

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-205

ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКИНОВ, ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕЙРОТРОПНЫХ ФАКТОРОВ В ТКАНЯХ МОЗГА У ПОТОМСТВА МЫШЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА А^{*}

THE EXPRESSION OF CYTOKINES, INFLAMMATORY AND NEUROTROPHIC FACTORS IN BRAIN TISSUES OF OFFSPRING FROM INFLUENZA A VIRUS-INFECTED MICE

В. В. Киренская¹, А. А. Ложков^{1,2}, А. В. Гаршинина², Я. А. Забродская^{1,2}, А. В. Васин^{1,2}

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

²НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург

V. V. Kirenskaya¹, A. A. Lozhkov^{1,2}, A. V. Garshinina², Y. A. Zabrodskaya^{1,2}, A. V. Vasin^{1,2}

¹Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg

✉ samsagirlshrek@gmail.com

Аннотация

Инфицирование вирусом гриппа А (ВГА) в ходе беременности характеризуется повышенной летальностью у матерей и потомства и повышенным риском нейроонтогенетических нарушений [1]. Причиной может являться избыточная продукция цитокинов в развивающейся центральной нервной системе (ЦНС) [2]. По этой причине для исследования механизмов влияния гриппозной инфекции на формирование ЦНС развивающегося плода нужны модели на животных.

Abstract

Infection with influenza A virus during pregnancy is associated with increased mortality in mothers and offspring, as well as an elevated risk of neurodevelopmental disorders [1]. This may be caused by excessive cytokine production in the developing central nervous system (CNS) [2]. Therefore, animal models are needed to investigate the mechanisms by which influenza infection affects fetal CNS development.

Цель работы заключалась в оценке уровня экспрессии цитокинов, факторов воспаления и нейротрофических факторов в тканях гиппокампа и мозга с извлеченным гиппокампом у потомства мышей линии C57BL/6, зараженных на 14-й день беременности вирусом гриппа A/WSN/1933 (H1N1) или A/California/07/09 ((H1N1)pdm09).

В задачи исследования входили:

1) оценка летальности у инфицированных ВГА беременных самок и их потомства;

2) оценка уровня экспрессии мРНК цитокинов (*Il-1β*, *Il-6*, *Ifn-γ*, *Tnf-α*), фактора воспаления (*iNos-2*), нейротрофического фактора *Bdnf* и фактора дифференцировки нейронов *Sox-2* методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени в тканях гиппокампа и мозга с извлеченным гиппокампом.

Результаты

Заражение ВГА беременных мышей проводилось интраназально, под легкой эфирной анестезией. В качестве отрицательного контроля использовали беременных самок линии C57BL/6, которым вместо вирусной суспензии вводили препарат плацебо (PBS).

Инфицирование ВГА сопровождалось значительной смертностью у беременных самок по сравнению с контрольной группой. Так, при заражении штаммом H1N1 наблюдалось снижение выживаемости (40 %) по сравнению со штаммом (H1N1)pdm09 (65 %) (рис. 1, а).

Среди потомства от инфицированных ВГА мышей наблюдалась значительная смертность по сравнению с контрольной группой. В группе, зараженной штаммом (H1N1)pdm09, выживаемость составляла около 50 %; в группе инфицированных H1N1 мышей — не более 20 % (см. рис. 1, б).

Для оценки наличия воспалительных процессов в мозге и их предполагаемой связи с нейродегенеративными заболеваниями у новорожденных мышат отбирали гиппокамп и мозг с извлеченным гиппокампом. Оценка уровня экспрессии цитокинов и факторов воспаления в тканях гиппокампа новорожденных мышат показала возрастание уровня экспрессии мРНК *Il-1β*, *Ifn-γ*, *iNos* при инфицировании матерей штаммом H1N1. В тканях мозга с извлеченным гиппокампом был повышен уровень мРНК *Il-1β* и *iNos*. У потомства инфицированных (H1N1)pdm09 мышей была повышена экспрессия гена *Il-6* в тканях гиппокампа и мозга с извлеченным гиппокампом (рис. 2).

* Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSEG-2023-0014).

Уровень экспрессии мРНК генов нейротрофического фактора *Bdnf* и фактора дифференцировки нейронов *Sox-2* достоверно не менялся.

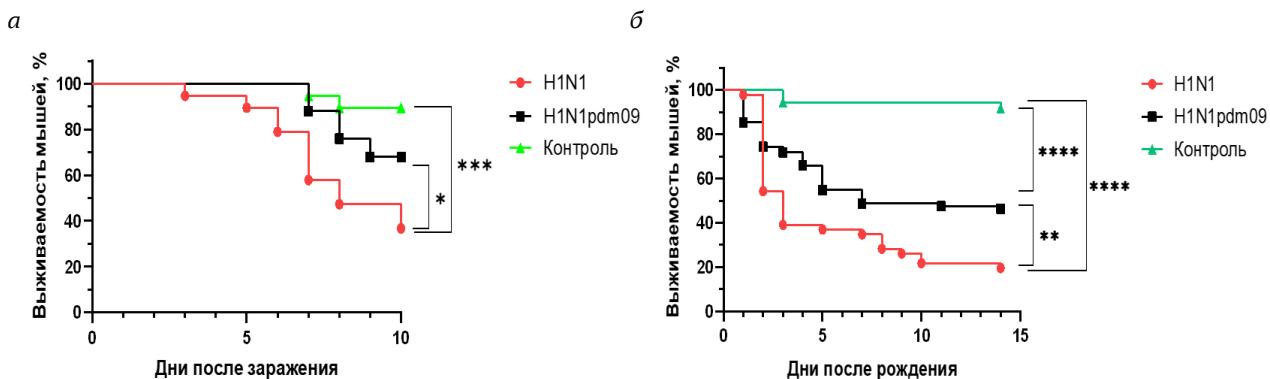


Рис. 1. Динамика гибели беременных мышей с экспериментальной гриппозной пневмонией, вызванной вирусом гриппа (H1N1)pdm09, H1N1 и здоровых мышей (*а*); динамика гибели новорожденных мышат, рожденных от матерей, зараженных вирусом гриппа (H1N1)pdm09 или H1N1, и здоровых мышей (*б*). Статистическая значимость различий между группами была определена по критерию Мантиля — Кокса, с поправкой Бонферрони для множественных попарных сравнений:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$

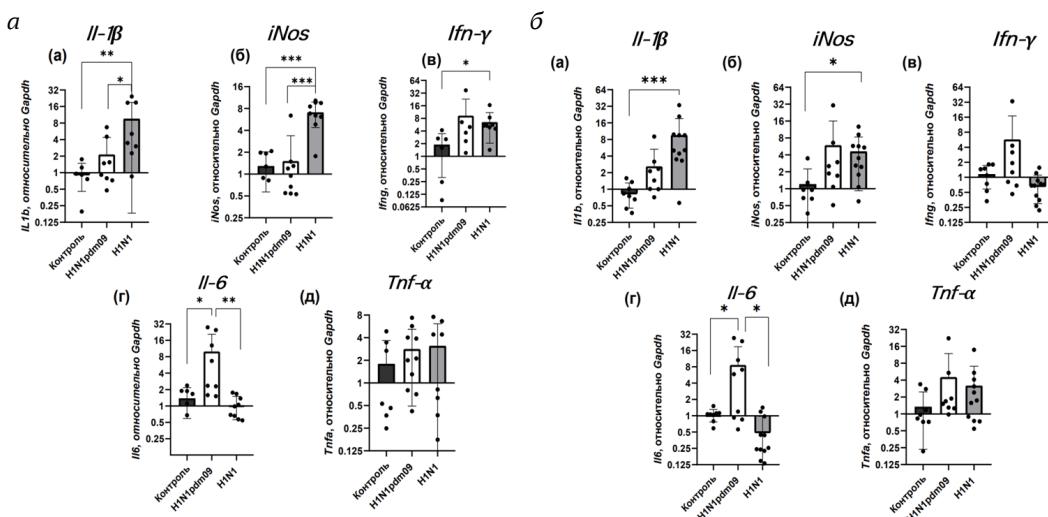


Рис. 2. Анализ экспрессии мРНК *Il-1β* (*а*), *iNos* (*б*), *Ifn-γ* (*в*), *Il-6* (*г*), *Tnf-α* (*д*): *а* — в гиппокампе; *б* — мозге с извлеченным гиппокампом новорожденных мышей. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Статистическая значимость различий была определена с помощью однофакторного дисперсионного анализа с поправкой на множественное сравнение (тест Тьюки)

Выходы

Полученные на мышиной модели инфекции результаты позволяют предполагать, что вирус-индуцированные изменения в иммунной системе матери индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов воспаления в центральной нервной системе плода, в частности в гиппокампе. С учетом ключевой роли гиппокампа в нейрогенезе, синаптической пластичности и формировании когнитивных функций его повышенная чувствительность к воспалительным процессам может объяснять долгосрочные нейроонтогенетические нарушения у потомства при инфицировании ВГА материнского организма.

Литература

- Egorova M., Egorov V., Zabrodskaya Y. Maternal influenza and offspring neurodevelopment // Curr. Issues Mol. Biol. 2024. Vol. 46, No. 1. P. 355–366.
- Fatemi S. H. et al. The effects of prenatal H1N1 infection at E16 on FMRP, glutamate, GABA, and reelin signaling systems in developing murine cerebellum // J. Neurosci. Res. 2017. Vol. 95, No. 5. P. 1110–1122.