

DOI: 10.7868/S2658655X26010117  
УДК 612

Экспериментальные статьи

## **Влияние интерлейкина-6 на индукцию и развитие долговременной потенциации в переживающих срезах гиппокампа крыс**

**И.В. Кудряшова<sup>1,\*</sup>**

*<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
Москва, Российская федерация  
\*E-mail: iv\_kudryashova@mail.ru*

*Аннотация.* В поле СА1 переживающих срезов гиппокампа крыс исследовали влияние повышенного содержания интерлейкина-6 (IL-6) на индукцию и динамику развития посттетанических модификаций в ответ на высокочастотное раздражение коллатералей Шаффера. С этой целью введение препарата в перфузионный раствор начинали за 10 мин до высокочастотного раздражения коллатералей Шаффера. Чтобы ограничить прямое влияние IL-6 на механизмы поддержания долговременной потенциации (ДП), подачу препарата прекращали через 15 мин после тетанизации. Увеличение вероятности долговременной депрессии при низкой вероятности индукции ДП свидетельствует о влиянии IL-6 на метапластичность синапсов. Обнаружено также, что IL-6 подавляет кратковременную посттетаническую потенцию, что предполагает возможность нарушения механизмов пресинаптической пластичности. При этом дефицит ранней ДП не препятствовал развитию потенциации после отмывания препарата. Полученные данные не дают основания полагать, что в условиях повышенного содержания IL-6 нарушаются механизмы консолидации и поддержания ДП. Предполагается, что при повышенном содержании IL-6 нарушается его участие в регуляции баланса гомеостатической и долговременной пластичности.

*Ключевые слова:* нейросетевая пластичность, гиппокамп, долговременная пластичность, ранняя LTP, поддержание LTP, LTD, цитокиновый сигналинг, интерлейкин-6

*Финансирование.* Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2025–2027 гг. Дополнительное внешнее финансирование отсутствует.

*Соблюдение этических стандартов.* Эксперименты с животными выполнены в соответствии с требованиями международного и национального законодательства в области защиты и использования животных в экспериментальных исследованиях. Протокол эксперимента утвержден Этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, протокол № 1 от 21 апреля 2018 г.

*Конфликт интересов.* Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

*Вклад авторов в публикацию.* ИВК – концепция и дизайн исследования, проведение экспериментов, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

*Благодарность.* Автор благодарит проф. Н.В. Гуляеву за поддержку и рекомендации и сотрудников лаборатории функциональной биохимии нервной системы докт. биол. наук М.В. Онуфриева и докт. биол. наук М.Ю. Степаничева за возможность использования препарата, а также сотрудников других лабораторий Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН за содействие в обеспечении экспериментальными животными.

*Ссылка для цитирования:* Кудряшова И.В. Влияние интерлейкина-6 на индукцию и развитие долговременной потенциации в переживающих срезах гиппокампа крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 1. С. 317–338.  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26010117>

DOI: 10.7868/S2658655X26010117

Experimental articles

## The Effect of Interleukin-6 on the Induction and Development of Long-term Potentiation in the Rat Hippocampal Slices

I.V. Kudryashova<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

*\*E-mail: iv\_kudryashova@mail.ru*

*Abstract.* The effect of interleukin-6 (IL-6) exposure on the induction and development of CA1 long-term plasticity was studied in the rat hippocampal slices. For more specific IL-6 action infusion was began 10 min before high frequency stimulation (HFS) of Schaffer collaterals. To limit its direct impact on the mechanisms of LTP maintenance, treatment was finished 15 min after HFS. Increased probability of LTD with low probability of LTP induction suggests IL-6 impact on synaptic metaplasticity. Furthermore, IL-6 suppressed short-term posttetanic potentiation suggesting a possible disorder of presynaptic plasticity. However, deficit of early LTP did not prevent onset of potentiation after IL-6 washing. So, the results do not correspond to the assumption that increased level of IL-6 is a negative regulator of consolidation and LTP maintenance. It is supposed that IL-6 exposure may provoke disbalance between homeostatic and long-term synaptic plasticity.

*Keywords:* network plasticity, hippocampus, long-term plasticity, early LTP, LTP maintenance, LTD, cytokine signaling, interleukin-6

*Funding.* This work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for 2025–2027. No additional external funding was received.

*Ethics declarations.* Animal experiments were performed in accordance with the requirements of international and national legislation on the protection and use of animals in experimental research. The experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 1 of April 21, 2018).

*Conflict of interests.* The author declares no conflict of interests.

*Authors contribution.* KIV — the study conception and design, experimentation, data analysis and interpretation, as well as manuscript preparation.

*Acknowledgements.* The author thanks Professor N. V. Gulyaeva for her support and advice, as well as Dr. M. V. Onufriev and Dr. M. Yu. Stepanichev of the Laboratory of Functional Biochemistry of the Nervous System for the opportunity to use the preparation, and staff members of other laboratories at the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences for their assistance in providing experimental animals.

*For Citation:* Kudryashova I.V. The Effect of Interleukin-6 on the Induction and Development of Long-term Potentiation in the Rat Hippocampal Slices. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(1):317–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010117>

## ВВЕДЕНИЕ

Нейровоспаление, сопровождающее многие неврологические и психические расстройства, может быть одной из существенных причин нарушения когнитивных функций. Основным источником медиаторов воспаления в ЦНС и, в частности, цитокинов являются резидентные клетки глии. Активация микроглии и увеличение продукции цитокинов наблюдается при депрессии, шизофрении, болезни Альцгеймера и других заболеваниях [1–3]. Микроглия и астроциты могут продуцировать высокие уровни цитокинов при стрессе, посттравматических патологиях, ишемическом инсульте и судорогах [2]. Вместе с тем секретируемые глиальными клетками цитокины, помимо их участия в иммунных и воспалительных процессах, имеют непосредственное отношение к механизмам обучения и памяти [1, 2, 4, 5]. В том числе получены экспериментальные данные, свидетельствующие об активном участии цитокинового сигналинга в развитии долговременной синаптической пластичности [2, 6, 7].

Интерлейкин-6 (IL-6) считается одним из ключевых провоспалительных цитокинов, ответственных за нарушение механизмов синаптической пластичности [5, 7, 8]. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что при повышенном уровне IL-6 у экспериментальных животных наблюдается дефицит долговременной потенциации (ДП) [6, 7, 9–12]. Предполагалось, что дефицит долговременной пластичности может быть одним из факторов наблюдаемого в поведенческих экспериментах ухудшения процессов обучения и памяти [12, 13]. Однако “токсическое” влияние IL-6 не всегда достаточно очевидно. При моделировании нейровоспаления его негативное влияние может проявляться вследствие сочетания с другими патологическими факторами. Аналогично последствиям пренатальных и постнатальных инфекций, дефицит ДП и проблемы с обучением у животных с генетически повышенным уровнем IL-6 могут быть преимущественно связаны

с аномалиями развития [9, 11, 14, 15]. Ингибирующее ДП влияние IL-6 частично подтверждается при подведении непосредственно к нейронам, в том числе, в поле CA1 переживающих срезов гиппокампа [5, 6, 8, 10, 11, 14].

С другой стороны, накапливаются экспериментальные данные о необходимости цитокинового сигналинга, в том числе, IL-6 в адаптационной настройке свойств долговременной синаптической пластичности [2, 5, 7, 8, 11, 14]. Неотделимыми партнерами, участвующими в координации этих функций, являются глиальные клетки. При нормальных физиологических условиях глиальные клетки реагируют на изменение внеклеточной среды. Наиболее изученные в этом отношении астроциты, а возможно, также микроглия и некоторые типы нейронов секретируют цитокины [6, 7, 11, 14, 16, 17], которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами, обнаруженными на нейронах и глиальных клетках многих структур мозга, включая гиппокамп [4–6, 8, 11, 14, 17]. По крайней мере некоторые из них оказывают влияние на долговременную пластичность синапсов. К ним относятся интерлейкин-1, интерлейкин-6, TNF $\alpha$  и некоторые другие, менее изученные с точки зрения их участия в синаптических функциях компоненты цитокинового сигналинга [2, 4, 5, 7, 14, 18, 19]. Оказалось, что все эти цитокины необходимы для полноценного обучения [2, 4, 5, 11, 20]. Об этом свидетельствует нарушение обучения при дефиците цитокинового сигналинга [1, 5, 11, 14, 17, 21, 22]. Увеличение экспрессии цитокинов обнаружено в различных областях гиппокампа на завершающих стадиях обучения в экспериментах *in vivo* [1, 5]. Те же закономерности характерны для ДП [5, 11, 16, 21, 22]. Вероятно, каждый из цитокинов имеет свои специфические функции, которые еще предстоит выяснить.

Предполагаемое участие цитокинов в процессе консолидации было исследовано на примере IL-6 [5, 11]. Гиппокамп относится к структурам с максимально высоким содержанием рецепторов к IL-6 [3, 11, 23]. При исследовании ДП в гиппокампе было обнаружено увеличение экспрессии IL-6 [5, 11, 14], в том числе в поле CA1 [7, 16]. Полагают, что это явно связано с потенциацией синапсов, поскольку оба эффекта отсутствуют в «контрольном» контралатеральном гиппокампе в экспериментах *in vivo*, а также при тестировании в стандартном режиме без тетанизации, или при тетанизации на фоне блокады NMDA-рецепторов [5, 11]. Вполне обосновано ожидать, что посттетаническое увеличение экспрессии IL-6, наблюдаемое также и при обучении, подразумевает его участие в механизмах долговременной синаптической пластичности. Учитывая временные характеристики активации в совокупности с применением ингибирующих рецепторные взаимодействия препаратов, можно предположить, что функции IL-6, скорее всего, связаны с процессом консолидации памяти [5, 11]. Авторы полагают, что IL-6 может выступать в качестве негативного регулятора запоминания [6, 7, 11]. Об этом свидетельствует улучшение поддержания ДП и соответственно обучения и памяти в поведенческих экспериментах при добавлении антител к IL-6 именно в период консолидации [11]. Иногда даже удается обнаружить признаки улучшения обучения и памяти при дефиците IL-6 у мутантных животных [14, 22].

Необходимо отметить, что не все полученные к настоящему времени факты вписываются в эти концептуальные представления. Прежде всего, обращает на себя внимание прямая, а не обратная связь между поддержанием ДП и активацией IL-6. В частности, повышенный уровень IL-6 сохранялся в течение длительного времени в условиях поддержания ДП, но не обнаруживался при депотенциации [11]. Характер влияния IL-6 на онтогенетическое развитие и регенерацию нервной

ткани [24–26] позволяет предположить его активирующее действие на структурные компоненты долговременной пластичности. Одним из существенных последствий повышенной экспрессии IL-6 является рост числа стабильных, обычно ассоциированных с долговременной пластичностью шипиков и увеличение образования возбуждающих синапсов [15]. Не исключено, что именно поэтому при увеличении содержания IL-6 может развиваться гиперактивация нейронов и синапсов [7, 27], вплоть до судорожной активности [8, 28, 29], с одной стороны, а с другой стороны, улучшается поддержание ДП [7]. Применительно к долговременной синаптической пластичности в нормальных физиологических условиях проблема разнонаправленных эффектов IL-6 ранее даже не обсуждалась. Предполагается, что IL-6 может иметь отношение к дестабилизации и обновлению синапсов.

В настоящей работе основной задачей было исследование нарушения долговременной пластичности в гиппокампе при повышенном содержании IL-6. С этой целью определяли особенности развития посттетанических модификаций CA3-CA1 синапсов после высокочастотного раздражения коллатералей Шаффера на фоне перфузии переживающих срезов гиппокампа крыс раствором, содержащим IL-6 в концентрации, обнаруженной при нейровоспалении и дефиците ДП [12, 13]. В контрольных и экспериментальных срезах сравнивали вероятность индукции, величину ранней потенциации и эффективность поддержания ДП и определяли степень дифференцированного влияния IL-6 на разные стадии ДП. Чтобы оценить эффективность консолидации и минимизировать влияние дополнительных зависимых от IL-6 и влияющих на динамику развития ДП факторов, при определении межгрупповых различий учитывали вариабельность ранних посттетанических модификаций.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрофизиологические эксперименты проводили на переживающих срезах гиппокампа самцов крыс Вистар 1–1.5-месячного возраста. Состав перфузионной среды (мМ): NaCl 124; KCl 5; MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 1.3; CaCl<sub>2</sub> 2.5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1; NaHCO<sub>3</sub> 26; D-глюкоза – 10; карбоген – 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>; pH 7.3–7.4, температура 32 °C. С целью стабилизации состояния до начала электрофизиологического исследования поперечные срезы гиппокампа толщиной 500 мкм выдерживали не менее 1.5 ч в экспериментальной камере при рабочей температуре. Для регистрации фокальных потенциалов в пирамидном слое поля CA1 использовали стеклянные микроэлектроды, заполненные 0.33 М раствором хлористого натрия. Раздражающие биполярные электроды устанавливали в радиальном слое на коллатерали Шаффера. Тестирование проводили с частотой 1 раз в 30 с до и в течение 1 ч после тетанизации. Интенсивность тестирующего стимула подбирали таким образом, чтобы амплитуда ответа составляла 30–50% от максимальной. Независимо от разной интенсивности тестирующего раздражения, для индукции ДП во всех экспериментах применялось высокочастотное раздражение коллатералей Шаффера максимальной интенсивности (100 Гц, 1 с, 14 В). В экспериментальной группе срезов индукция ДП производилась на фоне IL-6 (Rat IL-6 STANDARD, RD SYSTEMS, США). Перфузия раствором, содержащим IL-6 (0.2 мкМ), производилась с помощью микроинъектора локально в область отведения для каждого среза индивидуально. Чтобы исключить непосредственное влияние препарата при определении специфических для долговременной пластичности изменений, через 15 мин после тетанизации

подачу содержащего IL-6 раствора прекращали и начинали отмывание препарата. Контрольные срезы подвергались тем же процедурам, но без добавления IL-6.

Для определения индивидуальных особенностей развития ДП измеряли амплитуду популяционного спайка до тетанизации и процент посттетанических изменений относительно исходной величины. По всей выборке в целом сравнивали вероятность индукции ДП, кратковременные посттетанические изменения сразу после тетанизации (посттетаническая потенция (ПТП), или посттетаническая депрессия (ПТД), а также динамику посттетанических модификаций контрольной и экспериментальной группы с определением характера различий в зависимости от времени после тетанизации. Чтобы исключить влияние факторов, связанных с разным уровнем активации при тетанизации, для дальнейшего анализа данные распределялись по двум подгруппам – “потенциация” и “депрессия” – в соответствии с преимущественной направленностью посттетанических модификаций. Данные усредняли по всем экспериментам каждой группы или подгруппы. Результаты выражены в виде  $M \pm SEM$ . Для определения статистической значимости различий использованы *t*-критерий Стьюдента для независимых переменных при сравнении отдельных показателей и ANOVA, Repeated measures для определения взаимодействия межгрупповых различий с фактором “время после тетанизации”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

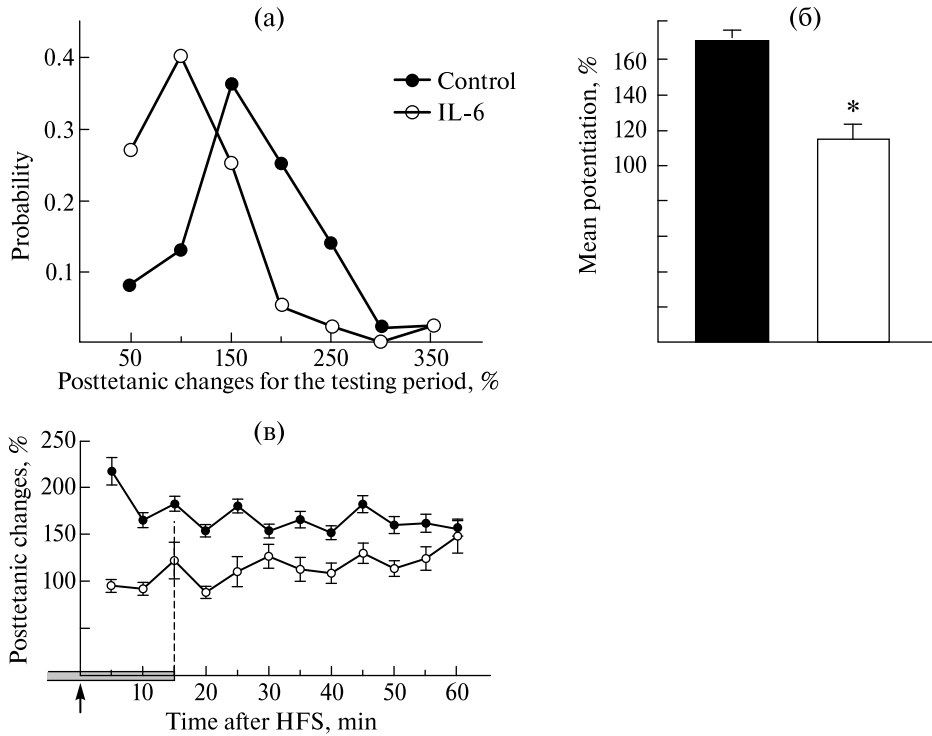
Для определения влияния IL-6 на развитие ДП в переживающих срезах гиппокампа крыс было использовано 16 животных. Для того, чтобы оценить индивидуальное разнообразие свойств ДП в данных условиях регистрации было протестировано 30 контрольных срезов. Исходя из того, что дефицит ДП может иногда наблюдаться даже в отсутствие каких-либо дополнительных воздействий, для более точного выявления и подтверждения значимости нарушений предварительного отбора контрольных срезов не производилось. В том числе учитывали и те, в которых тетанизация не приводила к заметному увеличению ответа. Только в отдельных экспериментах амплитуда ответа в среднем практически не менялась после тетанизации (103–109% относительно исходного уровня, 5% случаев из всех исследованных), и еще в 11% экспериментов обнаружена ПТД (в среднем до 47–89% относительно исходного уровня). Соответственно, подавляющее большинство контрольных срезов демонстрировали значимую потенцию (84% случаев из всех исследованных), хотя величина прироста существенно различалась в разных экспериментах. Значительная вариабельность ДП в диапазоне 128–360% относительно величины ответа до тетанизации определяется, по всей вероятности, условиями регистрации. Все это необходимо учитывать при оценке статистической значимости влияния повреждающих факторов.

Тетанизацию коллатералей Шаффера в группе экспериментальных срезов производили на фоне IL-6. Перфузию раствором, содержащим IL-6, осуществляли для каждого среза индивидуально. В этой серии экспериментов было использовано 18 срезов. Первичная инспекция экспериментальных данных показала, что срезы без очевидных признаков синаптической потенции присутствовали в обеих группах, однако в экспериментальной группе их было явно больше. Этот эффект обусловлен преимущественно увеличением вероятности генерации ПТД (рис. 1а). Депрессия в контрольной и экспериментальной группе принципиально не отличалась по степени снижения амплитуды ответа, и процент модификаций (до 41–89%

относительно исходного уровня) в основном распределялся в том же диапазоне изменений, что и в контрольной группе (рис. 1а). Однако в отличие от контрольной группы в экспериментальных срезах чаще преобладала склонность к посттетанической депрессии (около 63% случаев из всех исследованных). По числу таких событий группы значимо различаются по критерию хи-квадрат ( $p < 0.01$ ). Вместе с тем экспериментальная выборка включает данные, свидетельствующие о возможности развития ДП даже в условиях повышенного содержания ИЛ-6. И, хотя такая потенциация развивается сравнительно редко (45% случаев из всех исследованных), диапазон прироста амплитуды ответа в основном соответствовал контрольной группе (в среднем 111–307% относительно исходного уровня). Таким образом, по сравнению с контролем (84% случаев из всех исследованных) вероятность потенциации в экспериментальной группе значимо снижается ( $p < 0.05$  согласно критерию хи-квадрат). При увеличении пороговой для определения ДП величины до 125% значимость различий в вероятности генерации ДП только увеличивается ( $p < 0.01$  по критерию хи-квадрат). Распределение данных, учитывающих только средний процент модификаций за весь посттетанический период, включает также область, предполагающую относительно устойчивую к влиянию высокочастотного раздражения коллатералей Шаффера (рис. 1а). В рамках исследования изменений, возникающих при нарушении цитокинового сигналинга, важно подчеркнуть, что видимость дефицита синаптической пластичности (в среднем 92–105% относительно исходного уровня) создавалась, аналогично контрольной группе, достаточно редко (13% случаев из всех исследованных). В этом отношении группы различались лишь на уровне тенденции ( $p = 0.08$  по критерию хи-квадрат). Хотя, если расширить диапазон относительной стабильности до  $100 \pm 25\%$ , значимость различий соответствует общепринятым критериям ( $p < 0.05$  по критерию хи-квадрат) и, как показывает инспекция индивидуальных данных, происходит это в основном за счет слабовыраженной ДП экспериментальной группы.

В результате средний процент прироста по оценке за весь исследуемый посттетанический период заметно снижается в экспериментальной группе по сравнению с контролем (рис. 1б). Магнитуа ДП контрольной группы в среднем составила около  $170 \pm 6\%$ , тогда как в экспериментальной группе средний прирост амплитуды ответа едва достигал  $115 \pm 8\%$  относительно исходного уровня ( $t = 5.12$ ,  $p < 0.0001$ ). На первый взгляд складывается впечатление, что повышенное содержание содержащего ИЛ-6 ухудшает ДП. Этот вывод подтверждается также результатами дисперсионного анализа. Как и ожидалось, групповые показатели в основном не противоречили приведенным выше заключениям, и по всей выборке в целом прирост амплитуды ответа в группе экспериментальных срезов был существенно ограничен (ANOVA, Repeated Measures, эффект группы  $F_{1,158} = 26.24$ ,  $p < 0.0001$ ). Вместе с тем дальнейший анализ показал, что контрольная и экспериментальная группы различаются не только количественно, но и качественно. В частности, ИЛ-6 не просто подавлял развитие ДП или стимулировал развитие депрессии. Вероятно, одним из наиболее принципиальных эффектов ИЛ-6 является изменение динамики посттетанических модификаций (рис. 1в, ANOVA, Repeated Measures, взаимодействие факторов “группа”  $\times$  “время после тетанизации”  $F_{11,1738} = 6.52$ ,  $p < 0.0001$ ). Поэтому общее снижение прироста вряд ли является достаточным основанием для окончательного вывода о нарушении механизмов ДП.

Долговременная пластичность синапсов является комплексным процессом, который развивается в течение достаточно длительного времени с последовательным



**Рис. 1.** IL-6 снижает вероятность генерации посттетанической потенциации. (а) – вероятностное распределение величины посттетанических изменений в среднем за весь исследуемый период в контрольной (темные символы,  $n = 30$ ) и в экспериментальной (светлые символы,  $n = 18$ ) группах. Абсцисса – средний процент посттетанических изменений за весь период регистрации. Ордината – вероятность встречаемости. (б) – снижение средней величины ДП по всей группе в целом (ордината, %) при тетанизации на фоне IL-6. Звездочка обозначает достоверное ( $p < 0.0001$ ) отличие от контрольной группы. (в) – динамика посттетанических модификаций (ордината, %) в контрольной и экспериментальной группах. Абсцисса – время после тетанизации, мин. Период подведения IL-6 в экспериментальной группе обозначен серой областью на оси абсцисс. Стрелкой показан момент тетанизации. Штриховой линией отмечен момент прекращения подачи содержащего IL-6 раствора. Здесь и на последующих рисунках для упрощения визуализации данные каждого эксперимента предварительно усреднялись по 10 последовательных предъявлений, при этом для статистической обработки были использованы одиночные данные

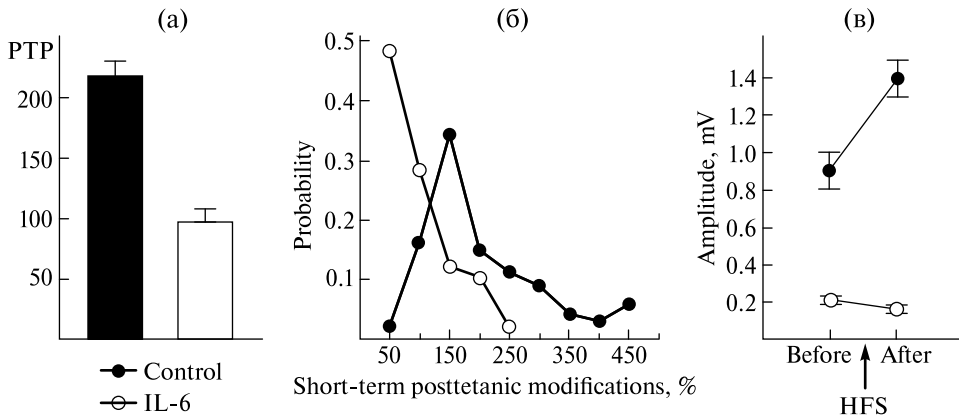
**Fig. 1.** Interleukin-6 reduces probability of LTP induction. (a) – Probability distribution of posttetanic changes averaged for the whole period of testing in the control (dark symbols,  $n = 30$ ) and experimental (light symbols,  $n = 18$ ) groups. Abscissa – mean percentage of the posttetanic changes for the whole period of recording, ordinate – probability of occurrences. (b) – Decrease of mean LTP magnitude (ordinate, %) by IL-6 exposure before HFS. Asterisk indicates significant difference from control group ( $p < 0.0001$ ). (v) – The dynamics of posttetanic modifications (ordinate, %) in the control and experimental groups. Abscissa – time after tetanization, min. Period of IL-6 infusion in the experimental group is indicated by grey area along the abscissa. Arrow indicates delivering of tetanization. Dashed line indicates the end of IL-6 infusion. Here and in all other diagrams, for better visualization the data of each experiment were preliminary averaged across ten tests in row, meanwhile statistical estimations were performed using individual data

переключением обеспечивающих перестройки механизмов. При сравнении ДП в контрольных и экспериментальных срезах в целом было обнаружено значимое влияние фактора времени (ANOVA, Repeated Measures,  $F_{11,1738} = 4.23$ ,  $p < 0.0001$ ). Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что межгрупповые различия явно зависят от посттетанических периодов, по времени соответствующих достаточно хорошо изученным фазам используемой в качестве контроля классической ДП (рис. 1в). Поэтому представляется целесообразным более подробно рассмотреть изменения, характерные для каждой фазы в отдельности, включая кратковременную посттетаническую потенциацию, (раннюю ДП, консолидацию и фазу поддержания).

Было обнаружено, что в контрольных срезах амплитуда ответа увеличивается сразу после тетанизации в среднем до  $217 \pm 14\%$ . В отличие от посттетанической потенциации в контроле, тетанизация на фоне ИЛ-6 не приводила к заметному увеличению ответа, и его величина в среднем по группе оставалась на этом этапе достаточно стабильной ( $95 \pm 6\%$  от исходного уровня, рис. 2а). И хотя изредка в срезах экспериментальной группы все же наблюдалась посттетаническая потенциация, иногда довольно значительная (123–228%), преобладала кратковременная посттетаническая депрессия до 12–88% или же четкие признаки кратковременной постсинаптической пластичности практически отсутствовали. Для сравнения, преимущественная реакция на тетанизацию в контрольных срезах это посттетаническая потенциация, с максимальным приростом более 400%, а регистрируемая в отдельных случаях посттетаническая депрессия едва достигала 80% (рис. 2б). При статистическом сравнении групп кратковременная реакция на тетанизацию значительно различается ( $t = 6.36$ ,  $p < 0.0001$ ). Сильное влияние ИЛ-6 на кратковременные изменения амплитуды ответа подтверждается также и другими тестами (ANOVA, Repeated Measures, Эффект группы  $F_{1,158} = 63.07$ ,  $p < 0.0001$ ; влияние тетанизации  $F_{1,158} = 32.8$ ,  $p < 0.0001$ ; взаимодействие факторов  $F_{1,158} = 48.28$ ,  $p < 0.0001$ ).

Необходимо отметить, что аппликация ИЛ-6 приводила к некоторому снижению амплитуды ответа еще до тетанизации (рис. 2в). На этом основании можно было предположить, что и в естественных условиях более слабая из-за ограничения синаптического притока тетанизация при повышенном содержании ИЛ-6 является одной из причин дефицита потенциации без нарушения ключевых механизмов ДП. В частности, снижение входящего кальция может лежать в основе метапластичности синапсов. На рис. 1с можно видеть, что в отличие от классической ДП в контрольных срезах, при тетанизации на фоне ИЛ-6 наблюдалось некоторое снижение амплитуды ответа в среднем до  $89 \pm 6\%$  по всей группе в целом. Снижение продолжалось в течение посттетанического периода, который по времени соответствует ранней ДП (около 5–20 мин). В результате именно в этот период обнаруживалось самое сильное влияние ИЛ-6 на развитие ДП. Межгрупповые различия сохранялись почти в течение часа, хотя и заметно сокращались в ходе дальнейшего тестирования (от  $p < 0.001$  до  $p < 0.05$  при попарных сравнениях *post hoc*), за исключением незначимых различий через 1 ч после тетанизации.

Указанное выше значимое взаимодействие факторов группы и времени при сравнении контрольных и экспериментальных данных по всей выборке в целом (ANOVA, Repeated Measures,  $F_{11,1738} = 6.52$ ,  $p < 0.0001$ ) свидетельствует о различной динамике развития посттетанических модификаций. Причем это связано не с разной скоростью посттетанических модификаций, а с их противоположной направленностью. В контрольных срезах потенциация достигала своих максимальных



**Рис. 2.** IL-6 подавляет посттетаническую потенциацию в поле CA1 переживающих срезов гиппокампа. (а) – средний процент прироста амплитуды ответа сразу после тетанизации (ордината, %) в контрольной (темные символы,  $n = 30$ ) и в экспериментальной (светлые символы,  $n = 18$ ) группах. Данные представлены в виде  $M \pm S.E.M.$  Звездочка обозначает достоверное ( $p < 0.0001$ ) отличие от контрольной группы. (б) – вероятностное распределение величины кратковременных посттетанических модификаций (посттетаническая потенциация или посттетаническая депрессия). Абсцисса – средний процент посттетанических изменений сразу после тетанизации. Ордината – вероятность встречаемости. (в) – средняя амплитуда ответа до и сразу после тетанизации (ордината, мВ). Стрелка означает предъявление высокочастотного раздражения между тестами

**Fig. 2.** Interleukin-6 suppresses PTP in CA1 area of hippocampal slices. (a) – Mean percentage increase of response amplitude shortly after tetanization in the control (dark symbols,  $n = 30$ ) and experimental (light symbols,  $n = 18$ ) groups. The results are presented as mean  $\pm$  SEM. Asterisk indicates significant difference from control group ( $p < 0.0001$ ). (б) – Probability distribution of short-term posttetanic modifications (PTP or PTD). Abscissa – mean percentage of the changes shortly after tetanization, ordinate – probability of occurrences. (в) – Mean response amplitudes before and shortly after tetanization (ordinate, mV). Arrow indicates delivering of tetanization between tests

значений в течение первых 15–20 мин, после чего постепенно угасалась, частично или полностью в разных экспериментах. В противоположность этому, после периода депрессии, наблюдаемой в первые 20 мин при тетанизации на фоне IL-6, амплитуда ответа постепенно увеличивалась (рис. 1в).

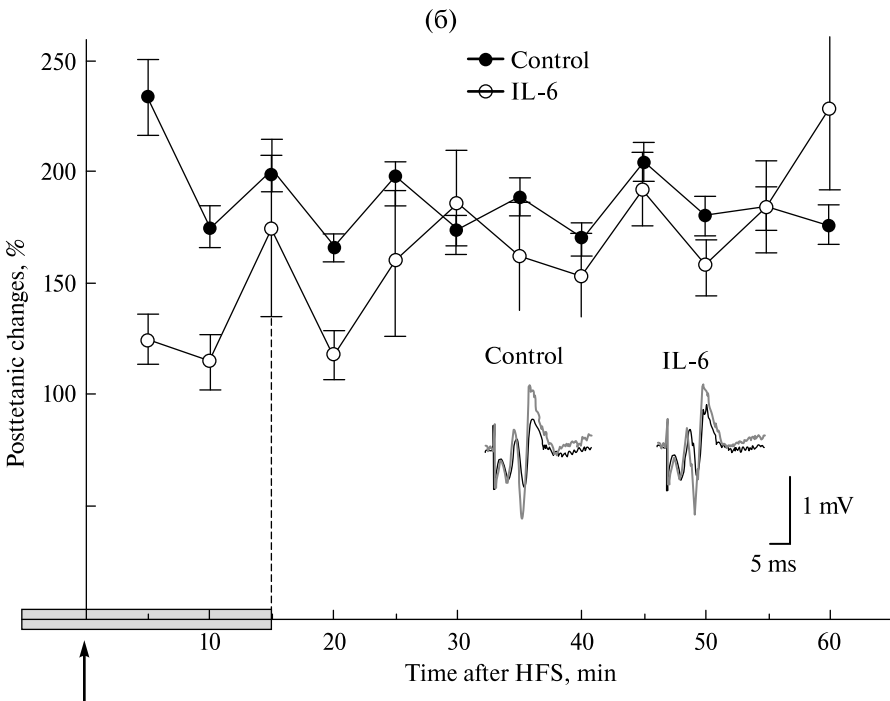
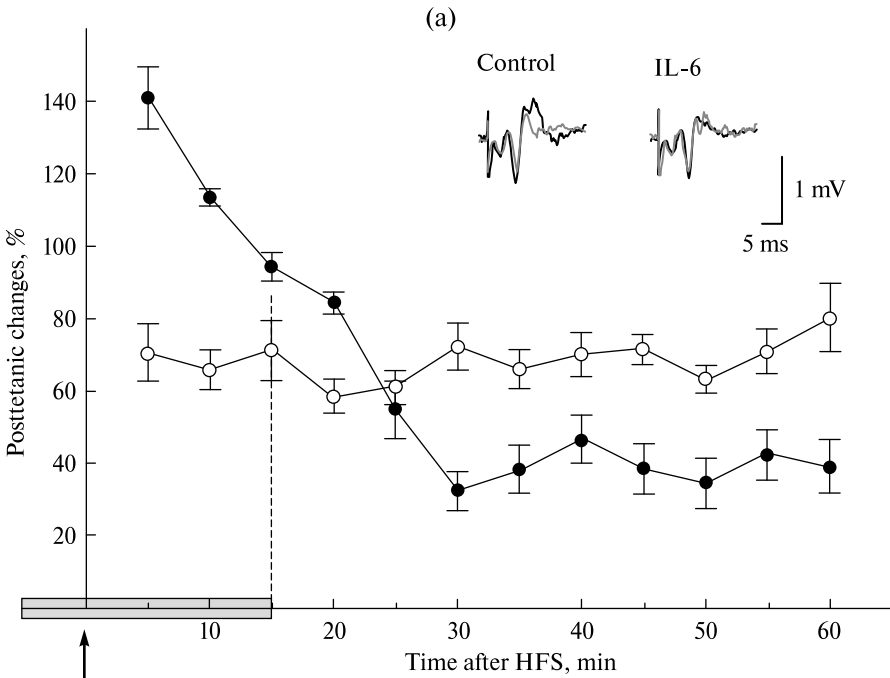
С одной стороны, по характеру ранних модификаций данные экспериментальной группы вполне соответствуют динамике классической долговременной депрессии (ДД). Однако с точки зрения гипотезы об участии IL-6 в метапластичности синапсов трудно объяснить факт восстановления амплитуды ответа в ходе дальнейшего тестирования. Хотя, если учесть неоднородность выборки, включающей как депрессию, так и потенциацию в обеих группах, возможность дифференцированного влияния IL-6 на разные виды пластичности затрудняет интерпретацию результатов при усреднении по всей группе в целом. В связи с этим интересно было оценить влияние IL-6 на конкретный вид посттетанических модификаций, в частности, потенциацию или депрессию. С этой целью для дальнейшего анализа были сформированы подгруппы данных в соответствии со средним процентом посттетанических изменений за весь исследуемый период. Большинство контрольных срезов относилось к ДП подгруппе ( $n = 25$ ) и лишь в 5 случаях развивалась посттетаническая депрессия (ДД подгруппа).

Экспериментальная ДД подгруппа включала 11 срезов, а значимая ДП развивалась в процессе тестирования в 7 случаях. На рис. 3а представлена динамика посттетанических модификаций в подгруппах “депрессия” (<100% относительно исходного уровня). Сравнение этих подгрупп с использованием дисперсионного анализа не выявило значимых различий по глубине депрессии (ANOVA, Repeated Measures, эффект группы  $F_{1,34} = 0.86, p = 0.35$ ). Вместе с тем депрессия в контрольных срезах, за исключением кратковременной посттетанической потенциации, по своей динамике мало отличается от классической ДД (рис. 3а), и вполне может объясняться пониженным уровнем входящего кальция, тогда как значимое взаимодействие факторов группы и времени (ANOVA, Repeated Measures, взаимодействие факторов “ДД подгруппа” и “время после тетанизации”  $F_{11,374} = 16.67, p < 0.0001$ ) ставит под сомнение ведущую роль метапластичности в обеспечении посттетанических эффектов IL-6. Во-первых, ДД при снижении  $Ca^{2+}$  сигнала, как правило, развивается постепенно, и резкое снижение амплитуды ответа после тетанизации на фоне IL-6, скорее всего, происходит по другим причинам. Во-вторых, в отличие от контрольной депрессии амплитуда ответа практически не меняется в ходе дальнейшего тестирования (рис. 3а). Этот вывод подтверждается также при попарном сравнении контрольной и экспериментальной подгруппы в определенный момент времени.

Значимое снижение относительно контрольной подгруппы обнаруживалось уже в течение первых 5 мин после тетанизации ( $141 \pm 8\%$  и  $70 \pm 7\%$  относительно исходного уровня,  $p < 0.001$ ), что может быть связано с сохранной ПТП в контрольной, но не в экспериментальной подгруппе (рис. 3а). В период, по времени соответствующий ранней потенциации, различия между подгруппами постепенно сокращались (от  $p < 0.001$  до  $p = 0.08$  при попарных сравнениях *post hoc*) и к 25-й минуте подгруппы уже не различались по глубине депрессии ( $p = 0.52$ ), а в конце исследуемого периода депрессия была существенно меньше в обработанных IL-6 срезах (от  $p < 0.001$  до  $p < 0.05$  при попарных сравнениях *post hoc*, рис. 3а).

На этом основании можно предположить, что в экспериментальной подгруппе в связанные с метапластичностью синапсов перестройки вмешиваются дополнительные факторы. В частности, непосредственно подавляющее синаптическую активность влияние IL-6 может продолжаться и после тетанизации. Действительно, ни один из используемых подходов не выявил значимых различий в скорости развития депрессии до и в первые 5 мин после тетанизации (по разным тестам от  $p = 0.12$  до  $p = 0.61$ ). В том числе, тетанизация на фоне IL-6 не влияла на процент снижения амплитуды ответа за 10 последовательных предъявлений тестирующего раздражения, и величина депрессии по всей выборке в целом достигала в среднем  $88 \pm 11\%$  на фоне IL-6 без тетанизации и практически столько же ( $89 \pm 17\%$ ) в сочетании с тетанизацией ( $t = 0.06, p = 0.95$ ). Не было обнаружено также значимого влияния на скорость депрессии при сравнении динамики на фоне IL-6 в течение 10 последовательных предъявлений тестирующего раздражения до и сразу после тетанизации (взаимодействие факторов  $F_{1,118} = 0.89, p = 0.53$ ). Это означает, что в развитии посттетанической депрессии преобладает непосредственное влияние IL-6 на синаптическую передачу в гиппокампе.

Через 15 мин после тетанизации введение IL-6 в перфузионный раствор прекращали и начинали отмывание препарата, и отсутствие этого дополнительного сигнала может иметь отношение к наблюдаемому по всей группе в целом восстановлению амплитуды ответа (рис. 1с). На этом фоне трудно определить, какое влияние оказывает IL-6 на NMDA-зависимую пластичность. Судя по ранним посттетаническим



модификациям, можно думать, что его аппликация до тетанизации блокирует индукцию долговременной пластичности и все эффекты связаны исключительно с прямым подавлением синаптической активности. Необходимо, однако, отметить, что полученные экспериментальные данные не полностью соответствуют такому заключению. Во-первых, даже по всей группе в целом амплитуда ответа восстанавливалась, но не до исходного уровня, а до уровня остаточной потенциации в контрольных срезах (рис. 1в), что особенно заметно при сравнении подгрупп, в которых преобладала потенциация (рис. 3б). Во-вторых, отмывание препарата оказалось недостаточно эффективным в подгруппе “депрессия” (рис. 3а).

В целом потенциация в экспериментальной подгруппе немного отличалась от контрольной ДП (на уровне тенденции, ANOVA, Repeated Measures,  $F_{1,109} = 3.46$ ,  $p = 0.06$ ), вероятно, из-за периода первоначальной депрессии (от  $p < 0.001$  до  $p = 0.36$  при попарных сравнениях *post hoc*). Но уже к 30-й минуте амплитуда ответа увеличивалась в среднем до  $186 \pm 23\%$  относительно исходной величины, что соответствует уровню контрольной потенциации ( $174 \pm 6\%$ ) в тот же период времени ( $p = 0.49$ ). При тетанизации 100 Гц, 1 с в поле CA1 обычно наблюдается частичная или полная депотенциация, что зависит от разной эффективности консолидации и активации механизмов поддержания. В противоположность этому, потенциация в экспериментальной подгруппе после отключения ИЛ-6 только начинает нарастать, о чем свидетельствует значимое взаимодействие факторов “ДП-подгруппа” и “время после тетанизации” (ANOVA, Repeated Measures,  $F_{11,1199} = 5.21$ ,  $p < 0.0001$ ). Возможно, поэтому через час после тетанизации остаточная потенциация в экспериментальной подгруппе даже больше чем в контроле ( $227 \pm 34\%$  и  $176 \pm 9\%$  соответственно,  $p < 0.05$ ), хотя не исключено, что это может быть связано с эффектом множественных сравнений, тем более, что максимумы частотного распределения величины остаточной потенциации в обеих группах в основном совпадают.

Таким образом, отсутствие ранней ДП не препятствует развитию потенциации в фазе поддержания, если тетанизация производилась на фоне ИЛ-6. В качестве гипотезы для дальнейших исследований предполагается, что ИЛ-6 может замещать активирующее влияние ранних модификаций и, в частности, выступать в качестве сигнала, стимулирующего структурные перестройки при консолидации

**Рис. 3.** Сравнение динамики посттетанических модификаций в подгруппах с преобладанием депрессии (а) или потенциации (б). Абсцисса – время после тетанизации, мин; ордината – процент посттетанических модификаций в контрольной (темные символы,  $n = 5$  (а),  $n = 25$  (б)) и экспериментальной (светлые символы,  $n = 11$  (а),  $n = 7$  (б)) группах. Период подведения ИЛ-6 в экспериментальной группе обозначен серой областью на оси абсцисс. Стрелкой показан момент тетанизации. Штриховой линией отмечен момент прекращения подачи содержащего ИЛ-6 раствора. Примеры ответов до (черный) и через час после (серый) тетанизации относятся к контрольной и экспериментальной ДД- (а) или ДП- (б) подгруппам

**Fig. 3.** Comparison between the profiles of posttetanic plasticity in subgroups separated according to predominantly posttetanic depression ((а) “LTD subgroups”) or potentiation ((б) “LTP subgroups”). Abscissa – time after tetanization, min; ordinate – percentage of the posttetanic changes in the control (dark symbols,  $n = 5$  (а),  $n = 25$  (б)) and experimental (light symbols,  $n = 11$  (а),  $n = 7$  (б)) groups. Period of IL-6 infusion in the experimental group is indicated by grey area along the abscissa. Arrow indicates delivering of tetanization. Dotted line indicates the end of IL-6 infusion. Representative examples of responses before (black) and 1 h after (grey) tetanization belong to the control and experimental “LTD” (а) or “LTP” (б) subgroups

NMDA-зависимой долговременной пластичности. Интересно, что признаки стабилизации обнаруживаются также и в подгруппе ДД. Вероятно, поэтому даже после отмывания препарата компонент депрессии, которая развивается из-за низкого уровня активации при тетанизации, по своей динамике значимо отличается от нормы (рис. 3а). Поэтому маловероятно, что влияние IL-6 на долговременную пластичность можно объяснить исключительно метапластичностью синапсов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты работы свидетельствуют о дефиците ДП при тетанизации на фоне IL-6, что в целом соответствует литературным данным. В том числе снижалась вероятность индукции ДП [10], угнеталась ПТП [6, 8, 10] и потенциация в период, соответствующий ранней фазе ДП [6, 7, 9–11], что, несомненно, вносит вклад в снижение уровня потенциации в фазе поддержания. Вместе с тем более детальный анализ разных фаз посттетанических модификаций выявил не только негативные, но и положительные эффекты IL-6.

Интересно, что противоречивость эффектов IL-6 отмечают и в исследованиях механизмов нейровоспаления [3, 7, 14, 19, 25, 30]. Участие цитокинового сигналинга в механизмах ДП и нейропатологических изменений имеет много общего [1, 2]. Это и повышенный приток  $\text{Ca}^{2+}$  при активации NMDA-рецепторов [15, 31], и увеличение экспрессии цитокинов при потенциации синапсов, и общие сигнальные пути регуляции [1, 2, 14], и трофические функции цитокинового сигналинга в поддержании активного состояния синапсов [2, 8, 14]. На основании этих данных трудно объяснить, как соотносится активирующее влияние IL-6 с наблюдаемым в подавляющем большинстве экспериментов дефицитом ДП [6, 10], тем более, что этот эффект также связан с активацией рецепторов IL6 [6, 10]. Негативные эффекты IL-6 иногда связывают с эксайтотоксичностью [14, 15, 32], причем не столько эксайтотоксическое повреждение, сколько активация защитных механизмов, может быть причиной снижения амплитуды синаптических реакций [1, 2, 6, 8, 14, 25, 33–36]. Судя по всему, тот или иной эффект определяется интенсивностью основного и цитокинового сигналов (в частности, концентрацией IL-6 при аппликации *in vitro*), специфическими условиями нейросетевой пластичности, а главное, молекулярным фоном в момент высвобождения цитокина [1, 2, 3, 8, 14].

В рамках этих представлений ингибирующее ДП влияние IL-6 далее рассматривается с точки зрения участия цитокинов в разных формах синаптической пластичности [2, 4]. Тот факт, что IL-6 блокирует ДП, еще не означает нарушения механизмов долговременной пластичности. Характер долговременной пластичности зависит, в том числе, и от порога генерации ДП/ДД (метапластичность синапсов) [2, 37], и IL-6 может быть одним из сигналов, модулирующих ассоциированные с метапластичностью модификации. К предполагаемым механизмам нарушения ранних модификаций относятся быстрые эффекты IL-6, включающие пресинаптические и постсинаптические модификации [6, 7], от которых зависит изменение свойств долговременной синаптической пластичности. Известно, что метапластичность синапсов зависит от регуляции активности MAPK/ERK протеинкиназ [14, 32]. Показано, что инкубация срезов с IL-6 в течение 20 мин подавляла MAPK/ERK сигналинг, при том, что JAK2 фосфорилирование STAT-3 даже увеличивалось [6] и в том же интервале времени наблюдалась посттетаническая депрессия после высокочастотного раздражения коллатералей Шаффера, применяемого обычно для индукции

ДП [6, 10]. Полагают, что преимущественная активация сигнального пути JAK–STAT может, по всей вероятности, способствовать развитию ДД [2, 38]. К тому же активация STAT-3 и подавление ERK при аппликации IL-6 лежит в основе снижения секреции глутамата [14, 34], что считается одной из наиболее распространенных причин увеличения порога индукции ДП. В нашей работе участие пресинаптических модификаций можно предполагать на основании дефицита ПТП в инкубированных с IL-6 срезах. Снижение секреции глутамата [5, 14, 34, 36] и входящего кальция при активации NMDA-рецепторов [14] может быть одним из механизмов метапластичности синапсов. В рамках этих представлений полученные результаты могут объясняться увеличением вероятности индукции ДД при тех же параметрах тетанизации.

Важным фактором метапластичности является предшествующая активность и функциональное состояние синапсов до начала перестроек. При хронически повышенном содержании IL-6 увеличение амплитуды синаптических потенциалов в поле CA1 и молекулярного обеспечения локального синтеза белков [7, 27] было обнаружено еще до тетанизации, скорее всего, из-за особенностей развития нервной системы [7], что может ограничивать дополнительную потенциацию вне зависимости от негативного влияния этого цитокина на индукцию ДП. Результаты исследования гиппокампа экспериментальных мышей с повышенной экспрессией IL-6 свидетельствуют в пользу гипотезы о более интенсивном образовании возбуждающих связей на фоне общего снижения тормозных контактов [15]. Не исключено также, что в этих синапсах поддерживается более высокий уровень пресинаптических запасов медиатора [7, 39]. В результате снижаются потенциальные возможности потенциации, в первую очередь пресинаптической, хотя перестройки постсинаптических механизмов долговременной пластичности в условиях повышенной активации mTOR тоже, по-видимому, могут иметь значение. Вероятно, поэтому нарушения ДП обнаруживаются не только при снижении, но и при увеличении mTOR [7, 40].

Непосредственный вклад IL-6 в изменения свойств долговременной синаптической пластичности более очевиден при его аппликации в экспериментах *in vitro*. Данные литературы свидетельствуют о том, что в отличие от хронического повышения IL-6, его добавление в перфузионный раствор чаще всего не оказывало заметного влияния при стандартных условиях стимуляции, которые используются для тестирования амплитуды базовых синаптических реакций до индукции ДП [10], за исключением небольшого снижения в отдельных работах [6] (а также представленных здесь данных). Однако значимые отклонения от нормы выявлялись только после предъявления провоцирующих долговременную пластичность сигналов. Тем не менее включение в анализ исходной активности в качестве сопутствующего фактора может предоставить дополнительные возможности.

IL-6 считается одним из ключевых цитокинов с точки зрения участия в нейросетевой пластичности в нормальных физиологических условиях [8, 14, 30]. Существенно, что обычно низкий уровень IL-6 в центральных структурах мозга взрослых животных [14] увеличивается не только в патологических условиях, но и в норме при адаптации к поступающим извне сигналам [11, 17, 20], что предполагает его участие в осуществлении этих функций [1, 8, 14]. Сигналом к увеличению продукции IL-6 в ЦНС является повышенная активность нейронов, по всей видимости, при условии, если влияние активации способно распространяться до расположенных по соседству клеток [5, 11]. В нормальных физиологических условиях этому соответствует деполяризация мембраны и приток кальция при увеличении секреции

глутамата и, прежде всего, реакции, ассоциированные с NMDA-зависимой и кальций-кальмодулин-зависимой пластичностью [8, 11, 41].

В естественных условиях увеличение экспрессии IL-6 при обучении и долговременной пластичности синапсов, в частности при ДП, может быть связано с его участием в гомеостатической пластичности. В наших и других экспериментах достаточно кратковременную инкубацию срезов гиппокампа с IL-6 можно, по-видимому, рассматривать в качестве модели увеличения его экспрессии при естественной активации астроцитов гиппокампа [42]. Первоначально концентрацию выбирали в соответствии с обнаруженной в условиях нейровоспаления [42]. При этом учитывалось, что подведение производилось с помощью микроинъектора локально в область отведения. С другой стороны, локальные концентрации в области естественного высвобождения цитокина должны быть как минимум на порядок больше измеряемых в гиппокампе в целом. В частности, увеличение экспрессии IL-6 обнаружено в процессе развития ДП в зубчатой фасции при тетанизации перфорантного пути [5, 11] и поле CA1 в ответ на высокочастотное раздражение коллатералей Шаффера [7, 16]. По времени это соответствовало наиболее выраженной синаптической потенциации к концу периода ранней фазы, что и приводит к депотенциации, которая блокируется при исключении участия рецепторов к IL-6 [11]. Вероятно, эта функция IL-6 может иметь отношение к его участию в механизмах гомеостатической синаптической пластичности при повышенной активации постсинаптического нейрона, тем более, что нормальный уровень экспрессии IL-6 восстанавливается при депотенциации [11]. Предполагается, что в условиях избыточной активации нейронов участие IL-6 в оптимизирующих синаптическую активность механизмах гомеостатической пластичности [2, 14, 19, 43] может быть еще одним фактором негативного влияния на ДП.

Полагают, что быстрые механизмы, лежащие в основе метапластичности синапсов, могут, в той или иной степени, использоваться для ограничения возбуждения и при естественной секреции IL-6 в фазе консолидации ДП [7, 11]. И при экзогенной аппликации и при естественной активации ингибирующее ДП влияние опосредовано взаимодействием IL-6 с расположенными на мембране рецепторами [6, 10]. На основании экспериментов с аппликацией IL-6 можно ожидать, что “гомеостатическое” снижение эффективности поддержания ДП определяется инактивацией сигнального пути MAPK/ERK [6, 7]. К тому же увеличение экспрессии пресинаптических аденозиновых A1-рецепторов на фоне IL-6 [36] рассматривают как механизм защиты от эксайтотоксичности [14]. Видимо, активация этих механизмов при повышенном содержании IL-6 не соответствует нормальным условиям адаптации, что и приводит к нарушению регуляции функций пластичности.

Учитывая многофункциональность IL-6 в условиях нормы, можно предположить, что изменение условий фосфорилирования связано с переключением на другие виды синаптической пластичности. С точки зрения участия IL-6 в механизмах гомеостатической пластичности, ограничивающей избыточное возбуждение нейронов, обращает на себя внимание неоднозначность данных о защитных функциях IL-6 в условиях эксайтотоксичности [14]. Более того, его участие считается необходимым для консолидации и эффективного поддержания ДП [1, 5, 8, 11]. Взаимодействие IL-6 с молекулярным комплексом JAK–STAT может приводить к увеличению локального синтеза белка в дендритах, что, как известно, может быть достаточным для обеспечения поддержания ДП [44]. Этот механизм занимает важное место в долговременной пластичности синапсов гиппокампа [1, 7, 45–51], в частности, в поле CA1 [6, 7, 52].

Повышенный уровень этих компонентов внутриклеточного сигналинга, обнаруженный при хроническом увеличении ИЛ-6, имеет непосредственное отношение к улучшению поддержания ДП в гиппокампе экспериментальных животных [7] и, как минимум, не препятствует поддержанию ДП в инкубированных с ИЛ-6 срезах гиппокампа. В этом отношении результаты представленной работы в основном соответствуют опубликованным ранее данным других авторов [15], может быть, за исключением экстремально высоких концентраций [10]. Что касается более существенных перестроек, механизмы долговременной памяти и, в частности, поздняя фаза ДП зависят от транскрипции генов, причем к наиболее важным для консолидации относят, в том числе, и увеличение экспрессии ИЛ-6 [5, 11]. При взаимодействии ИЛ-6 с рецепторами активация нерецепторных тирозинкиназ семейства JAK, фосфорилирующих белки STAT (Signal transducer and activator of transcription) приводит к их транслокации в клеточное ядро, где они выступают в качестве фактора транскрипции [6, 7, 53–56]. Активация этого внутриклеточного каскада тесно связана с ростом и развитием клеток, включая ветвление отростков [6, 8, 26], что, по всей вероятности, определяет нейротрофические свойства ИЛ-6 в условиях регенерации нервной ткани [3, 8, 19, 26]. Не исключено, что этот механизм может иметь отношение к обеспечению структурных основ долговременной синаптической пластичности [1, 2, 38].

Применяемые в нашей работе параметры тетанизации (100 Гц, 1 с) считаются достаточно слабыми и не гарантируют стопроцентного поддержания ДП, что позволяет количественно оценить действие подкрепляющих и ингибирующих консолидацию факторов. По динамике модификаций обнаруженная нами, а также другими авторами [6] посттетаническая депрессия действительно напоминает классическую ДД. Однако с этих позиций трудно объяснить восстановление амплитуды ответа после отмывания препарата даже не до исходной величины, а до уровня типичной для данного посттетанического периода потенциации. Очевидно, что полученные результаты вступают в противоречие с гипотезой об ингибирующем влиянии ИЛ-6 на поддержание ДП. На фоне дефицита ранних модификаций можно было ожидать соответствующее снижение эффективности поддержания по сравнению с контролем, что не подтверждается экспериментальными данными. Более того, судя по динамике модификаций в период, соответствующий поздней фазе ДП (частичная депотенциация в контроле и ускорение развития потенциации в экспериментальной группе), процесс консолидации даже улучшается. Вместе с улучшением поддержания ДП в гиппокампе экспериментальных животных с исходно высоким содержанием ИЛ-6 [7], это позволяет предположить, что ИЛ-6 может быть одним из сигналов, стимулирующих структурно-функциональное обновление синапсов при формировании памяти.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе обнаружено комплексное влияние повышенного содержания ИЛ-6 на свойства долговременной пластичности в поле СА1 переживающих срезов гиппокампа крыс. Показано, что ИЛ-6 влияет на метапластичность синапсов, меняя порог индукции ДД/ДП, что соответствует литературным данным о протекторных функциях этого цитокина в условиях эксайтотоксичности. Вместе с тем дефицит ранней потенциации не препятствует нормальному развитию ДП в фазе поддержания, и все наблюдаемые при повышенном содержании ИЛ-6 изменения синаптической активности, скорее всего, не связаны с нарушениями механизмов

долговременной пластичности. На основании литературных данных можно предположить, что эффект поддержания ДП в экспериментальной группе может быть связан с участием цитокинового сигналинга в индукции долговременных перестроек. Согласно этим представлениям, IL-6 может способствовать активации механизмов консолидации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Khailov N.A. et al. The role of cytokines in memory consolidation. *Biol. Bull. Rev.* 2016;**6**:126–140. <https://doi.org/10.1134/S2079086416020055>
2. Levin S.G., Godukhin O.V. Modulating effect of cytokines on mechanisms of synaptic plasticity in the brain. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;**82**:264–274. <https://doi.org/10.1134/S000629791703004X>
3. Rukavishnikov G.V., Zhilyaeva T.V., Dubinin E.E. et al. The role of interleukin-6 in the pathological mechanisms of schizophrenia. *Neurochem. J.* 2023;**17**:19–24. <https://doi.org/10.1134/S1819712423010166>
4. McAfoose J., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009;**33**:355–366. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.005>
5. del Rey A., Balschun D., Wetzell W. et al. A cytokine network involving brain-borne IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNF $\alpha$  operates during long-term potentiation and learning. *Brain Behav. Immun.* 2013;**33**:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.05.011>
6. Tancredi V., D'Antuono M., Café C. et al. The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK. *J. Neurochem.* 2000;**75**:634–643. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750634.x>
7. Engberink A.O., Hernandez R., de Graan P. et al. Rapamycin-sensitive late-LTP is enhanced in the hippocampus of IL-6 transgenic mice. *Neuroscience*. 2017;**367**:200–210. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.10.040>
8. Erta M., Quintana A., Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int. J. Biol. Sci.* 2012;**8**:1254–1266. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4679>
9. Bellinger F.P., Madamba S.G., Campbell I.L., Siggins G.R. Reduced long-term potentiation in the dentate gyrus of transgenic mice with cerebral overexpression of interleukin-6. *Neurosci. Lett.* 1995;**198**:95–98. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11976-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11976-4)
10. Li A.J., Katafuchi T., Oda S. et al. Interleukin-6 inhibits long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Brain Res.* 1997;**748**:30–38. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01283-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01283-8)
11. Balschun D., Wetzell W., del Rey A. et al. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J.* 2004;**18**(14):1788–1790. <https://doi.org/10.1096/fj.04-1625fje>
12. Onufriev M.V., Freiman S.V., Peregud D.I. et al. Neonatal proinflammatory stress induces accumulation of corticosterone and interleukin-6 in the hippocampus of juvenile rats: Potential mechanism of synaptic plasticity impairments. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;**82**(3):275–281. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030051>

13. Tishkina A., Stepanichev M., Kudryashova I. et al. Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response. *Behav. Brain Res.* 2016;**304**:1–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.02.001>
14. Spooren A., Kolmus K., Laureys G. et al. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res. Rev.* 2011;**67**(1–2):157–183. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.01.002>
15. Wei H., Chadman K.K., McCloskey D.P. et al. Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;**1822**:831–842. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.01.011>
16. Jankowsky J.L., Derrick B.E., Patterson P.H. Cytokine responses to LTP induction in the rat hippocampus: a comparison of in vitro and in vivo techniques. *Learn. Mem.* 2000;**7**:400–412. <https://doi.org/10.1101/lm.32600>
17. Baier P.Ch., May U., Scheller J. et al. Impaired hippocampus-dependent and -independent learning in IL-6 deficient mice. *Behav. Brain Res.* 2009;**200**(1):192–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.013>
18. Gruol D.L. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology.* 2015;**96**:42–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.10.023>
19. Rothaug M., Becker-Pauly C., Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;**1863**:1218–1227. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.018>
20. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J. Neurochem.* 2000;**74**(2):457–471. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740457.x>
21. Avital A., Goshen I., Kamsler A. et al. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus.* 2003;**13**(6):826–834. <https://doi.org/10.1002/hipo.10135>
22. Braida D., Sacerdote P., Panerai A.E. et al. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behav. Brain Res.* 2004;**153**(2):423–429. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.12.018>
23. Zhou X., Tian B., Han H.B. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. *Cytokine.* 2021;**141**:155441. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155441>
24. Hirota H., Kiyama H., Kishimoto T. et al. Accelerated nerve regeneration in mice by upregulated expression of interleukin (IL) 6 and IL-6 receptor after trauma. *J. Exp. Med.* 1996;**183**(6):2627–2634. <https://doi.org/10.1084/jem.183.6.2627>
25. Gadiant R.A., Otten U.H. Interleukin-6 (IL-6) – a molecule with both beneficial and destructive potential. *Prog. Neurobiol.* 1997;**52**:379–390. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00021-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00021-x)
26. Hakkoum D., Stoppini L., Muller D. Interleukin-6 promotes sprouting and functional recovery in lesioned organotypic hippocampal slice cultures. *J. Neurochem.* 2007;**100**:747–757. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04257.x>
27. Nelson T.E., Engberink A.O., Hernandez R. et al. Altered synaptic transmission in the hippocampus of transgenic mice with enhanced central nervous systems expression of interleukin-6. *Brain Behav. Immun.* 2012;**26**:959–971. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.005>

28. Samland H., Huitron-Resendiz S., Masliah E. et al. Profound increase in sensitivity to glutamatergic- but not cholinergic agonist-induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL-6. *J. Neurosci. Res.* 2003;**73**:176–187. <https://doi.org/10.1002/jnr.10635>
29. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav. Immun.* 2008;**22**:797–803. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.03.009>
30. Gruol D.L., Nelson T.E. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Mol. Neurobiol.* 1997;**15**:307–339. <https://doi.org/10.1007/BF02740665>
31. Orellana D.I., Quintanilla R.A., Gonzalez-Billault C., Maccioni R.B. Role of the JAKs/STATs pathway in the intracellular calcium changes induced by interleukin-6 in hippocampal neurons. *Neurotox. Res.* 2005;**8**:295–304. <https://doi.org/10.1007/BF03033983>
32. Wang X.Q., Peng Y.P., Lu J.H. et al. Neuroprotection of interleukin-6 against NMDA attack and its signal transduction by JAK and MAPK. *Neurosci. Lett.* 2009;**450**:122–126. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.051>
33. Yamada M., Hatanaka H. Interleukin-6 protects cultured rat hippocampal neurons against glutamate-induced cell death. *Brain Res.* 1994;**643**:173–180. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90023-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90023-x)
34. D'Arcangelo G., Tancredi V., Onofri F. et al. Interleukin-6 inhibits neurotransmitter release and the spread of excitation in the rat cerebral cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2000;**12**:1241–1252. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00011.x>
35. Penkowa M., Giralt M., Lago N. et al. Astrocyte-targeted expression of IL-6 protects the CNS against a focal brain injury. *Exp. Neurol.* 2003;**181**:130–148. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(02\)00051-1](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(02)00051-1)
36. Biber K., Pinto-Duarte A., Wittendorp M.C. et al. Interleukin-6 upregulates neuronal adenosine A1 receptors: implications for neuromodulation and neuroprotection. *Neuropsychopharmacology.* 2008;**33**:2237–2250. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301612>
37. Citri A., Malenka R.C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacol. Rev.* 2008;**33**:18–41. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>
38. Nicolas C.S., Peineau S., Amici M. et al. The JAK/STAT pathway is involved in synaptic plasticity. *Neuron.* 2012;**73**:374–390. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.024>
39. Weston M.C., Chen H., Swann J.W. Multiple roles for mammalian target of rapamycin signaling in both glutamatergic and GABAergic synaptic transmission. *J. Neurosci.* 2012;**32**:11441–11452. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1283-12.2012>
40. Costa-Mattioli M., Sossin W.S., Klann E. et al. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron.* 2009;**61**:10–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.055>
41. Sallmann S., Jüttler E., Prinz S. et al. Induction of interleukin-6 by depolarization of neurons. *J. Neurosci.* 2000;**20**(23):8637–8642. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08637.2000>

42. Benveniste E.N., Sparacio S.M., Norris J.G. et al. Induction and regulation of interleukin-6 gene expression in rat astrocytes. *J. Neuroimmunol.* 1990;**30**:201–212. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(90\)90104-u](https://doi.org/10.1016/0165-5728(90)90104-u)
43. Vituraira N., Goda Y. The interplay between Hebbian and homeostatic synaptic plasticity. *J. Cell Biol.* 2013;**203**:175–186. <https://doi.org/10.1083/jcb.201306030>
44. Chesnokova E.A., Kolosov P.M. Local protein synthesis in dendritic terminals and its regulation in normal conditions and during plastic changes. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2017;**47**(5):595–607. <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0440-0>
45. Tang S.J., Reis G., Kang H. et al. A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002;**99**:467–472. <https://doi.org/10.1073/pnas.012605299>
46. Cammalleri M., Lutjens R., Berton F. et al. Time-restricted role for dendritic activation of the mTOR-p70S6K pathway in the induction of late-phase long-term potentiation in the CA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003;**100**:14368–14373. <https://doi.org/10.1073/pnas.2336098100>
47. Cracco J.B., Serrano P., Moskowitz S.I. et al. Protein synthesis-dependent LTP in isolated dendrites of CA1 pyramidal cells. *Hippocampus.* 2005;**15**:551–556. <https://doi.org/10.1002/hipo.20078>
48. Tsokas P., Grace E.A., Chan P. et al. Local protein synthesis mediates a rapid increase in dendritic elongation factor 1A after induction of late long-term potentiation. *J. Neurosci.* 2005;**25**:5833–5843. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0599-05.2005>
49. Vickers C.A., Dickson K.S., Wyllie D.J. Induction and maintenance of late-phase long-term potentiation in isolated dendrites of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. *J. Physiol.* 2005;**568**:803–813. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092924>
50. Stoica L., Zhu P.J., Huang W. et al. Selective pharmacogenetic inhibition of mammalian target of Rapamycin complex I (mTORC1) blocks long-term synaptic plasticity and memory storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;**108**:3791–3796. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014715108>
51. Thomas G.M., Huganir R.L. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004;**5**(3):173–183. <https://doi.org/10.1038/nrn1346>
52. Tsokas P., Ma T., Iyengar R. et al. Mitogen-activated protein kinase upregulates the dendritic translation machinery in long-term potentiation by controlling the mammalian target of rapamycin pathway. *J. Neurosci.* 2007;**27**:5885–5894. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4548-06.2007>
53. Taga T., Kishimoto T. gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu. Rev. Immunol.* 1997;**15**:797–819. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.797>
54. Taniguchi T. Cytokine signaling through nonreceptor protein tyrosine kinases. *Science.* 1995;**268**:251–255. <https://doi.org/10.1126/science.7716517>
55. Eulendorf R., Dittrich A., Khouri C. et al. Interleukin-6 signalling: more than Jaks and STATs. *Eur. J. Cell Biol.* 2012;**91**:486–495. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.10.004>

56. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26:475–487.  
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.004>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кудряшова Ирина Владимировна — д-р биол. наук; вед. науч. сотр., лаборатория функциональной биохимии нервной системы, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Российская Федерация  
E-mail: [iv\\_kudryashova@mail.ru](mailto:iv_kudryashova@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-0261-7955>

#### AUTHOR INFORMATION

Kudryashova, Irina V. — Ph.D. (Biology); Head Scientist Researcher, Laboratory of Functional Biochemistry of the Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: [iv\\_kudryashova@mail.ru](mailto:iv_kudryashova@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-0261-7955>

Поступила в редакцию 03.09.2025  
После доработки 14.10.2025  
Принята к публикации 22.10.2025

Received September 3, 2025  
Revised October 14, 2025  
Accepted October 22, 2025