

Мыши с генетическим нокаутом IL-6 в модели STZ-индуцированного диабета

Пуртова С.К.*, Губернаторова Е.О., Горшкова Е.А.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

**skpurtova@mail.ru*

Ключевые слова: диабет; интерлейкин 6; генетический нокаут; стрептозоцин; системное воспаление

Мотивация и цель: Интерлейкин 6 (IL-6) – ключевой провоспалительный цитокин, участвующий в патогенезе широкого спектра заболеваний, однако в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о его вкладе в метаболические процессы и регенерацию тканей [1]. Чрезмерная и продолжительная продукция IL-6 может способствовать развитию патологии: так, известно, что хроническое воздействие IL-6 на периферические ткани и гепатоциты способствует развитию инсулинорезистентности, и, как следствие, диабета [2]. Роль IL-6 в развитии диабета и осложнений, ассоциированных с ним, не до конца изучена [3], поэтому целью нашего исследования являлась оценка тяжести патологии, в частности диабетической нефропатии, на фоне полного генетического нокаута IL-6.

Методы и алгоритмы: С целью оценки вклада IL-6 в развитие диабета у мышей дикого типа (WT) и мышей с генетическим нокаутом IL-6 (IL-6 KO) [4] был индуцирован диабет путем внутрибрюшинного введения стрептозоцина (STZ) ежедневно в течение пяти дней. Контрольным группам мышей вводили равный объем PBS. У животных в течение месяца измеряли вес, объем потребляемой воды и концентрацию глюкозы в крови. Также собирали мочу и сыворотку крови для дальнейшего биохимического анализа. На 30-й день эксперимента была проведена оценка инфильтрации иммунных клеток и уровня цитокинов в почках. Кроме того, проведен цитофлуориметрический анализ клеток селезенки и иммунных клеток, выделенных из почек.

Результаты: У мышей обоих генотипов, получавших STZ, развивались характерные симптомы диабета: гипергликемия, полиурия, полидипсия и глюкозурия. На четвертой неделе уровень глюкозы в крови и моче у мышей IL-6 KO значительно превышал показания, наблюдаемые у мышей WT. Также у них была более выражена потеря веса; таким образом, мыши IL-6 KO демонстрировали более тяжелое течение STZ-индуцированного диабета, чем мыши дикого типа. В конце эксперимента оценивали количество иммунных клеток в почках: у IL-6 KO мышей инфильтрация была значимо выше. Кроме того, в почках IL-6 KO наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии хемокина CXCL9, что коррелировало с усиленной инфильтрацией лимфоцитов. Цитофлуориметрический анализ клеток, выделенных из селезенки, показал увеличение доли Т-регуляторных клеток и нейтрофилов у мышей с дефицитом IL-6 при индукции диабета, что также свидетельствовало о более тяжелом системном воспалении, ассоциированном с диабетом.

Выводы: Мыши с нокаутом по IL-6 во всем организме развивают более тяжелые симптомы диабета, а также более выраженную инфильтрацию селезенки и почек иммунными клетками, что может свидетельствовать о защитной роли этого цитокина в модели STZ-индуцированного диабета.

IL-6 knockout mice in STZ-induced diabetes model

Purtova S.K.*, Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A.

Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russia

* skpurtova@mail.ru

Key words: diabetes; interleukin-6; genetic knockout; streptozotocin; systemic inflammation

Motivation and Aim: Interleukin 6 (IL-6) is a key proinflammatory cytokine, which also contributes to metabolic processes and tissue regeneration [1]. At the same time, excessive and prolonged production of IL-6 may contribute to the development of pathology. It is known that chronic exposure to IL-6 of peripheral tissues and hepatocytes leads to the inflammation, which induces insulin resistance and overt diabetes [2]. The role of IL-6 in the development of diabetes and diabetes-associated complications is not fully understood [3]. Therefore, the aim of our study was to assess the severity of diabetes and diabetic nephropathy in IL-6-deficient mice (IL-6 KO).

Methods and Algorithms: To study the role of IL-6 in diabetes wild-type (WT) and IL-6 KO [4] mice were injected intraperitoneally with streptozotocin (STZ) for five days. The control groups of both genotypes were administered an equal volume of PBS. Mice were monitored for weight changes, water intake, and blood glucose levels for a period of one month. Urine and serum samples were also collected for the analysis. An assessment of the immune cell infiltration in the kidneys and a cytometric analysis of splenocytes were carried out on the 30th day of the experiment.

Results: Mice of both genotypes treated with STZ developed the characteristic symptoms of diabetes: hyperglycemia, polyuria, polydipsia and glycosuria. At week four after diabetes induction, blood and urine glucose levels in IL-6 KO mice were significantly higher than those observed in WT mice. Weight loss was more pronounced in IL-6 KO. Thus, IL-6 KO mice exhibited a more severe course of STZ-induced diabetes than WT mice. At the end of the experiment, the number of immune cells infiltrating the kidneys was assessed, the infiltration was significantly higher in IL-6 KO mice. In addition, IL-6 KO kidneys tended to have increased levels of CXCL9, which correlated with lymphocyte infiltration. FACS analysis of splenocytes showed an increase in the proportion of regulatory T cells and neutrophils in IL-6-deficient mice upon induction of diabetes, which also indicated more severe systemic inflammation associated with diabetes.

Conclusion: IL-6 deficient mice develop more severe symptoms of diabetes, as well as more pronounced immune cell infiltration of the kidneys related, which may indicate a protective role for this cytokine in the STZ-induced diabetes model.

Funding: The study was supported by RSF grant No. 19-75-30032.

Список литературы/References

1. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-888
2. Rehman K., Akash M.S.H., Liaqat A. et al. Role of Interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-236
3. Su H., Lei C.T., Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: An Update. *Front Immunol*. 2017;8:405
4. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A. Non-redundant Functions of IL-6 Produced by Macrophages and Dendritic Cells in Allergic Airway Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:2718