

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. Гаршина², Я. А. Забродская^{1,2}, А. В. Васин^{1,2}¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого²НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-ПетербургV. V. Kirenskaya¹, A. A. Lozhkov^{1,2}, A. V. Garshina², Y. A. Zabrodskaya^{1,2}, A. V. Vasin^{1,2}¹Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University²Smorodintsev 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 А/WSN/1933 (H1N1) или А/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 (*Il1β*, *Il6*, *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.

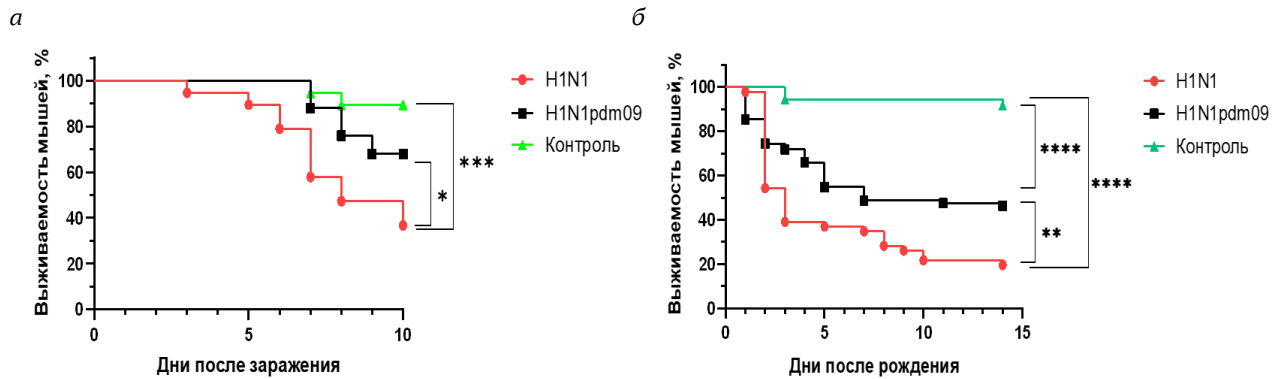


Рис. 1. Динамика гибели беременных мышей с экспериментальной гриппозной пневмонией, вызванной вирусом гриппа (H1N1)pdm09, H1N1 и здоровых мышей (а); динамика гибели новорожденных мышат, рожденных от матерей, зараженных вирусом гриппа (H1N1)pdm09 или H1N1, и здоровых мышей (б). Статистическая значимость различий между группами была определена по критерию Мантеля — Кокса, с поправкой Бонферрони для множественных попарных сравнений: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$

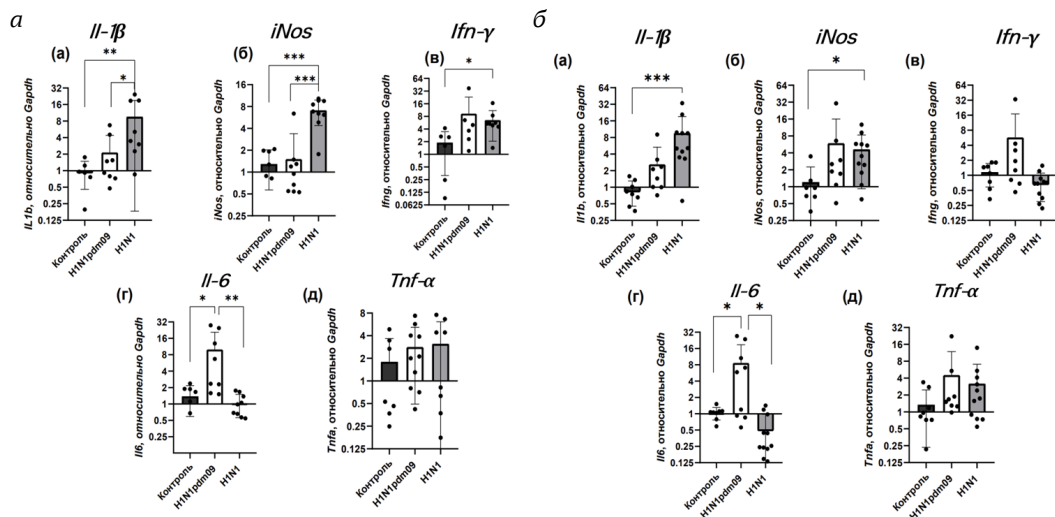


Рис. 2. Анализ экспрессии мРНК *Il-1b* (а), *iNos* (б), *Ifn-γ* (в), *Il-6* (г), *Tnf-α* (д): а — в гиппокампе; б — мозге с извлеченным гиппокампом новорожденных мышей. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Статистическая значимость различий была определена с помощью однофакторного дисперсионного анализа с поправкой на множественное сравнение (тест Тьюки)

Выводы

Полученные на мышинной 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

1. Egorova M., Egorov V., Zabrodskaya Y. Maternal influenza and offspring neurodevelopment // Curr. Issues Mol. Biol. 2024. Vol. 46, No. 1. P. 355–366.
2. 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.