

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616-092

Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Давыдова Т.В.

Антитела к глутамату восстанавливают баланс ИЛ-6 и ИЛ-10 в структурах головного мозга у стареющих мышей C57BL/6 при нарушениях памяти, индуцированных нейротоксическим фрагментом $A\beta_{25-35}$

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия,
ул. Балтийская, д. 8

Введение. Ранее на экспериментальной модели болезни Альцгеймера (БА) и у стареющих животных были показаны антиамнестические свойства поликлональных моноспецифических антител к глутамату. В настоящее время общепризнано, что нейровоспаление играет важную роль в прогрессировании нейропатологических изменений, наблюдаемых при БА, отличительным признаком которого является активация глиальных клеток (астроцитов, микроглии), сопровождающаяся повышенным синтезом и выделением провоспалительных цитокинов. Особый интерес представляют провоспалительный интерлейкин ИЛ-6, который рассматривается как один из основных маркеров клеточного старения и хронического воспаления, и противовоспалительный ИЛ-10, оказывающий главным образом противовоспалительное действие. **Целью** данного исследования являлось изучение влияния антител к глутамату на содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 в структурах головного мозга (префронтальная кора и гиппокамп) стареющих мышей с индуцированными нарушениями памяти, вызванными интраназальным введением нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$.

Методика. Исследование выполнено на 12-месячных мышах линии C57BL/6. Для воспроизведения когнитивных нарушений, характерных для БА, использовали метод интраназального введения нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка ($A\beta_{25-35}$). Животные были разделены на 4 группы: 1-я контрольная группа получала интраназально физиологический раствор в объеме 4 мкл; 2-я опытная группа – и/н 4 мкл раствора $A\beta_{25-35}$ в дозе 60 мкг/кг; 3-я – одновременное интраназальное введение $A\beta_{25-35}$ в той же дозе и антител к глутамату (ГЛУ-АТ) в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл; 4-я группа – интраназально ГЛУ-АТ в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл. Интраназальное введение растворов проводили ежедневно в течение 14 суток. Через 24 ч после последнего введения препаратов проводили оценку нарушения памяти, основного показателя развития когнитивных дисфункций, вызванных интраназальным введением $A\beta_{25-35}$, в тесте условного рефлекса пассивного избегания по стандартной методике. По окончании эксперимента животных декапитировали и выделяли префронтальную кору и гиппокамп; материал сохраняли при $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 в структурах мозга определяли методом ИФА (тест-система Cloud-Clone Corp.) с использованием считывающего устройства ИФА-ридера ImmunoChem-2100 при длине волны 450 нм. Концентрацию интерлейкинов нормировали на 1 мг ткани мозга.

Результаты. Интраназальное введение $A\beta_{25-35}$ мышам в течение 14 суток приводило к существенному нарушению процессов запоминания, увеличению содержания провоспалительного ИЛ-6 в префронтальной коре и значительному снижению уровня ИЛ-10 в префронтальной коре и гиппокампе. Одновременное введение $A\beta_{25-35}$ и ГЛУ-АТ привело к заметному снижению концентрации ИЛ-6 как в префронтальной коре, так и в гиппокампе, и повышению содержания ИЛ-10 в анализируемых структурах мозга до контрольного уровня.

Заключение. Интраназальное курсовое 14 суточное введение антител к глутамату совместно с нейротоксическим фрагментом $A\beta_{25-35}$ оказывало протективный эффект: увеличение мнестической функции мозга до уровня в группе контроля, снижение содержания ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-10 в префронтальной коре и гиппокампе до контрольных значений. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении антителами к глутамату баланса про- и противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 и ИЛ-10.

Ключевые слова: нейротоксический бета-амилоидный белок; антитела к глутамату; интерлейкин 6; интерлейкин 10

Для цитирования: Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Давыдова Т.В. Антитела к глутамату восстанавливают баланс ИЛ-6 и ИЛ-10 в структурах головного мозга у стареющих мышей C57BL/6 при нарушениях памяти, индуцированных нейротоксическим фрагментом $A\beta_{25-35}$. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 28–35

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.28-35

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А.; сбор и обработка материала – Ветрилэ Л.А., Захарова И.А.; статистическая обработка результатов – Ветрилэ Л.А., Давыдова Т.В.; написание статьи – Ветрилэ Л.А.; редактирование – Давыдова Т.В. Утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Давыдова Татьяна Викторовна, e-mail: dav-ta@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания: «Молекулярно-клеточные и системные механизмы нарушений функций головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях и его старении: развитие технологий диагностики лечения и профилактики» (FGFU-2025-0004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.09.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Vetrile L.A., Zakharova I.A., Davydova T.V.

Glutamate antibodies restore the balance of IL-6 and IL-10 in brain structures in aging C57BL/6 mice with memory impairment induced by the neurotoxic fragment A β ₂₅₋₃₅

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

Introduction. The anti-amnesic properties of polyclonal monospecific glutamate antibodies have previously been demonstrated in experimental models of Alzheimer's disease and in aging animals. It is now generally recognized that neuroinflammation plays an important role in the progression of neuropathological changes observed in AD, a distinctive feature of which is the activation of glial cells (astrocytes, microglia), accompanied by increased synthesis and release of proinflammatory cytokines. Of particular interest are the proinflammatory interleukin IL-6, which is considered a key marker of cellular aging and chronic inflammation, and the anti-inflammatory IL-10, which primarily exerts anti-inflammatory effects. **The aim** of this study was to investigate the effect of glutamate antibodies on the content in IL-6 and IL-10 in the brain structures (prefrontal cortex and hippocampus) of aging mice with induced memory impairment caused by intranasal administration of a fragment of the β -amyloid protein A β ₂₅₋₃₅.

Methods. The study was performed on 12-month-old C57BL/6 mice. To reproduce the cognitive impairment characteristic of AD, intranasal administration of the neurotoxic β -amyloid protein (A β), fragment 25-35, was used. The animals were divided into 4 groups: the 1st control group received intranasal (i/n) saline in a volume of 4 μ l, the 2nd experimental group – i/n solution of 4 μ l of A β ₂₅₋₃₅ solution at a dose of 60 μ g/kg, the 3rd – simultaneously i/n A β ₂₅₋₃₅ at the same dose and glutamate antibodies (GLU-AT) at a dose of 250 μ g/kg in a volume of 4 μ l and the 4th group – i/n GLU-AT at a dose of 250 μ g/kg in a volume of 4 μ l. Intranasal administration of solutions was carried out daily for 14 days. Twenty-four hours after the last administration of the solutions, memory impairment, the main indicator of cognitive dysfunction development caused by i/n administration of A β ₂₅₋₃₅, was assessed in the passive avoidance reflex conditioned reflex test using a standard method. At the end of the experiment, the animals were decapitated, and the prefrontal cortex and hippocampus were isolated; the material was stored at -85°C. The IL-6 and IL-10 content in the brain structures was determined by ELISA (Cloud-Clone Corp. test system) using an ImmunoChem-2100 ELISA reader at a wavelength of 450 nm. Interleukin concentrations were normalized per 1 mg of brain tissue.

Results. Intranasal administration of A β ₂₅₋₃₅ to mice for 14 days resulted in significant impairment of memory processes, an increase in proinflammatory IL-6 levels in the prefrontal cortex, and a significant decrease in IL-10 levels in the prefrontal cortex and hippocampus. Coadministration of A β ₂₅₋₃₅ and GLU-AT resulted in a significant decrease in IL-6 levels in both the prefrontal cortex and hippocampus and an increase in IL-10 levels in these brain structures.

Conclusion. Conclusion. Intranasal 14-day administration of glutamate antibodies together with the neurotoxic fragment A β ₂₅₋₃₅ had a protective effect: an increase in mnemonic function of the brain to the level in the control group, a decrease in IL-6 content, and an increase in IL-10 levels in the prefrontal cortex and hippocampus to control values. The obtained data indicate that antibodies to glutamate restore the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines, in particular IL-6 and IL-10.

Keywords: neurotoxic beta amyloid protein; antibodies to glutamate; interleukin 6; interleukin 10

For citation: Vetrile L.A., Zakharova I.A., Davydova T.V. Glutamate antibodies restore the balance of IL-6 and IL-10 in brain structures of aging C57BL/6 mice with memory impairment induced by the neurotoxic fragment A β ₂₅₋₃₅. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(4): 28–35. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.28-35

Author's contributions: concept and design of the study – Davydova T.V., Vetrile L.A.; material collection and processing – Vetrile L.A., Zakharova I.A.; statistical data processing – Vetrile L.A., Davydova T.V.; writing of the text – Vetrile L.A.; editing of the text – Davydova T.V., Vetrile L.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Davydova Tatyana Viktorovna*, e-mail: dav-ta@yandex.ru

Information about the authors:

Vetrile L.A., <https://orcid.org/0000-0001-9783-4711>

Zakharova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-5648-4214>

Davydova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-3176-1035>

Financing. This study was carried out at the expense of the State Assignment "Molecular cellular and systemic mechanisms of brain dysfunction in neurodegenerative diseases and aging: Development of diagnostic treatment and prevention technologies." (FGFU-2025-0004).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25.09.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Введение

Наличие когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте становится одной из глобальных проблем в развитых странах мира в связи с увеличением продолжительности жизни. Болезнь Альцгеймера (БА) – распространенное нейродегенеративное заболевание головного мозга, которое проявляется снижением когнитивных способностей и памяти, приводящих к инвалидности. В настоящее время общепризнано, что нейровоспаление играет важную роль в прогрессировании нейропатологических изменений, наблюдаемых при БА [1, 2, 3]. Отличительным признаком нейровоспаления является активация глиальных клеток (астроцитов, микроглии), что сопровождается повышенным синтезом и выделением провоспалительных цитокинов и других токсических веществ (активные формы кислорода, оксид азота) [1, 2, 3, 4].

Цитокины – эндогенные иммуномодуляторы, секретируемые в основном иммунными клетками. В то же время многие цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 синтезируются и в ЦНС, главным образом астроцитами и микроглией, и участвуют в выживании клеток, пролиферации, дифференцировке и росте аксонов, в синаптогенезе и являются посредниками нейроиммунных взаимодействий [4, 5, 6, 7]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО- α) являются важнейшими медиаторами нейровоспаления и нейродегенерации, а также играют важную роль в патогенезе БА [2, 3].

Особый интерес представляют провоспалительный ИЛ-6, который рассматривается как один из основных маркеров клеточного старения и хронического воспаления [2, 3], и противовоспалительный – ИЛ-10, оказыва-

ющий главным образом противовоспалительное и антицитокиновое действие [8, 9].

ИЛ-6, многофункциональный цитокин, играет важную регуляторную роль в ЦНС, вырабатывается активированными астроцитами, микроглией, а также нейронами и, в зависимости от концентрации, оказывает про- или противовоспалительное действие [1, 10, 11]. При нормальных физиологических условиях отмечаются низкие уровни ИЛ-6 в структурах мозга и в крови, но по мере старения его концентрация возрастает [11]. Существенное увеличение экспрессии и секреции ИЛ-6 наблюдается при разных неврологических расстройствах (БА, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, ишемия мозга) [11, 12, 13]. Повышенные уровни ИЛ-6 зарегистрированы в структурах мозга и крови мышей с моделью БА, а также в мозге и в плазме крови пациентов с БА, которые положительно коррелировали с нарушениями когнитивных функций [10, 12]. Установлено, что бета-амилоид (А β) стимулирует синтез и высвобождение ИЛ-6 глиальными клетками [1]. В то же время *in vitro* показано, что ИЛ-6 стимулирует синтез белка – предшественника бета-амилоидного белка [10]. Гиперфункция ИЛ-6 влияет на концентрацию мозгового нейротрофического фактора, активно участвующего в нейрогенезе. Снижение уровня мозгового нейротрофического фактора под влиянием ИЛ-6 приводит к уменьшению экспрессии глиальных транспортных систем глутамата с последующим избыточным его накоплением в синапсах и увеличением эксайтотоксичности [13, 14]. В опытах на мышах было показано, что увеличение экспрессии ИЛ-6 вызывает нарушение памяти [3].

ИЛ-10, противовоспалительный цитокин с множественными иммуnoreгуляторными эффектами, считается важным противовоспалительным модулятором глиальной

активации, способен ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и интерферон- γ , микроглией [1, 8]. В опытах на трансгенных мышцах с БА было показано, что ИЛ-10 усиливает нейрогенез и улучшает когнитивные функции, снижает глутаматергическую передачу и повышает ГАМКергическую активность [15, 16]. Эффекты ИЛ-10 связывают со снижением глутаматергической передачи, в частности, с модуляцией потенциалзависимых ионных каналов и ионотропных AMPA и NMDA рецепторов и, соответственно, с повышением ГАМКергической активности [7, 15, 16].

Ранее проведенными исследованиями на разных экспериментальных моделях (крысы, мыши) были продемонстрированы протективные эффекты антител к глутамату при их внутрибрюшинном и интраназальном введении. В частности, в опытах на стареющих мышцах C57Bl/6 было показано антиамнестическое и анксиолитическое действие моноспецифических антител к глутамату при их интраназальном введении [17, 18].

Целью исследования являлось изучение влияния антител к глутамату на содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 в структурах головного мозга (префронтальная кора и гиппокамп) стареющих мышей с индуцированными нарушениями памяти, вызванными интраназальным введением нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка ($A\beta_{25-35}$).

Методика

Исследование выполнено на мышцах линии C57Bl/6 ($n = 43$, масса $30,2 \pm 1,5$, возраст 12 мес.). Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом при свободном доступе к воде и пище.

Исследование выполнено с соблюдением Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС о защите животных, используемых в научных целях и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии (протокол № 1 от 21.01.2025 г. и протокол № 2 от 15.04.2025 г.). Опыты проводили с соблюдением ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур) и ГОСТ 33216-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами).

Для воспроизведения когнитивных нарушений, характерных для БА, использовали метод интраназального (и/н) введения нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка ($A\beta_{25-35}$) [19].

Поликлональные моноспецифические антитела к глутамату (ГЛУ-АТ) получали путем гипериммунизации кро-

ликов породы шиншилла конъюгатом глутамат-бычий сывороточный альбумин (БСА) по описанному ранее протоколу [18]. Выделенные из сывороток крови антитела в виде гамма-глобулиновой фракции очищали от примесей антител к БСА методом аффинной хроматографии с использованием в качестве сорбента BgCN-активированной сефарозы 4В (Sigma) и иммобилизованного на ней БСА по стандартной методике. Полученные антитела лиофилизировали и хранили при 40 °С.

Мыши были разделены на 4 группы: 1-я группа (контроль $n = 11$) получала интраназально физиологический раствор в объеме 4 мкл; 2-я ($n = 10$) – интраназально раствор $A\beta_{25-35}$ в дозе 60 мкг/кг в объеме 4 мкл; 3-я ($n = 13$) – одновременно интраназально в разные ноздри $A\beta_{25-35}$ в дозе 60 мкг/кг в объеме 4 мкл и антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл, 4-я группа ($n = 9$) – антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл. Интраназальное введение растворов проводили ежедневно в течение 14 суток.

Оценку нарушения памяти, основного показателя развития когнитивных дисфункций, вызванных интраназальным введением $A\beta_{25-35}$, проводили в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) по стандартной ранее описанной методике [17]. УРПИ вырабатывали через 24 часа после последнего введения препаратов: регистрировали время перехода мышей в темный отсек при выработке УРПИ (ЛП-1, с) с проверкой сохранения на 2-е сутки (ЛП-2, с). Период наблюдения за каждым животным составлял 300 с. Степень запоминания определяли по разности ЛП перехода в темный отсек при выработке УРПИ и через 24 ч (Δ ЛП = ЛП1-ЛП2).

Через 24 часа после тестирования поведенческих реакций мышей декапитировали и при 4 °С извлекали структуры мозга (префронтальная кора и гиппокамп), которые хранили в дальнейшем при -85 °С.

Структуры головного мозга мышей на холоду при 40С, гомогенизировали в охлажденном буфере рН 8,0 (150 мМ NaCl, 1% тритон X-100 0, 0,5% дезоксихолат натрия, 50 мМ Tris, 5мМ DTT, 2мМ ЭДТА) на гомогенизаторе Heidolph Diax 100 при 5000 об/мин в течение 15 с. Гомогенат центрифугировали при 10000g в течение 15 мин на центрифуге Sorval5B (Du Pont).

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 в супернатанте определяли методом ИФА (тест-система Cloud-Clone Corp.) с использованием считывающего устройства ИФА-ридера ImmunoChem-2100 при длине волны 450 нм. Концентрацию интерлейкинов нормировали на 1 мг ткани мозга.

Статистическую обработку результатов проводили с применением компьютерной программы Statistica 7 (StatSoft, Inc) с использованием однофакторно-

го непараметрического дисперсионного анализа (Н-критерий Kruskal – Wallis ANOVA) с последующим post-hoc анализом (по U-критерию Mann – Whitney). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены в виде медианы, квартилей (Q1, Q3) минимального и максимального значений.

Результаты

Интраназальное введение фрагмента Аβ₂₅₋₃₅ мышам в течение 14 сут. приводило к существенному нарушению процессов запоминания. Дисперсионный анализ показал значимые межгрупповые различия между контрольной и опытными группами мышей: ЛП1 Н (3, N = 43) = 6,692093 *p* = 0,0824, ЛП2 Н (3, N = 43) = 10,93265, *p* = 0,0121, ΔЛП Н (3, N = 43) = 19,07974, *p* = 0,0003. ΔЛП в группе мышей, получавших и/н Аβ₂₅₋₃₅ снизился на 50,7% по сравнению с группой контроля (табл.). При совместном введении Аβ₂₅₋₃₅ с ГЛУ-АТ наблюдали восстановление степени запоминания выше контрольного уровня

на 37,8%. При курсовом 14-суточном введении мышам только ГЛУ-АТ также отметили увеличение степени запоминания на 67,8% по сравнению с контролем, что подтверждает полученные нами ранее данные [17].

В нейрохимических исследованиях уровень провоспалительного ИЛ-6 в структурах мозга опытных и контрольных мышей выявлялся в следующих диапазонах: в префронтальной коре 25,74–48,07 пг/мг ткани, в гиппокампе 21,35–37,99 пг/мг ткани. По результатам дисперсионного анализа выявлены существенные различия в содержании ИЛ-6 в структурах мозга контрольной и опытных групп мышей: в префронтальной коре – Н (3, N = 43) = 22,77251, *p* = 0,0000; в гиппокампе Н (3, N = 43) = 27,49749, *p* = 0,0000. Результаты определения концентрации ИЛ-6 в префронтальной коре и гиппокампе мышей представлены на **рис.1 (А, Б)**, приведена медиана в % по отношению к среднему значению в группе контроля. Как видно из данных рисунка, в группе мышей, получавших и/н в течение 14 суток нейротоксический фрагмент Аβ₂₅₋₃₅, наблюдалось увеличение содержания провоспалительного ИЛ-6 в префронтальной коре

Таблица / Table

Изменение показателей УРПИ при интраназальном введении нейротоксического фрагмента Аβ₂₅₋₃₅ и ГЛУ-АТ мышам C57BL/6. (Ме Q1; Q3)

Changes in CPAR indices following intranasal administration of the neurotoxic fragment Аβ₂₅₋₃₅ and Glu-AT to C57BL/6 mice. (Me Q1; Q3)

Группа мышей / Mice group	Латентный период 1, с / Latent period 1, s	Латентный период 2, с / Latent period 2, s	Δ Латентного периода, с / Δ Latent period, s
Контроль /Control <i>n</i> = 11	61,72 (30,00-110,00)	270,00 (69,00 300,00)	140,00 (30,00-240,00)
Аβ ₂₅₋₃₅ <i>n</i> = 10	118 (67,00-140,00)	163,00 (130,00-260,00)	* 69,00 (15-107)
Аβ ₂₅₋₃₅ + ГЛУ-АТ / Аβ ₂₅₋₃₅ + GLU-Ab <i>n</i> = 13	75,00 (36,00-91,00)	++ 295,00 (240,00-300,00)	++ 193,00 (148,00-264,00)
ГЛУ АТ / GLU-Ab <i>n</i> = 9	31,50 (22,00-68,00)	++ 290,00 (270,00-300,00)	*+++ 235,00 (230,00-267,00)

Примечание: * *p* < 0,05 сравнение с группой контроля; ++ *p* < 0,001 сравнение с группой Аβ₂₅₋₃₅.

Note: * *p* < 0,05 compared to the control group; ++ *p* < 0,001 compared to the group Аβ₂₅₋₃₅.

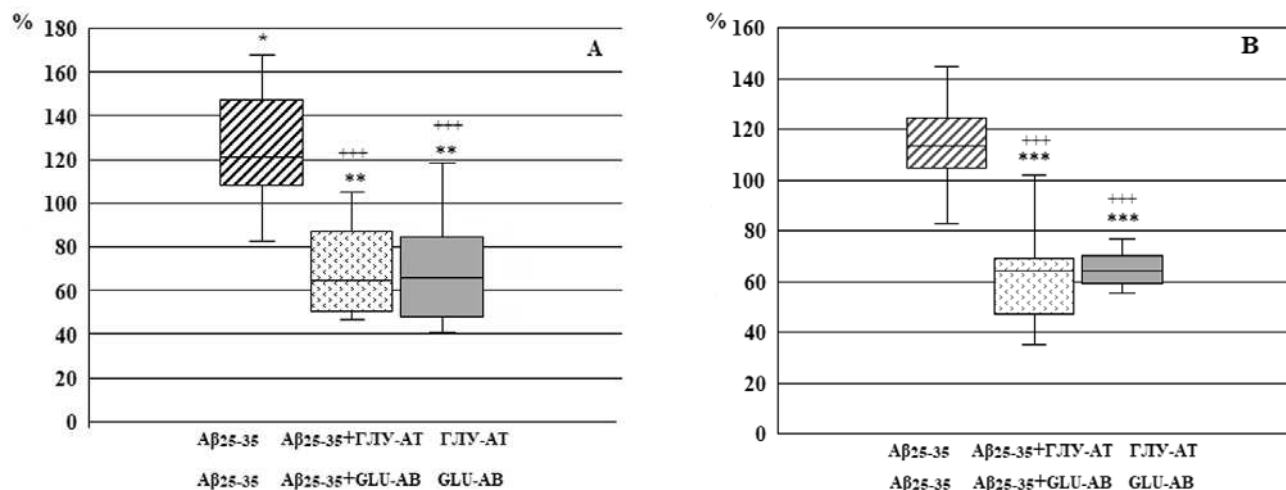


Рис. 1. Влияние антител к глутамату на содержание ИЛ-6 в префронтальной коре (А) и гиппокампе (В) мозга мышей C57BL/6 при индуцированном нарушении памяти нейротоксическим фрагментом $A\beta_{25-35}$.

По вертикали: содержание ИЛ-6 в % к контролю; здесь и на **рис. 2:** косая штриховка – интраназальное введение фрагмента $A\beta_{25-35}$; точечная штриховка – совместное интраназальное введение фрагмент $A\beta_{25-35}$ и антител к глутамату; темный столбик – интраназальное введение антител к глутамату.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении с контролем;

+++ $p < 0,001$ при сравнении с интраназальным введением нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$.

Fig. 1. Effect of glutamate antibodies on IL-6 levels in the prefrontal cortex (A) and hippocampus (B) of C57BL/6 mice with memory impairment induced by the neurotoxic fragment $A\beta_{25-35}$.

Vertical axis: IL-6 levels as a percentage of control; **Here and in Fig. 2:** oblique shading – intranasal administration of the $A\beta_{25-35}$ fragment; dotted shading – combined intranasal administration of the $A\beta_{25-35}$ fragment and antibodies to glutamate; dark column – intranasal administration of antibodies to glutamate.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ when compared with control;

+++ $p < 0.001$ when compared with intranasal administration of the neurotoxic fragment $A\beta_{25-35}$.

на 24,81% ($p < 0,05$) при сравнении с контролем, уровень ИЛ-6 в гиппокампе не отличался от контроля. Одновременное введение $A\beta_{25-35}$ и ГЛУ-АТ привело к заметному снижению концентрации ИЛ-6 как в префронтальной коре (на 35,20%, $p < 0,01$), так и в гиппокампе (на 35,85% $p < 0,001$) при сравнении с группой контроля. Снижение содержания ИЛ-6 в префронтальной коре (на 32,15%, $p < 0,01$) и в гиппокампе (на 36,1%, $p < 0,001$) наблюдали и в группе стареющих мышей, получавших интраназально только ГЛУ-АТ.

Содержание ИЛ-10 в префронтальной коре и гиппокампе контрольной и опытных групп мышей колебалось в пределах 0,044–0,094 и 0,025–0,041 пг/мг ткани соответственно. Данные дисперсионного анализа содержания ИЛ-10 в структурах мозга мышей показали значимые межгрупповые различия: в префронтальной коре $H(3, N = 43) = 11,59230, p = 0,0089$; в гиппокампе: $H(3, N = 43) = 20,28481, p = 0,0001$. Полученные данные (медиана в % по отношению к контролю) представлены на **рис. 2 (А, Б)**. Установлено, что и/н введение $A\beta_{25-35}$ мышам в течение 14 дней привело к значимому снижению

уровня ИЛ-10 в коре на 22,81% ($p < 0,001$) и на 34,21% ($p < 0,0001$) в гиппокампе. Антитела к глутамату, введенные и/н одновременно с $A\beta_{25-35}$, оказали протективный эффект, содержание ИЛ-10 в анализируемых структурах мозга мышей увеличился до уровня в группе контроля. У животных, получавших и/н только ГЛУ-АТ, также наблюдали увеличение содержания ИЛ-10 в гиппокампе ($p < 0,05$).

Заключение

Интраназальное введение стареющим мышам нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$ в течение 14 дней приводило к заметным нарушениям памяти, характерным для БА. Степень запоминания в тесте условного рефлекса пассивного избегания у опытных мышей снизилась на 50,7% по сравнению с группой контроля. Полученные результаты продемонстрировали также значимое увеличение содержания провоспалительного ИЛ-6 в префронтальной коре и снижение ИЛ-10 в префронтальной коре и гиппокампе при интраназальном введении нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$.

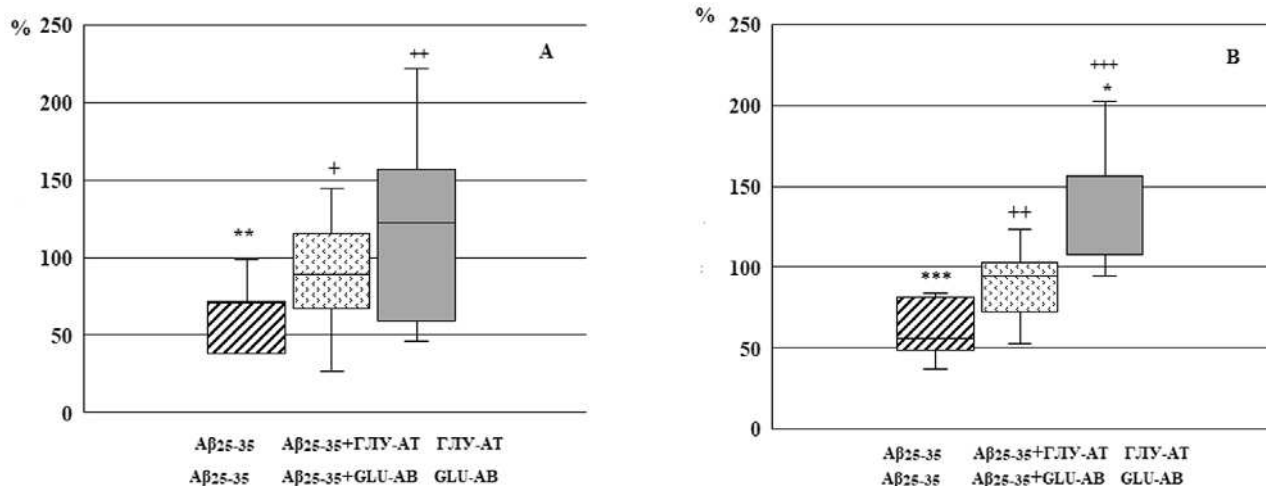


Рис. 2. Влияние антител к глутамату на содержание ИЛ-10 в префронтальной коре (А) и гиппокампе (В) мозга мышей C57BL/6 при индуцированном нарушении памяти нейротоксическим фрагментом Aβ₂₅₋₃₅.

По вертикали: содержание ИЛ-10 в % к контролю;

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 при сравнении с контролем;

+++ p < 0,001 при сравнении с интраназальным введением нейротоксического фрагмента Aβ₂₅₋₃₅.

Fig. 2. Effect of glutamate antibodies on IL-10 levels in the prefrontal cortex (A) and hippocampus (B) of C57BL/6 mice with memory impairment induced by the neurotoxic fragment Aβ₂₅₋₃₅.

Vertical axis: IL-10 levels as a percentage of control;

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 when compared with control;

+++ p < 0.001 when compared with intranasal administration of the neurotoxic fragment Aβ₂₅₋₃₅.

Курсовое 14-суточное введение антител к глутамату совместно с нейротоксическим фрагментом Aβ₂₅₋₃₅ оказывало протективный эффект на когнитивные функции животных, увеличивая степень запоминания в тесте УРПИ выше контрольного значения. При этом улучшение памяти наблюдали и у стареющих мышей, получавших интраназально только антитела к глутамату, что подтверждает полученные нами ранее данные [17].

Совместное введение антител к глутамату с фрагментом Aβ₂₅₋₃₅ оказывало положительное влияние на уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 в структурах мозга мышей. Содержание ИЛ-6 в префронтальной коре и гиппокампе опытных

групп мышей снизилось в среднем на 35%. Результаты данного исследования подтвердили полученные ранее данные о снижении уровня ИЛ-6 в префронтальной коре и гиппокампе у стареющих мышей при интраназальном введении антител к глутамату [17]. Наблюдаемое снижение провоспалительного ИЛ-6, возможно, связано с подавлением ГЛУ-АТ активности глутаматергической системы. Показано, что ИЛ-6 уменьшает экспрессию транспортных систем глутамата глиальными клетками, увеличивая его концентрацию в синапсах [13]. Содержание ИЛ-10 в префронтальной коре и гиппокампе

Литература

(п.п. 1-4; 6; 8-11;14-16; 19 см References)

- Малашенкова И.К., Крынский С.К., Хайлов Н.А., Казанова Г.В., Величковский Б.Б., Дидковский Н.А. Роль цитокинов в консолидации памяти. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(5): 419–36. ISSN 0042-1324
- Левин С.Г., Годухин О.В. Модулирующее действие цитокинов на механизмы синаптической пластичности в мозге. *Ж. Биохимия*. 2017; 82(3): 397–409. Российская академия наук. <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2017/82-03-0397>
- Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. *Клиницист*. 2020; 14 (3-4): 10–17. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633>
- Лисицина Т.А., Вельтищев Д.Ю., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-*

- практическая ревматология*. 2019; 57(3): 318–27. <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2733>
17. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А. Влияние F(ab)2-фрагментов антител к глутамату на изменения памяти у возрастных мышей линии C57BL/6. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023; 175 (6): 715–8. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-175-6-715-718>
18. Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Лобанов А.В., Давыдова Т.В. Влияние антител к глутамату и F(ab)2-фрагментов антител к глутамату на уровень тревожности стареющих мышей C57BL/6. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(3): 21–8. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.21-28>

References

- Kinney Jefferson W, Bemiller Shane M, Murtishaw Andrew S, Leisgang Amanda M, Salazar Arnold M, Lamb Bruce T. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2018; 6(4): 575–90. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>
- Boraschi Diana, Italiani Paola, Migliorini Paola, Bossù Paola. Cause or consequence? The role of IL-1 family cytokines and receptors in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Front Immunol*. 2023; 8 (14): 1128190. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128190>
- Zilin Chen, Yekkuni L, Balachandran Wai Po Chong, Kannie W.Y. Chan. Roles of Cytokines in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25(11): 5803. <https://doi.org/10.3390/ijms25115803>
- Mendiola Andrew S., Cardona Astrid E. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 125(5): 781–95. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1732-9>
- Malashenkova I.K., Krynskiy S.K., Hajlov N.A., Kazanova G.V., Velichkovskij B.B., Didkovskij N.A. Rol' citokinov v konsolidacii pamjati. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2015; 135(5): 419–36. ISSN 0042-1324. (in Russian)
- Morimoto Keiko, Nakajima Kazunori. Role of the Immune System in the Development of the Central Nervous System. *Front. Neurosci Sec. Neurogenesis*. 2019; 13: 916. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00916>
- Levin S.G., Goduhin O.V. Modulirujushhee dejstvie citokinov na mehanizmy sinapticheskoj plastichnosti v mozge. *Zh. Biohimija*. 2017; 82(3): 397–409. ISSN: 0320-9725. (in Russian)
- Lobo-Silva Diogo, Carriche G.M, Castro A Gil, Roque Susana, Sarai-va Margarida. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J. Neuroinflammation*. 2016; 24: 13: 297. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0763-8>
- Porro Chiara, Cianciulli Antonia, Panaro Maria Antonietta. The Regulatory Role of IL-10 in Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules*. 2020; 9: 10(7): 1017. <https://doi.org/10.3390/biom10071017>
- Kummer Kai, Zeidler Maximilian, Kalpachidou Theodora, Kres Michaela. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine*. 2021; 144: 155582. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155582>
- Rothaug Michelle, Becker-Pauly Christoph, Rose-John Stefan. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2016; 1863 (6, Part A): 1218–27. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.018>
- Topoljanskaja S.V. Rol' interlejkina 6 pri starenii i vozrastassociirovannyh zabolevanijah. *Klinicist*. 2020;14 (3-4):10–7. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633> (in Russian)
- Lisicina T.A., Vel'tishhev D.Ju., Lila A.M., Nasonov E.L. Interlejkina 6 kak patogeneticheskij faktor, oposredujushhij formirovanie klinicheskikh projavlenij, i mishaen' dlja terapii revmaticeskikh zabolevanij i depressivnyh rasstrojstv. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2019; 57(3): 318–27. <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2733> (in Russian)
- Gimeno David, Kivimäki Mika, Brunner Eric J., Elovainio Marko, De Vogli Roberto et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine* 2009; 39(3): 413–23. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003723>
- Nenov Miroslav N., Konakov Maxim V., Teplov Ilia Y., Levin Sergey G. Interleukin-10 Facilitates Glutamatergic Synaptic Transmission and Homeostatic Plasticity in Cultured Hippocampal Neurons. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(13): 3375 <https://doi.org/10.3390/ijms20133375>
- Gilio Luana, Fresegha Diego, Bassi Mario Stampanoni, Musella Alessandra, De Vito Francesca, Balletta Sara et al. Interleukin-10 contrasts inflammatory synaptopathy and central neurodegenerative damage in multiple sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2024; 7(17): 1430080 <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1430080>
- Davydova T.V., Vetrile L.A., Zaharova I.A. Vlijanie F(ab)2 -fragmentov antitel k glutamatu na izmenenija pamjati u vozrastnyh myshej linii C57BL/6. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2023; 2023; 175 (6): 715–8. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-175-6-715-718> (in Russian)
- Vetrile L.A., Zaharova I.A., Lobanov A.V., Davydova T.V. Vlijanie antitel k glutamatu i F(ab)2-fragmentov antitel k glutamatu na uroven' trevozhnosti starejushhih myshej C57BL/6. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2023; 67(3):21–8. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.21-28> (in Russian)
- Endres Kristina, Reinhard Sven, Geladari Anastasia, Knies Julia, Grimm Marcus, Hartmann. Transnasal delivery of human A-beta peptides elicits impaired learning and memory performance in wild type mice. *BMC Neurosci*. 2016; 4(17): 44. <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0280-9>

Сведения об авторах:

Ветрилэ Лучия Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП»;

Захарова Ирина Александровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП»;

Давыдова Татьяна Викторовна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП».