., Недоспасов С.А., Дейкин А.В. Неонатальная смертность и воспалительный фенотип у новых трансгенных мышей со сверхэкспрессией интерлейкина-6 человека в миелоидных клетках // Доклады Академии наук, 2018. Т. 483, № 1. С. 344-347. [Zvartsev R.V., Korshunova D.S., Gorshkova E.A., Nosenko M.A., Korneev K.V., Maksimenko O.G., Korobko I.V., Kuprash D.V., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A., Deikin A.V. Neonatal Lethality and Inflammatory Phenotype of the New Transgenic Mice with Overexpression of Human Interleukin-6 in Myeloid Cells. *Doklady Akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences*, 2018, Vol. 483, no. 1, pp. 344-347. (In Russ.)]
3. Лещенко И.В., Жеребцов А.Д. Идиопатический легочный фиброз: современный взгляд на патогенез и роль биомаркеров // РМЖ, 2018. Т. 10, № 1. С. 6-10. [Leshchenko I.V., Zherebtsov A.D. Idiopathic pulmonary fibrosis: modern view of pathogenesis and the role of biomarkers. *RMZh = Russian Medical Journal*, 2018, Vol. 10, no. 1, pp. 6-10. (In Russ.)]
4. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Namakanova O.A., Zvartsev R.V., Hidalgo J., Drutskaya M.S., Tumanov A.V., Nedospasov S.A. Non-redundant Functions of IL-6 Produced by Macrophages and Dendritic Cells in Allergic Airway Inflammation. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2718. doi: 10.3389/fimmu.2018.02718.
5. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, Vol. 53, pp. 13-24.
6. Opdenakker G., van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I., van Coillie E., Masure S., Proost P., van Damme J. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. *J. Leukoc. Biol.*, 2001, Vol. 69, no. 6, pp. 851-859.
7. Schmittgen T.D., Livak K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat. Protoc.*, 2008, Vol. 3, no. 6, pp. 1101-1108.
8. Sharma A., Wang J., Gandhi C.R. CD14 is not required for carbon tetrachloride-induced hepatic inflammation and fibrosis with or without lipopolysaccharide challenge. *J. Cell Physiol.*, 2023, Vol. 238, no. 7, pp. 1530-1541.
9. Tanaka T., Narazaki M., Masuda K., Kishimoto T. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, Vol. 941, pp. 79-88.
10. Yona S., Kim K.W., Wolf Y., Mildner A., Varol D., Breker M., Strauss-Ayali D., Viukov S., Guillems M., Misharin A., Hume D.A., Perlman H., Malissen B., Zelzer E., Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 1, pp. 79-91.

Авторы:

Чичерина Н.Р. — магистрант АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край; ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Горшкова Е.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Мячев Е.А. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Яковлева А.С. — лаборант-исследователь в Лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Authors:

Chicherina N.R., Master's Degree Student, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region; Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Gorshkova E.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Myachev E.A., Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russian Federation

Yakovleva A.S., Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russian Federation

Литвинова А.М. — магистрант АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

Намаканова О.А. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Зварцев Р.В. — младший научный сотрудник Лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Недоспасов С.А. — д.б.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; руководитель направления «Иммунобиология и биомедицина», АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

Друцкая М.С. — д.б.н., ведущий научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия; доцент АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

Litvinova A.M., Master's Degree Student, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation

Namakanova O.A., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Zvartsev R.V., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Nedospasov S.A., PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow; Head, Division of Immunobiology and Biomedicine, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation

Drutskaya M.S., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow; Associate Professor, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation

Поступила 03.04.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 17.04.2024

Received 03.04.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 17.04.2024