

Роль интерлейкина-6 в остром воспалении кишечника

Научный руководитель – Друцкая Марина Сергеевна

Полинова А.И.¹, Губернаторова Е.О.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail*: *almpolinova@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия, *E-mail*: *ekaterina.gubernatorova412@gmail.com*

Воспаление кишечника характерно для ряда хронических заболеваний, связанных с повышенным риском развития рака. В поддержании кишечного гомеостаза важное значение имеет ИЛ-6, цитокин широкого спектра действия, который способен выполнять как патогенные, так и защитные функции. Известно, что мыши с дефицитом по ИЛ-6 демонстрируют повышенную чувствительность в модели острого колита, индуцированного декстраном сульфата натрия (DSS, dextran sulfate sodium) [1]. Тем не менее, вклад конкретных клеточных источников ИЛ-6 остается неясной.

Целью данной работы являлось изучение роли ИЛ-6 в мышинной модели острого DSS-индуцированного колита.

Индукцию острого колита у мышей осуществляли путем замены питьевой воды на 5% раствор DSS в течение 5 дней. Была исследована чувствительность к острому колиту мышей с полным (ИЛ-6 KO) и тканеспецифическим нокаутом по гену ИЛ-6 в миелоидных (Mlys ИЛ-6 KO) и дендритных клетках (CD11c ИЛ-6 KO) и мышей дикого типа (wt). Макроскопическую оценку тяжести заболевания производили по степени снижения веса мышей в ходе эксперимента, выраженности ректального кровотечения и диареи. Продукцию цитокинов в кишечнике изучали посредством методов qRT-PCR и ELISA. С помощью проточной цитометрии был проведен анализ популяций инфильтрирующих кишечник иммунных клеток.

Показано, что Mlys ИЛ-6 KO мыши демонстрируют устойчивость к острому колиту на уровне мышей дикого типа, в то время как чувствительность CD11c ИЛ-6 KO мышей сопоставима с таковой для мышей с полным нокаутом. У CD11c ИЛ-6 KO мышей обнаружена повышенная экспрессия $TGF\beta$ (9 CD11c ИЛ-6 KO vs 4 ИЛ-6 KO, $p = 0,0392$) и увеличенное содержание ИЛ-17A⁺ клеток в толстом кишечнике по сравнению с мышами с полным нокаутом (9 CD11c ИЛ-6 KO vs 4 ИЛ-6 KO, % от CD4⁺ равен $53,98 \pm 8,067$ и $18,53 \pm 9,894$ соответственно, $p = 0,0431$). У ИЛ-6 KO мышей наблюдается увеличение содержания антигенпрезентирующих (12 wt vs 4 ИЛ-6 KO, % от CD4⁺ равен: $4,299 \pm 0,7393$ и $8,99 \pm 2,327$ соответственно для CD11c⁺ MHCII⁺, $p = 0,0211$, $4,856 \pm 0,4672$ и $8,203 \pm 1,808$ соответственно для F4/80⁺ MHCII⁺, $p = 0,0206$) и снижение - T_{reg} клеток (6 wt vs 4 ИЛ-6 KO, % от CD4⁺ равен $22,56 \pm 3,704$ и $6,48 \pm 0,194$ соответственно, $p = 0,021$) в толстом кишечнике.

Подтверждено, что удаление гена ИЛ-6 приводит к повышенной чувствительности мышей в модели острого DSS-индуцированного колита и ассоциировано с усугублением воспаления и накоплением патогенных клеток в кишечнике. Установлено, что CD11c ИЛ-6 KO мыши более чувствительны к колиту, чем контрольные мыши дикого типа. Таким образом, было показано, что ИЛ-6, продуцируемый дендритными клетками, играет важную защитную роль в патогенезе колита.

Работа была осуществлена при поддержке гранта РФФ 19-75-30032.

Источники и литература

- 1) S. Grivennikov, E. Karin, J. Terzic, D. Mucida, G.Y. Yu, S. Vallabhapurapu, J. Scheller, S. Rose-John, H. Cheroutre, L. Eckmann, et al.: IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell*, 15 (2009), pp. 103-113.