

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА У
МЫШЕЙ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ПОСРЕДСТВОМ АЭРОЗОЛЬНОЙ
ДОСТАВКИ LPS**

Намаканова О. А. ^{1,2},

Губернаторова Е. О. ^{1,2},

Чичерина Н. Р. ³,

Зварцев Р. В. ^{1,2},

Друцкая М. С. ^{1,2,3}

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта»
Российской академии наук, Москва, Россия.

² Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для
биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А.
Энгельгардта» Российской академии наук, Москва.

³ АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная
территория «Сириус», Краснодарский край, Россия.

**EXPERIMENTAL MOUSE MODEL OF PULMONARY FIBROSIS
INDUCED BY NEBULIZED LPS ADMINISTRATION**

Namakanova O. A. ^{a, b},

Gubernatorova E. O. ^{a, b},

Chicherina N. R. ^c,

Zvartsev R. V. ^{a, b},

Drutskaya M. S. ^{a, b, c}

^a Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

^b Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

^c Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation.

Резюме

Повреждение легких, вызванное воздействием липополисахарида (LPS), является наиболее часто используемой моделью острого воспаления легочной ткани у мышей, что позволяет имитировать развитие синдрома респираторного расстройства у человека. Эффекты индуцированного экспериментального острого LPS-зависимого воспаления дыхательных путей хорошо изучены и связаны с накоплением нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ), локальной и системной продукцией провоспалительных цитокинов, а также сужением просвета дыхательных путей. В последнее время появляется все больше исследований, показывающих наличие признаков легочного фиброза, таких как усиленная пролиферация фибробластов и избыточное отложение внеклеточного матрикса на поздних стадиях острого воспаления легких, вызванного воздействием LPS. В данной работе описана экспериментальная модель острого повреждения легких, индуцированная с помощью однократного аэрозольного введения LPS в качестве воспроизводимой *in vivo* модели легочного фиброза. Для этого мышам линии C57BL/6 помещали в камеру, и с помощью распылителя Aeroneb Lab Nebulizer подвергали воздействию аэрозоля, содержащего 10 мг LPS.

Было установлено, что через 5 недель после однократного ингаляционного введения LPS мыши демонстрировали повышенную продукцию IL-6 в БАЛ. Несмотря на то, что количество нейтрофилов не изменялось, на 5 неделе после воздействия LPS происходило снижение процентного содержания альвеолярных макрофагов, что может свидетельствовать о продолжающемся локальном воспалении. В то же время доставка LPS с помощью аэрозольной установки, спустя несколько недель, приводило к увеличению продукции и экспрессии ключевых медиаторов фиброза таких, как повышенной продукции IL-10 в БАЛ, увеличенной экспрессии Tgfb1, Colla1, Il13 и Acta2, а также отложению коллагена в легочной ткани по сравнению с мышами с острым воспалением легких.

Таким образом, использование метода однократного введения LPS с помощью небулайзера представляет собой релевантную, воспроизводимую и физиологичную модель на мышах, что в дальнейшем позволит исследовать механизмы развития фиброза легких и поможет в поиске новых терапевтических средств и подходов.

Ключевые слова: цитокины, фиброз легких, LPS, мышинная модель воспаления легких.

Abstract

Lipopolysaccharide (LPS)-induced lung injury is the most commonly used mouse model of acute lung inflammation that simulate the development of respiratory distress syndrome in human. The effects of acute LPS-induced airway inflammation are well studied and associated with the neutrophil accumulation in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), local and systemic production of proinflammatory cytokines and narrowing of the airways. Recent studies demonstrated the presence of pulmonary fibrosis characterized by increased fibroblast proliferation and excess extracellular matrix deposition in late phase of acute lung inflammation caused by LPS exposure. This work describes an experimental model of acute lung injury induced by a single aerosol injection of LPS as a reproducible in vivo model of pulmonary fibrosis. To induce lung injury C57BL/6 mice were placed in a chamber and exposed to an aerosol containing 10 mg of LPS using an Aeroneb Lab Nebulizer delivery system.

We found that 5 weeks after a single nebulized LPS administration, mice have increased production of IL-6 in BALF. Although the frequency of neutrophils was not altered, there was a decrease in the percentage of alveolar macrophages at 5 weeks after LPS exposure, indicating continued lung inflammation. Several weeks after aerosolized LPS challenge IL-10 production in BALF was increased, as well as expression of Tgfb1, Colla1, Il13 and Acta2, and collagen deposition in lung tissue compared to mice with acute lung inflammation.

Thus, the single nebulized LPS administration represents a relevant, reproducible and physiologic model in mice allowing to investigate the mechanisms of pulmonary fibrosis development and help in the search for new therapeutic agents and approaches.

Keywords: cytokines, pulmonary fibrosis, LPS, mouse model of lung inflammation.

1 Введение

Воспаление, экспериментально индуцированное в ответ на LPS, основного иммуногенного компонента стенки грамотрицательных бактерий, используется для изучения молекулярных механизмов протекающих реакций и служит упрощенной моделью острого повреждения легких. У мышей краткосрочные эффекты, наблюдаемые на фоне острого LPS-индуцированного воспаления легких хорошо изучены, в то время как долгосрочные изменения недостаточно исследованы. Так, в одном исследовании было показано, что однократное введение LPS в виде аэрозоля приводит к воспалению дыхательных путей и ремоделированию легочной ткани с отложением коллагена через несколько недель [3]. Известно, что развитие легочного фиброза является последствием перенесенного острого и не разрешившегося в течение длительного времени воспаления легких [9]. Таким образом, поиск релевантной мышиной модели для понимания механизмов, лежащих в основе перехода от острого воспаления к фиброзу легких, остается весьма актуальной задачей.

Модель LPS-индуцированного воспаления легких с помощью аэрозоля лучше имитирует физиологичный процесс заражения воздушно-капельным путем. Однако, несмотря на преимущества этой модели, к которым относятся неинвазивность метода, способность одновременно индуцировать заболевание у большого количества животных, а также равномерное осаждение частиц с LPS по поверхности дыхательных путей, существует и ряд недостатков. Так, одним из ограничений модели является то, что слизистые других органов могут также подвергаться воздействию бактериальных компонентов, что может вызывать нежелательные системные воспалительные реакции [6]. В связи с этим, возникает потребность в разработке улучшенной экспериментальной модели, заключающейся, например, в использовании более низкой дозы LPS для снижения потенциальных побочных эффектов.

В настоящей работе была оптимизирована ранее опубликованная модель воспаления легких, а также продемонстрированы наличие признаков легочного фиброза на более поздних стадиях как следствие острого повреждения легких, индуцированного путем однократного ингаляционного введения LPS.

2 Материалы и методы

Мыши

Мышей линии C57BL/6 в возрасте 6-9 недель содержали на базе Автономного экспериментально-биологического комплекса для временного размещения и исследования генетически модифицированных линий лабораторных мышей категории SPF при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2019-1660). Все манипуляции с животными были выполнены в соответствии

42 протоколом, утвержденным Комиссией по биоэтике ИМБ РАН (Протокол №1
43 от 04.03.2024).

44 **LPS-индуцированное воспаление легких**

45 Острое воспаление легких у мышей индуцировали посредством
46 введения LPS по раннее опубликованному протоколу с небольшими
47 изменениями [3]. Мышей подвергали воздействию LPS с использованием
48 пассивной ингаляционной установки с камерой (Aeroneb Lab Nebulizer, Kent
49 Scientific Corporation). Индукцию острого воспаления дыхательных путей
50 осуществляли посредством однократного ингаляционного введения 5 мл LPS
51 в концентрации 2 мг/мл (LPS из *E. coli* 0111: B4, Sigma-Aldrich) до полного
52 распыления раствора, а также 5 мл физраствора в качестве контроля (рис. 1А).
53 В эксперименте участвовало три группы мышей: контрольная группа (через 24
54 ч после введения физраствора); группа мышей для определения
55 кратковременных эффектов (через 24 ч после введения LPS); а также группа
56 мышей для оценки развития фиброза (через 5 недель после введения LPS).

57 **Цитофлуориметрический анализ**

58 Для блокировки неспецифического связывания клетки окрашивали
59 антителами к Fc γ R, используя анти-CD16/CD32 антитела, в течение 20 мин при
60 4°C с последующим окрашиванием антителами к поверхностным маркерам:
61 анти-CD45 (30-F11), анти-SiglecF (E50-2440), анти-CD11c (N418), анти-CD11b
62 (M1/70), анти-Ly6G (1A8) в течение 20 мин при 4°C. Для исключения мертвых
63 клеток использовали Fixable ViabilityDye. Анализ проводили с помощью
64 проточного цитометра FACSCanto II (BD Biosciences) и программного
65 обеспечения FlowJo v10.

66 **Измерение продукции TNF, IL-6 и IL-10**

67 Цитокины в БАЛ анализировали методом иммуноферментного анализа
68 (ИФА) с использованием коммерческих наборов «Mouse TNFalpha, /-IL-6, /-
69 IL-10 ELISA Ready-SET-Go» (Thermo-Fisher) по протоколу производителя.

70 **Измерение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени**

71 РНК образцов легких подвергали обратной транскрипции для синтеза
72 кДНК с использованием набора для синтеза кДНК RevertAid First Strand
73 (Thermo, США). Измерение экспрессии генов проводили с использованием
74 qPCRMix-HS SYBR («Евроген»). Анализ экспрессии генов проводили с
75 использованием 7500 Real Time PCR System Amplificator (Applied Biosystems)
76 и следующего набора праймеров (Таблица 1). Для определения относительной
77 экспрессии генов применяли сравнительный метод $2^{-\Delta\Delta C_t}$ [8].

78 **Гистологический анализ срезов легких**

79 Образцы легочной ткани фиксировали в 4% формальдегиде, заключали
80 в парафин и с помощью микротомы SLEE Cut 4055 делали срезы толщиной 5
81 мкм с последующим окрашиванием по Массону, используя стандартный
82 протокол производителя (Biovitrum). Анализ срезов проводили на
83 конфокальном микроскопе Zeiss LSM 980.

84 **Статистический анализ**

85 Статистическую обработку результатов проводили в программе
86 GraphPad Prism 9 при помощи теста one-way ANOVA. Различия считали
87 достоверными при * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, ns (non-
88 significant) – нет разницы.

89 **3 Результаты и обсуждение**

90 LPS-индуцированное повреждение легких является одной из широко
91 применяемых и хорошо воспроизводимых моделей острого воспаления,
92 которое используется для изучения молекулярных и клеточных механизмов
93 патогенеза заболевания и поиска оптимальных терапевтических подходов. При
94 этом большая часть исследований посвящена изучению повреждений легких
95 на острой фазе, в то время как работы по оценке долговременных изменений
96 в легочной ткани встречаются крайне редко. В нашей работе используется
97 модель острого воспаления дыхательных путей посредством однократного
98 ингаляционного введения LPS (рис. 1А). Предложенная модель позволяет
99 оценить наличие как кратковременных изменений, наблюдаемых во время
100 острой фазы, так и долгосрочных последствий в ответ на LPS, характерных
101 для фибропролиферативной фазы, во время которой развивается хроническое
102 воспаление и фиброз. Так, ингаляционное введение LPS спустя сутки
103 приводило к значительной инфильтрации нейтрофилов в БАЛ, что характерно
104 для острой фазы воспаления, в то время как на пятой неделе после воздействия
105 LPS содержание нейтрофилов снижалось до уровня, характерного для
106 наивного состояния (рис. 1Б). В то же время, процентное содержание
107 эозинофилов через 24 ч и 5 недель после введения LPS не изменялось (рис.
108 1Б). Известно, что острое воспаление дыхательных путей приводит к
109 достоверной деплеции резидентных SiglecF⁺CD11c⁺ альвеолярных
110 макрофагов [1]. Действительно, у мышей на фоне острого воспаления
111 наблюдалось резкое снижение процентного содержания альвеолярных
112 макрофагов в БАЛ по сравнению с контрольной группой (рис. 1Б). В тоже
113 время, мыши на 5 неделе после введения LPS демонстрировали повышенное
114 процентное содержание альвеолярных макрофагов по сравнению с группой
115 мышей через 24 ч после ингаляционного введения LPS (рис. 1Б). При этом на
116 5 неделе не происходило восстановления пула альвеолярных макрофагов,
117 сравнимого с контрольной группой, что может свидетельствовать о
118 продолжающемся воспалении дыхательных путей при
119 фибропролиферативной фазе (рис. 1Б). Кроме того, через 5 недель после
120 введения LPS наблюдалось локальное увеличение продукции IL-6, но не TNF

121 в БАЛ (рис. 1В). При этом продукция TNF и IL-6 в БАЛ между группами
122 мышей через 24 ч после ингаляционного введения LPS и контрольной группой
123 была статистически значимой (рис. 1В). Таким образом, в качестве
124 долговременных изменений в легких, спустя 5 недель после однократного
125 аэрозольного введения LPS, наблюдался повышенный уровень продукции IL-
126 6 и нарушенное восполнение пула альвеолярных макрофагов в БАЛ, что
127 свидетельствует о хроническом характере воспаления.

128 Известно, что IL-10, будучи каноническим противовоспалительным
129 цитокином, снижает выработку провоспалительных цитокинов, тем самым
130 ингибируя воспаление. При этом, имеются данные о вкладе IL-10 в
131 возникновение и развитие фиброза легких. Так, у пациентов с идиопатическим
132 легочным фиброзом обнаружен высокий уровень продукции IL-10 в БАЛ, а
133 мыши с полным удалением IL-10 не развивали фиброз, индуцированный
134 диоксидом кремния или блеомицином [2, 7]. Нами было показано, что
135 кратковременное ингаляционное введение LPS спустя 5 недель, но не через 24
136 ч приводит к повышенной продукции IL-10 в БАЛ (рис. 2А). Другой важный
137 медиатор воспаления легких, TGF- β (трансформирующий фактор роста β),
138 способствует выработке коллагена в легочной ткани, а также активирует
139 дифференцировку фибробластов [4]. Было установлено, что однократное
140 воздействие LPS в виде аэрозоля значительно увеличивало экспрессию *Tgfb1*
141 и *Colla1* в легких у мышей через 5 недель по сравнению с контрольной
142 группой и мышами с острым воспалением (рис. 2Б). Повышенная экспрессия
143 *Tgfb1* в легких коррелировала с локальной повышенной продукцией IL-6 (рис.
144 1В, 2Б), что подтверждает значимость IL-6-индуцированной экспрессии TGF-
145 β в трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты [10]. Важно
146 отметить, что TGF- β также может дифференцировать фибробласты в
147 миофибробласты путем индукции экспрессии α -SMA (гладкомышечный
148 актин α), кодирующегося геном *Acta2*, в то время как IL-13 напрямую
149 регулирует продукцию коллагена и α -SMA в фибробластах [5]. В соответствии
150 с этими ранее опубликованными результатами, в легких мышей через 5 недель
151 после воздействия LPS наблюдалась повышенная экспрессия как *Il13*, так и
152 *Acta2* в сравнении с другими группами (рис. 2Б). При этом окрашивание
153 образцов ткани легкого по Массону выявило отложение коллагена
154 (интенсивное синее окрашивание) в легочной ткани у мышей через 5 недель
155 после аэрозольного введения LPS (рис. 2В), что коррелировало с повышенной
156 экспрессией *Colla1* в легких мышей спустя 5 недель (рис. 2Б). Важно
157 отметить, что в используемой модели наблюдалось незначительное отложение
158 коллагена, что может свидетельствовать лишь о начальной стадии фиброза.
159 Предположительно, накопление большого количества коллагена требует
160 более 5 недель после воздействия LPS. Суммируя вышеописанные результаты,
161 было показано, что однократное ингаляционное введение LPS приводит
162 спустя 5 недель к появлению типичных признаков фиброза легких, таких как
163 увеличение продукции IL-10 и экспрессии медиаторов фиброза, таких как

164 *Tgfb1, Colla1, Il13, Acta2*, наряду с отложением коллагеновых волокон в
165 легочной ткани.

166 **4 Заключение**

167 В работе показано, что однократное введение LPS в виде аэрозоля,
168 используя ингаляционную установку Aeroneb Lab Nebulizer с камерой,
169 приводит к развитию хронического воспаления, а также появлению типичных
170 признаков фиброза, проявляющиеся в повышенной продукции IL-10 в БАЛ,
171 экспрессии *Tgfb1, Colla1, Il13, Acta2* и накоплении коллагена в легких.
172 Использование небулайзера как ингаляционной формы доставки LPS
173 представляет собой более физиологичную экспериментальную модель по
174 сравнению с интерназальным введением, что позволит в будущем изучить
175 механизмы развития фиброза на поздних стадиях острого повреждения легких
176 и оптимизировать существующие терапевтические подходы.

177 **Благодарности**

178 Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного
179 фонда (грант №19- 75-30032).

180 Публикация размещена при участии Балтийского федерального
181 университета им. И. Канта

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Последовательности праймеров, использованных для ПЦР в реальном времени.

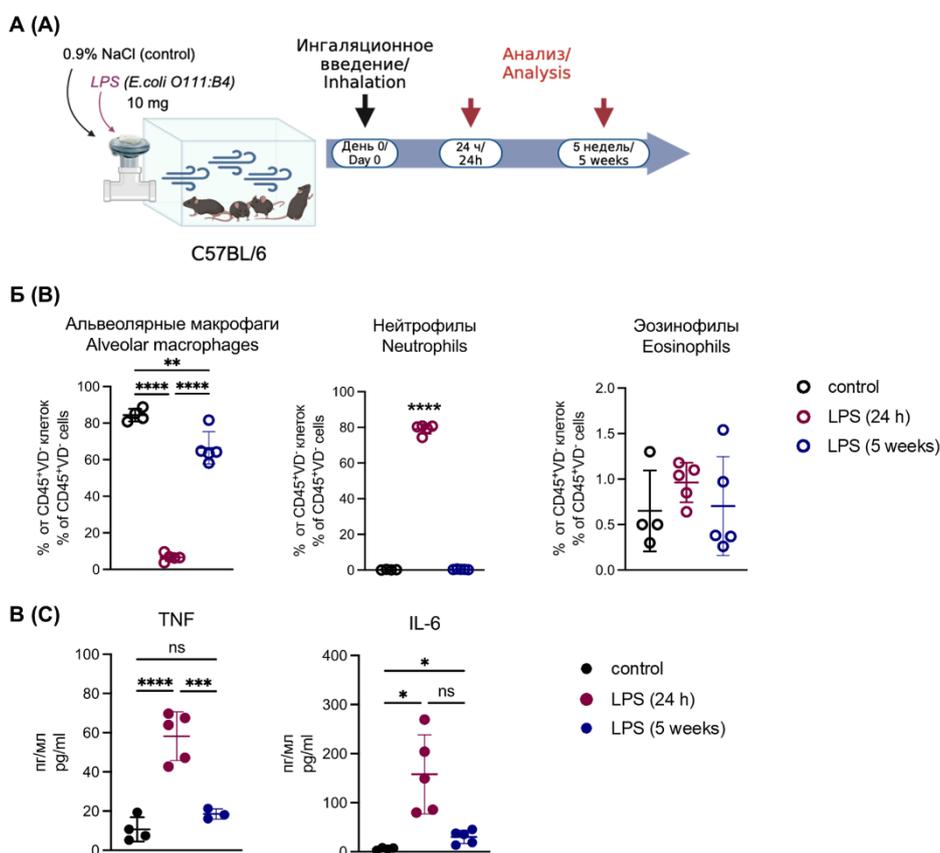
Table 1. Nucleotide sequences of primers used for qRT-PCR analysis.

<i>Ген/ Gene</i>	<i>Последовательность/Sequence</i>	
	<i>Прямая/Forward</i>	<i>Обратная/Reverse</i>
<i>Actb</i>	СТССТGAGCGCAAGТАСТСТ GTG	ТААААСGСAGСТCAGТААСAG TCC
<i>Tgfb1</i>	СААСААТTCСТGGCGTTACC T	GGCTGATCCCGTTGATTTCC
<i>Il13</i>	ССТGGСТСТTGСТTGCСТT	GGTСТTGTGTGATGTTGСТCA
<i>Colla 1</i>	АСGССАТСАAGGTСТACTG	GТАСТCGAACGGGAATCCA
<i>Acta2</i>	GGCACCАСТСТTТСТАТААС GAG	GCACAАТАCCAGTTGTACGTC C

РИСУНКИ

Рисунок 1. Воспалительный профиль в легких через 24 ч и 5 недель после однократного ингаляционного введения LPS.

Figure 1. Lung inflammatory profile in 24 h and 5 weeks after a single inhalation of LPS.



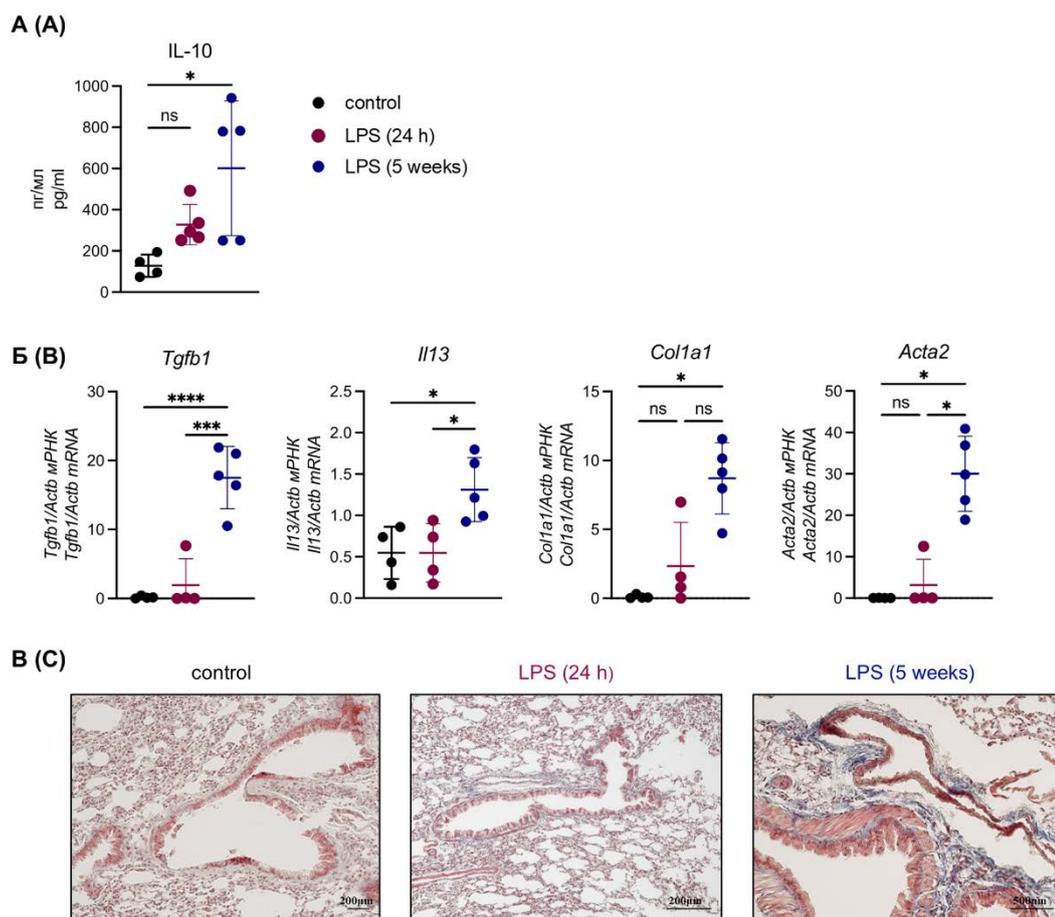
Примечания: А - Схема эксперимента. Мышей линии C57BL/6 подвергали ингаляционному воздействию 5 мл LPS в концентрации 2 мг/мл до полного распыления раствора в течение 30 минут, а также 5 мл физраствора (0,9% NaCl) в качестве контроля. В эксперименте участвовало три группы мышей: контрольная группа (через 24 ч после введения физраствора); группа мышей для оценки кратковременных эффектов (через 24 ч после введения LPS); а также группа мышей для исследования долгосрочных эффектов (через 5 недель после введения LPS). Б - Процентное содержание альвеолярных макрофагов (SiglecF⁺CD11c⁺), эозинофилов (SiglecF⁺CD11c⁻) и нейтрофилов (Lyb6G⁺CD11b⁺) от CD45⁺VD⁻ клеток в БАЛ, вызванное воздействием LPS. В - Уровень продукции TNF и IL-6 (пг/мл) в БАЛ после аэрозольного введения LPS. Статистический анализ проведен с помощью one-way ANOVA теста, *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001; ns – нет разницы.

Notes: A, Scheme of the experiment. C57BL/6 mice were inhaled with 5 mL of LPS at a concentration of 2 mg/mL until the solution was completely nebulized for 30

min. Saline (0, 9% NaCl) was administered as a control. Three study groups were designed as follows: control group (24h after saline administration), a group of mice for evaluation of short-term effects (24 h after LPS administration) and mice for evaluation of long-term effects (5 weeks after LPS injection). B, Frequencies (%) of alveolar macrophages (SiglecF⁺CD11c⁺), neutrophils (Ly6G⁺CD11b⁺) and eosinophils (Siglec-F⁺CD11c⁻) gated on CD45⁺VD⁻ live cells in BALF caused by nebulized LPS. C, Protein levels of TNF and IL-6 (pg/ml) in BALF after LPS administration. p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001, ns – non-significant (one-way ANOVA test was used).

Рисунок 2. Введение LPS в виде аэрозоля через 5 недель приводит к увеличению экспрессии ключевых медиаторов, ассоциированных с фиброзом.

Figure 2. 5 weeks after aerosolized LPS administration leads to increased expression of key mediators associated with fibrosis.



Примечания: (A) Уровень продукции IL-10 (пг/мл) в БАЛ после аэрозольного введения LPS. (Б) Уровень относительной экспрессии генов, ассоциированных с фиброзом (*Tgfb1*, *Il13*, *Col1a1*, *Acta2*) в тканях легких мышей через 24 ч и 5 недель после аэрозольного введения LPS. (В) Репрезентативное фото гистологического окрашивания методом Массона

срезов легких мышей после воздействия LPS, а также физраствора в качестве контроля. Области интенсивного синего окрашивания демонстрируют наличие коллагена в легочной ткани. Увеличение 5x (control), 10x (LPS 24h), 20x (LPS 5 weeks). Статистический анализ проведен с помощью one-way ANOVA теста, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; ns – нет разницы.

Notes: A, Protein levels of IL-10 (pg/ml) in BALF after aerosolized LPS administration. B, Quantitative RT-PCR analysis of fibrosis-associated genes (*Tgfb1*, *Il13*, *Colla1*, *Acta2*), normalized to *Actb* in the lungs caused by nebulized LPS and saline. C, Representative Masson's trichrome stained lung tissue sections of mice exposed to LPS and saline as a control. Areas of intense blue staining demonstrate the presence of collagen in lung tissue. Original magnification 5x (control), 10x (LPS 24h), 20x (LPS 5 weeks). One-way ANOVA test revealed : * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, ns – non-significant.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Намаканова Ольга Александровна – младший научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

адрес: Ул. Вавилова, 32, Москва, Россия, 119334;

телефон: 8(902)520-24-99;

e-mail: olga.namakanova@gmail.com

Namakanova Olga A. – Junior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

address: 32, Vavilov st., Moscow, Russia, 119334;

telephone: 8(902)520-24-99;

e-mail: olga.namakanova@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Губернаторова Е. О. – старший научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

Gubernatorova E. O. – Senior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

Чичерина Н. Р. – студент магистр направления «Иммунобиология и биомедицина» в АНО ВО Научно-технологическом университете «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия;

Chicherina N. R. – Master student, Division of Immunobiology and Biomedicine, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation;

Зварцев Р. В. – младший научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН
Russian Journal of Immunology (Russia)

«Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

Zvartsev R. V. – Junior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

Друцкая М. С. – д.б.н., ведущий научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва; доцент, Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия;

Drutskaya M. S. – PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow; Assistant Professor, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА У МЫШЕЙ,
ИНДУЦИРОВАННАЯ ПОСРЕДСТВОМ АЭРОЗОЛЬНОЙ ДОСТАВКИ LPS

EXPERIMENTAL MOUSE MODEL OF PULMONARY FIBROSIS INDUCED
BY NEBULIZED LPS ADMINISTRATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЛПС-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ФИБРОЗ ЛЕГКИХ

LPS-INDUCED PULMONARY FIBROSIS

Ключевые слова: цитокины, фиброз легких, LPS, мышинная модель воспаления легких.

Keywords: cytokines, pulmonary fibrosis, LPS, mouse model of lung inflammation.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

02.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
[1]	Bain, C. C., and MacDonald, A. S. The impact of the lung environment on macrophage development, activation and function: diversity in the face of adversity. <i>Mucosal Immunol</i> , 2022, Vol. 15, no. 2, pp 223-234.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933021922000447?via%3Dihub DOI: 10.1038/s41385-021-00480-w
[2]	Byrne, A. J., Maher, T. M., and Lloyd, C. M. Pulmonary Macrophages: A New Therapeutic Pathway in Fibrosing Lung Disease? <i>Trends Mol Med</i> , 2016, Vol. 22, no. 4, pp 303-316.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491416000344?via%3Dihub DOI: 10.1016/j.molmed.2016.02.004
[3]	de Souza Xavier Costa, N., Ribeiro Junior, G., Dos Santos Alemany, A. A., Belotti, L., Zati, D. H., Frota Cavalcante, M., Matera Veras, M., Ribeiro, S., Kallas, E. G., Nascimento Saldiva, P. H., Dolhnikoff, M., and Ferraz da Silva, L.	-	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185474 DOI: 10.1371/journal.pone.0185474

	F. Early and late pulmonary effects of nebulized LPS in mice: An acute lung injury model. PLoS One, 2017, Vol. 12, no. 9, pp e0185474.		
[4]	Frangogiannis, N. Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. J Exp Med, 2020, Vol. 217, no. 3, pp e20190103.	-	https://rupress.org/jem/article/217/3/e20190103/133821/Transforming-growth-factor-in-tissue-fibrosisTGF DOI: 10.1084/jem.20190103
[5]	Kolahian, S., Fernandez, I. E., Eickelberg, O., and Hartl, D. Immune Mechanisms in Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, Vol. 55, no. 3, pp 309-322.	-	https://www.atsjournals.org/doi/10.1165/rcmb.2016-0121TR?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1165/rcmb.2016-0121TR
[6]	Mizgerd, J. P., and Skerrett, S. J. Animal models of human pneumonia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, Vol. 294, no. 3, pp L387-398.	-	https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00330.2007?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-

			2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org DOI: 10.1152/ajplung.00330.2007
[7]	Nakagome, K., Dohi, M., Okunishi, K., Tanaka, R., Miyazaki, J., and Yamamoto, K. In vivo IL-10 gene delivery attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis by inhibiting the production and activation of TGF-beta in the lung. Thorax, 2006, Vol. 61, no. 10, pp 886-894.	-	https://thorax.bmj.com/content/61/10/886.long DOI: 10.1136/thx.2005.056317
[8]	Schmittgen, T. D., and Livak, K. J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. Nat Protoc, 2008, Vol. 3, no. 6, pp 1101-1108.	-	https://www.nature.com/articles/nprot.2008.73 DOI: 10.1038/nprot.2008.73
[9]	Tsikis, S. T., Fligor, S. C., Hirsch, T. I., Pan, A., Yu, L. J., Kishikawa, H., Joiner, M. M., Mitchell, P. D., and Puder, M. Lipopolysaccharide-induced murine lung injury results in long-term pulmonary changes	-	https://www.nature.com/articles/s41598-022-14618-8 DOI: 10.1038/s41598-022-14618-8

	and downregulation of angiogenic pathways. Sci Rep, 2022, Vol. 12, no. 1, pp 10245.		
[10]	Zheng, M., Li, H., Sun, L., Brigstock, D. R., and Gao, R. Interleukin-6 participates in human pancreatic stellate cell activation and collagen I production via TGF-beta1/Smad pathway. Cytokine, 2021, Vol. 143, no. pp 155536.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466621001162?via%3Dihub DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155536