

Влияние нокаута гена *Tnfa* на течение инфекции вируса гриппа А у лабораторных мышей

Научный руководитель – Юдкин Дмитрий Владимирович

Савенкова Д.А.¹, Гудымо А.С.², Перфильева О.Н.³, Моисеева А.А.⁴, Ивлева Е.К.⁵

1 - Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия, *E-mail: d.savenkova@g.nsu.ru*; 2 - Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия, *E-mail: gudymo_as@vector.nsc.ru*; 3 - Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия, *E-mail: perfileva_on@vector.nsc.ru*; 4 - Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия, *E-mail: chalaya_aa@vector.nsc.ru*; 5 - Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия, *E-mail: ek.ivlevaa@gmail.com*

Иммунный ответ организма представляет собой сложный процесс, задействующий различные ткани и органы. В ответ на присутствие вируса иммунные клетки начинают продуцировать цитокины. Одним из ключевых цитокинов противовирусного ответа является фактор некроза опухоли-альфа (TNF-а), экспрессия которого приводит к активации макрофагов и дендритных клеток. Помимо этого, TNF-а, связываясь со своими рецепторами, способен активировать каспазы, транскрипционные факторы NF-каппа-В и Jun, что может привести либо к апоптозу, либо к активации транскрипции в клетке и ее выживанию [3]. Однако, чрезмерная экспрессия TNF-а может привести к повреждению различных тканей в очаге инфекции и развитию цитокинового шторма [1]. Вследствие этого, для разработки эффективных противовирусных препаратов, а также терапии и профилактики цитокинового шторма, необходимо четкое представление механизма действия TNF-а во время вирусной инфекции. В нашей работе мы исследовали течение инфекции вируса гриппа А у лабораторных мышей в отсутствие экспрессии *Tnfa*.

Для работы использовали линию мышей C57BL6/J-*Tnfa*_KO, ранее полученную в Институте цитологии и генетики СО РАН путем внесения делеции в ген *Tnfa* у мышей линии C57BL6/J. Эта делеция привела к потере фрагмента первого экзона и части промоторной области гена *Tnfa* [2]. Исследование иммунного ответа в отсутствие *Tnfa* проводили с использованием вируса гриппа А/California/04/2009 (H1N1)pdm09, адаптированного к мышам.

Показано, что при заражении вирусом гриппа А (H1N1) мышей C57BL6/J-*Tnfa*_KO число вирусных геномов в образцах легких было в 3 раза выше по сравнению с исходной линией мышей на 5 день после заражения. Более того, в то время как в образцах легких линии C57BL6/J происходит снижение количества вирусных геномов между 3 и 5 днем после инфекции, в легких мышей C57BL6/J-*Tnfa*_KO прослеживается тенденция к увеличению количества вирусных геномов за тот же промежуток времени. Анализ гистопатологии легких мышей C57BL6/J-*Tnfa*_KO показал значительное снижение уровня инфильтрации лимфоцитов в межальвеолярные перегородки по сравнению с исходной линией C57BL6/J. Таким образом, в отсутствие экспрессии *Tnfa* количество геномов вируса гриппа H1N1 в легких возрастает, что указывает на то, что *Tnfa* негативно влияет на репликацию данного вируса. Отсутствие *Tnfa* приводит к снижению инфильтрации лимфоцитов в межальвеолярные перегородки.

Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.

Источники и литература

- 1) Gu Y. et al. Role of the Innate Cytokine Storm Induced by the Influenza A Virus // *Viral Immunol.* 2019. Vol. 32, № 6. P. 244–251.
- 2) Savenkova D. A. et al. Knockout of the Tnfa Gene Decreases Influenza Virus-Induced Histological Reactions in Laboratory Mice // *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25, №. 2. P. 1156.
- 3) Xu G., Shi Y. Apoptosis signaling pathways and lymphocyte homeostasis // *Cell Res.* 2007. Vol. 17, № 9. P. 759–771.