

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ В ЗАЖИВЛЕНИИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ РАН КОЖИ У МЫШЕЙ

© 2019 г. М. А. Носенко^{1,2*}, С. Г. Амбарян^{1,2}, С. А. Недоспасов^{1,2},
М. С. Друзкая¹

*E-mail: maxim-nosenko@yandex.ru

¹Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта
Российской академии наук, Москва, Россия;

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 26.03.2019

Изучение механизмов заживления ран кожи является крайне актуальной задачей для биомедицины, обусловленной необходимостью поиска новых подходов терапии хронически незаживающих ран, том числе связанных с развитием аутоиммунных патологий, а также для предотвращения образования фиброза. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что провоспалительные цитокины, в первую очередь TNF, IL-6 и IL-1, играют ключевую роль в регуляции кожной регенерации. В этой работе была исследована роль фактора некроза опухолей (TNF) в регенерации полнослойных ран кожи у мышей с применением методов обратной генетики. Мы обнаружили, что специфическое удаление TNF только в макрофагах с использованием кондиционного нокаута приводит к замедленной динамике заживления полнослойных ран кожи. При этом генетическая инактивация TNF во всех типах клеток (полный нокаут) не приводит к задержке в динамике заживления ран кожи и сравнима с мышами дикого типа. Интересно, что генетическое удаление одного из рецепторов TNF — TNFR1, наоборот ускоряет закрытие ран кожи. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что TNF из разных типов клеток играет разнонаправленную роль в заживлении ран кожи у мышей, что, по-видимому, определяется как его клеточным источником, так и типом рецептора на целевых клетках.

Ключевые слова: регенерация, полнослойная рана кожи, TNF, TNFR1, фиброз, макрофаги

DOI: 10.31857/S102872210006641-0

Адрес: 119991 Москва, ул. Вавилова 32, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук», лаборатория молекулярных механизмов иммунитета, Недоспасов Сергей Артурович.
Тел.: +7 499 135 23 11 (раб.).

E-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

Авторы:

Носенко М. А., младший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН; аспирант кафедры иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Амбарян С. Г., лаборант-исследователь лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН; магистр кафедры иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Недоспасов С. А., акад., проф., д.б.н., заведующий лабораторией молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН; заведующий кафедрой иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Друзкая М. С., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия.

Заживление кожи можно разделить на несколько стадий: образование кровяного сгустка, воспаление, пролиферация и ремоделирование [1]. Провоспалительные цитокины высоко экспрессируются уже на первом этапе, обеспечивая защиту от патогенов, способствуя привлечению иммунных клеток в сайт повреждения и переходу на этап воспаления. В дальнейшем некоторые из этих цитокинов, в том числе TNF, играют важную роль в запуске реэпителизации раны и восстановлении придатков кожи, что подтверждается в экспериментах на мышцах с генетической инактивацией этих факторов [2, 3]. Однако детальные механизмы, в том числе кле-

точные источники цитокинов, участвующие в заживлении кожи, не до конца изучены. Помимо этого значительная часть данных о роли цитокинов в кожной регенерации получена с использованием мышей, которые, однако, имеют принципиальную особенность в способе заживления кожи. У мышей, в отличие от человека, имеется подкожная мышца, которая после повреждения кожи обеспечивает быструю контракцию раны и заживление в течение нескольких дней [4]. Чтобы преодолеть это различие, была разработана мышьяная модель полнослойных ран кожи, в которой раны дополнительно фиксируются силиконовыми кольцами, что позволяет получить более релевантную для человека динамику заживления [5]. Применяя эту экспериментальную модель на мышах с полной или тканеспецифической генетической инактивацией TNF, мы показали, что TNF, производимый макрофагами, важен для заживления кожи. Интересно, что в наших экспериментах полный нокаут TNF не показывает задержки в кожной регенерации, что не согласуется с опубликованными данными на другой модели ран кожи без силиконовых колец [3]. Это, с одной стороны, может отражать вовлеченность TNF в процесс контракции раны у грызунов, а с другой стороны, может свидетельствовать о двойной роли TNF собственно в заживлении полнослойных

ран кожи. В подтверждение этого, генетическое удаление TNFR1 также приводит к ускорению кожной регенерации. Дальнейшие исследования с использованием тканеспецифических нокаутов TNF и его рецепторов необходимы, чтобы установить детальный механизм действия этого цитокина в процессе заживления полнослойных ран кожи.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-04-01094.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Landén N. X., Li D., Ståhle M. (2016) Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 73,3861–3885.
2. Gallucci R. M., Simeonova P. P., Matheson J. M., Kommineni C., Gurjel J. L., Sugawara T., Luster M. I. (2000) Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J.* 14,2525–2531.
3. Shinozaki M., Okada Y., Kitano A., Ikeda K., Saika S., Shinozaki M. (2009) Impaired cutaneous wound healing with excess granulation tissue formation in TNF α -null mice. *Arch Dermatol Res.* 301,531–537.
4. Ansell D. M., Holden K. A., Hardman M. J. (2012) Animal models of wound repair: Are they cutting it? *Exp Dermatol.* 21,581–585.
5. Wang X., Ge J., Tredget E. E., Wu Y. (2013) The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation. *Nat Protoc.* 8,302–309.

TUMOR NECROSIS FACTOR IN REGENERATION OF DEEP SKIN WOUNDS IN MICE

© 2019 M. A. Nosenko^{1,2*}, S. G. Ambaryan², S. A. Nedospasov^{1,2}, M. S. Drutskaya¹

*E-mail: maxim-nosenko@yandex.ru

¹Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Received: 15.03.2019. Accepted: 26.03.2019

Mechanisms of skin wound healing have been extensively studied in order to propose novel approaches for treatment of chronic and poorly healing wounds, including those associated with autoimmune pathologies, as well as for fibrosis prevention. Recent studies indicate the key role of proinflammatory cytokines, such as TNF, IL-6 and IL-1, in regulating skin regeneration. In our work we investigated the impact of tumor necrosis factor (TNF) on healing of deep skin wounds in mice by employing reverse genetics approach. We found, that conditional knock-out of TNF gene specifically in macrophages results in delayed wound healing. However inactivation of TNF in all cell types does not affect wound regeneration dynamics. Moreover, genetic knock-out of TNF receptor I (TNFR1) results in accelerated wound healing. Thus, the results of our study suggest that TNF from different cell types plays a dual role in skin regeneration probably reflecting that both cellular source of TNF as well as receptor type on target cells are important.

Key words: regeneration, deep skin wound, TNF, TNFR1, fibrosis, macrophages

Authors:

Nosenko M. A., junior staff scientist at Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences; PhD student at immunology department biological faculty of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Ambaryan S. G., master student at Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences and at immunology department biological faculty of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Nedospasov S. A., ✉ Academician of RAS, PhD, head of the lab at Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. **E-mail:** sergei.nedospasov@gmail.com;

Drutskaya M. S., PhD, leading staff scientist at Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.