

ИНТЕРЛЕЙКИН-6: СВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ С ВЫНОСЛИВОСТЬЮ?

© 2018 г. М. А. Носенко^{1,2}, А. С. Яковлева³, К.-С. Н. Атретханы^{1,2},
М. С. Друцкая^{1,2}, С. А. Недоспасов^{1,2*}

*E-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

¹Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия;

²Кафедра иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

³Лицей Вторая Школа, Москва, Россия;

Поступила: 06.09.2018. Принята: 10.09.2018

Системное воспаление может приводить к перестройке энергетического обмена в организме, что необходимо для последующей мобилизации ресурсов для иммунного ответа. Воспаление является неотъемлемой частью многих метаболических заболеваний, однако молекулярные основы взаимодействия воспаления и метаболизма не до конца изучены. Провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (IL-6) участвует в регуляции энергетического обмена, в том числе при интенсивных физических нагрузках. В работе была изучена важность сигнального пути IL-6 в регуляции физической активности мышечной ткани в условиях системного воспаления на фоне генетического дефицита IL-6. Мыши с полным нокаутом IL-6 характеризовались снижением способности выполнять тест на координацию на беговом тренажере Rotarod. С другой стороны, в отличие от мышей дикого типа у таких мышей не снижалась выносливость после введения ЛПС. В мышцах дикого типа ЛПС вызывает продукцию IL-6, который, в свою очередь, участвует в регуляции энергетического обмена в организме, тем самым, способствуя снижению выносливости у мышей. Поскольку системные блокаторы IL-6 или его рецептора применяются в клинике для лечения целого ряда заболеваний, результаты нашей работы могут иметь клиническую значимость.

Ключевые слова: IL-6, энергетический обмен, Rotarod, липополисахарид

DOI: 10.31857/S102872210002379-1

Адрес: 119991, Москва, улица Вавилова, д. 32, Недоспасов Сергей Артурович. Тел.: +74991352311 (раб.).

E-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

Авторы:

Носенко М. А., м.н.с. Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН; аспирант кафедры иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Яковлева А. С., Лицей Вторая Школа, Москва, Россия;

Атретханы К.-С. Н., м.н.с. Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН; аспирант кафедры иммунологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Друцкая М. С., к.б.н., в.н.с. Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН; в.н.с. кафедры иммунологии биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Недоспасов С. А., д.б.н., профессор, академик РАН, зав. лабораторией молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, зав. кафедрой иммунологии биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление представляет собой важную защитную реакцию организма в случае обнаружения системой врожденного иммунитета потенциального патогена. Одним из результатов воспаления является перестройка энергетического обмена и метаболизма, направленная на выделение энергетических ресурсов для мобилизации иммунного ответа [1]. Однако в ряде заболеваний, в том числе метаболических, аутоиммунных и раковых, воспаление не только не способствует борьбе с заболеванием, но наоборот приводит к дальнейшему развитию патологии [2]. В связи с этим, понимание молекулярных механизмов влияния воспаления на энергетический обмен и метаболизм организма имеет большую значимость. Известно, что воспаление регулируется ключевыми провоспалительными цитокинами,

такими как TNF, IL-6, IL-1 β . Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что вызываемое системным воспалением чувство усталости является результатом действия провоспалительных цитокинов TNF и IL-1 β в ЦНС [3], тогда как в регуляции метаболизма значительную роль играет IL-6 [4].

Впервые связь IL-6 с энергетическим обменом была продемонстрирована у спортсменов, когда при длительной физической нагрузке регистрировалась повышенная продукция IL-6 [5]. Позднее было показано, что в результате физической активности IL-6 продуцируется непосредственно клетками скелетной мускулатуры, что даже дало основание назвать этот цитокин миокином [6]. В ряде работ была продемонстрирована роль IL-6, продуцируемого мышечными клетками, в регуляции энергетического обмена как в самих мышечных клетках [7–9], так и системно [10, 11]. Удаление IL-6 у мышей с помощью технологии обратной генетики снижало их способность выполнять упражнения в опытах на беговой дорожке [12]. Для демонстрации роли IL-6, продуцируемого непосредственно мышечными клетками, был сделан соответствующий тканеспецифичный нокаут, для которого также была продемонстрирована сниженная выносливость и нарушенный энергетический обмен в мышцах [8]. Эти данные свидетельствуют о значительной роли IL-6 в регуляции физической активности. Тем не менее, связь воспаления, в результате которого происходит значительная продукция IL-6, и энергетического обмена в мышцах остается не до конца изученной.

Известно, что введение липополисахарида (ЛПС) из *E. coli* мышам приводит к снижению их выносливости, которая ассоциирована с массивным накоплением IL-6 в сыворотке и перестройкой энергетического обмена в скелетных мышцах [13]. Более того, с использованием нокаутных мышей была продемонстрирована роль IL-6 в регуляции экспрессии других провоспалительных цитокинов и нарушении формирования памяти у мышей при инъекции ЛПС [14]. Тем не менее, детальный вклад IL-6 в регуляцию физической активности и энергетического обмена в условиях системного воспаления не исследовался. В работе положено начало изучению этого вопроса с использованием мышей с генетической инактивацией IL-6 (IL-6 KO) в экспериментальной модели физических упражнений на беговом тренажере Rotarod.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мыши

В работе были использованы мыши в возрасте 8–10 недель IL-6 KO [15] на генетической основе C57BL/6 и мыши дикого типа C57BL/6 в качестве контроля. Животных разводили и содержали в апатогенных (specific pathogen free) условиях на базе питомника для лабораторных животных SPF-категории ИЦиГ СО РАН.

Выполнение упражнений на беговом тренажере Rotarod

Для тестирования способности мышей выполнять упражнения на беговом тренажере Rotarod (Ugo Basile) использовали ранее описанный протокол [13, 16]. В первый день эксперимента мыши выполняли тест на координацию. После первоначальной разминки и ознакомления с прибором (90 секунд) мышей запускали в три последовательных забега с перерывом в 1 час. Каждый забег мыши начинали со скорости вращения ротора 5 об/мин (рис. 1А), которая

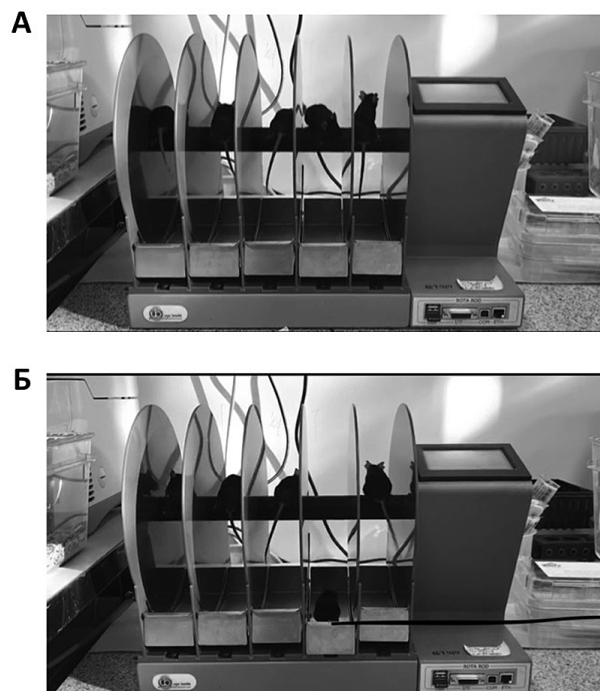


Рис. 1. Принцип работы бегового тренажера Rotarod. А – В ходе эксперимента мыши (максимум 5 мышей на один забег) бегут на роторе, вращающемся с постоянной или увеличивающейся скоростью. Для каждой мыши работает секундомер, отсчитывающий время от начала забега. Б – При падении мыши срабатывает магнитный датчик, приводящий к остановке секундомера для этой мыши.

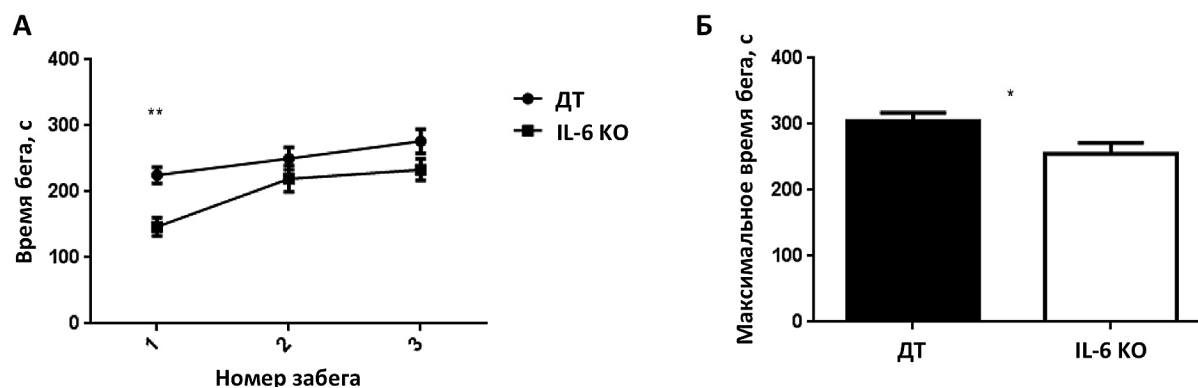


Рис. 2. Удаление IL-6 приводит к снижению времени бега мышей в тесте на координацию на тренажере Rotarod. А – Среднее время бега мышей дикого типа (ДТ) и IL-6 KO в последовательных забегах в тесте на координацию. Б – Максимальное время бега мышей дикого по трем забегах в тесте на координацию. Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

в ходе забега возрастала до 40 об/мин в течение 300 секунд, после чего сохранялась постоянной еще в течение 60 секунд, и затем забег прекращался. При падении мыши с ротора срабатывал магнитный датчик прибора и фиксировалось время, которое мышь пробежала в забеге (рис. 2А). Всем мышам, которые не упали в ходе забега, присваивалось максимальное значение 360 секунд. По результатам этого теста изучали динамику изменения времени бега мышей в последовательных забегах, а также вычисляли максимальное время бега при трех повторностях для каждой мыши. По максимальному времени бега для каждой мыши вычисляли максимальную скорость, которую мышь оказалась способна достичь в ходе теста. Эта максимальная скорость использовалась в тесте на выносливость. На следующий день после теста на координацию мышам вводили липополисахарид *E. coli* (10 мкг/мышь) или фосфатно-солевой буфер в качестве контроля. Через три часа после инъекции мышей анализировали в тесте на выносливость. В ходе этого теста мышей сначала запускали в два разминочных забега (25% от максимальной скорости – 2,5 минуты, 50% от максимальной скорости – 5 минут), после чего измеряли суммарное время их бега в тестовом забеге: 75% от максимальной скорости – максимум 10 минут. Если в течение этого времени мыши не падали, скорость увеличивали до 100% от максимальной. Максимальное время бега на 100% скорости – 30 минут. Таким образом, максимально возможный показатель, который могла получить индивидуальная мышь в тесте на выносливость – 40 минут (2400 секунд).

Анализ количества IL-6 в сыворотке

Через 1 час после окончания теста на выносливость у мышей производили забор крови. Для получения сыворотки кровь центрифугировали 20 минут, 3000 г при комнатной температуре. Полученную сыворотку хранили при -20°C до последующего анализа. Уровень IL-6 определяли с помощью ИФА (ThermoFisher, #88–7064).

Статистический анализ

Данные анализировали с помощью t-теста, однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отсутствие IL-6 приводит к снижению времени бега мышей в тесте на координацию

Известно, что генетическое удаление IL-6 приводит к снижению времени бега мышей на беговой дорожке [12], однако физическая активность этих мышей на тренажере Rotarod ранее не исследовалась. Преимущество этого тренажера заключается в возможности изучить не только выносливость мышей, но и также их координацию в условиях ускоряющегося ротора. Мы обнаружили, что IL-6 KO мыши хуже выполняют тест на координацию по сравнению с мышами дикого типа, что выражалось как в сниженном времени бега в каждом из трех забегов (рис. 2А), так и в сниженном максимальном времени бега в течение всего теста (рис. 2Б). Таким образом, IL-6 влияет на физическую активность мышей в нормальном состоянии.

Введение ЛПС вызывает продукцию IL-6, что приводит к снижению выносливости мышей

Поскольку IL-6 является ключевым провоспалительным цитокином, мы хотели изучить влияние его повышенной продукции в условиях системного воспаления на физическую активность мышей. Для индукции системного воспаления мышам вводили 10 мкг ЛПС в фосфатно-солевом буфере и через три часа анализировали их в тесте на выносливость на тренажере Rotarod. Было обнаружено, что введение ЛПС приводило к значительному снижению времени бега мышей дикого типа в тесте на выносливость, что согласуется с ранее опубликованными данными (рис. 3) [13]. Это обстоятельство коррелировало со значительным накоплением IL-6 в сыворотке крови мышей, получавших ЛПС, тогда как в контрольной группе мышей достоверного увеличения продукции IL-6 обнаружено не было (рис. 4). Таким образом, введение ЛПС вызывает значительное увеличение продукции IL-6 и снижает выносливость мышей в тесте на тренажере Rotarod.

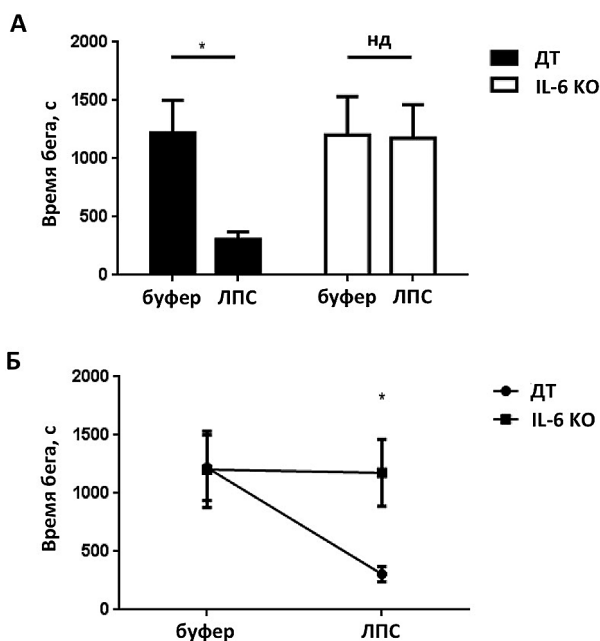


Рис. 3. Удаление IL-6 предотвращает снижение выносливости мышей при инъекции ЛПС. А – Время бега мышей дикого типа (ДТ) и IL-6 KO в тесте на выносливость через 3 часа после инъекции фосфатного буфера (буфер) или 10 мкг липополисахарида (ЛПС). Б – Изменение среднего времени бега мышей дикого типа (ДТ) и IL-6 KO при инъекции ЛПС по сравнению с инъекцией фосфатного буфера (буфер). Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего.

* $p < 0,05$; нд – нет достоверных различий.

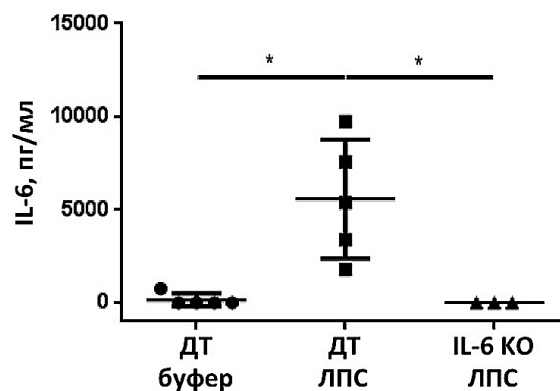


Рис. 4. Инъекция ЛПС мышам дикого типа (ДТ), но не IL-6 KO, приводит к значительному повышению уровня IL-6 в сыворотке.

* $p < 0,05$

Отсутствие IL-6 защищает мышей от потери выносливости при введении ЛПС

Для того чтобы установить вклад IL-6, продуцируемого в ответ на введение ЛПС, в снижение выносливости мышей, была использована линия животных с генетическим нокаутом по IL-6 [15]. Хотя мы не обнаружили достоверных отличий в выносливости мышей дикого типа и IL-6 KO в нормальном состоянии (Рис. 3), введение ЛПС не влияло на выносливость мышей IL-6 KO в отличие от мышей дикого типа (Рис. 3). Таким образом, удаление IL-6 оказалось достаточным, чтобы предотвратить потерю выносливости мышами в условиях системного воспаления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что системное воспаление регулирует многие аспекты поведения и обмена веществ в организме [17]. Показано, что ключевую роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины, особенно TNF и IL-1 β , которые первыми продуцируются в ответ на чужеродный агент, такой как ЛПС – основной компонент клеточной стенки грам-отрицательных бактерий (пик продукции TNF и IL-1 β наблюдается через 1–2 часа после введения), а также IL-6 (пик продукции которого наблюдается позже – через 4–6 часов после введения) [3]. Ранее была изучена роль этих цитокинов в регуляции поведения мышей в условиях системного воспаления [3, 14, 17]. Так, было продемонстрировано, что передача сигнала от TNF и IL-1 β в ЦНС снижает двигательную активность и способствует развитию депрессии у мышей [18]. Инте-

ресно, что помимо роли индуктора воспаления, все эти цитокины имеют ряд гомеостатических функций, которые удалось установить только с помощью методов обратной генетики [19–21]. Так, оказалось, что IL-6 является миокином, то есть, продуцируется скелетной мускулатурой при физических нагрузках [6], а также адипокином, то есть, продуцируется жировой тканью [22], и может регулировать энергетический обмен и метаболизм в организме. В подтверждение этому, удаление IL-6 приводит к развитию ожирения у зрелых мышей [23]. Продукция IL-6 мышцами предполагала возможность его участия и в выполнении физических упражнений.

Ранее в опытах с горизонтальным беговым тренажером была продемонстрирована важность IL-6 для поддержания выносливости мышей [12]. Наши опыты на тренажере Rotarod позволили снять дополнительные параметры и получить количественные данные, которые свидетельствуют о вкладе этого цитокина в координацию мышей в нормальном состоянии, так как IL-6 КО мыши показывали уменьшенное время бега в тесте на координацию (рис. 2). Поскольку время бега в этих опытах было недостаточным для утомления мышей (не более 6 минут в одном забеге по сравнению с 40 минутами в тесте на выносливость), этот эффект нельзя было непосредственно связать с пониженной выносливостью IL-6 КО мышей. Различия во времени бега в тесте на координацию могли быть связаны с нарушением когнитивных функций и неспособностью улучшать свой результат в последовательных забегах [16, 24], чего, однако, не наблюдается в случае IL-6 КО мышей (рис. 2А).

В случае системного воспаления происходит продукция большого количества провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6 (рис. 4), которые изменяют баланс энергетического обмена. Поскольку IL-6 является важным регулятором метаболизма в мышцах, можно было ожидать, что влияние воспаления на физическую активность мышей хотя бы частично будет зависеть от IL-6. Действительно, мы установили, что удаление IL-6 полностью предотвращает эффект введения ЛПС на выносливость мышей (рис. 2), что доказывает ключевую роль именно этого цитокина в регуляции физической активности при системном воспалении. Интересно, что в тесте на выносливость мы не обнаружили разницы между контрольными мышцами и IL-6-дефицитными мышцами при инъекции контрольного буфера, что не согласуется с данными

о пониженной выносливости мышей с нокаутом IL-6 в опытах на горизонтальном беговом тренажере [12]. Это неожиданное расхождение, по-видимому, может объясняться различиями в дизайне теста на выносливость с использованием беговой дорожки и тренажера Rotarod.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о дифференциальной роли IL-6 в регуляции физической активности в зависимости от состояния организма. В нормальном состоянии IL-6 является ключевым миокином и помогает мышцам выполнять физические упражнения, тогда как в условиях системного воспаления он, наряду с другими провоспалительными цитокинами, играет патогенную роль и снижает выносливость мышей. Тысячи пациентов с воспалительными аутоиммунными заболеваниями (например, с болезнью Крона) находятся на длительной анти-IL-6 терапии. Наши данные позволяют предположить, что физическая нагрузка может оказывать влияние на эффективность терапии и наоборот, у антицитокиновой терапии могут быть физиологические последствия, которые должны учитываться клиницистами. Несомненно, эта проблема заслуживает дальнейших исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны профессору Ч. Динарелло (Денвер, США) за совет использовать Rotarod, а также сотрудникам питомника для лабораторных животных ИЦиГ СО РАН за разведение мышей, использованных в работе. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14–25–00160.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang H., Ye J. Regulation of energy balance by inflammation: Common theme in physiology and pathology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015, 16, 47–54.
2. Hunter P. The inflammation theory of disease. *EMBO Rep.* 2012, 13, 968–970.
3. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? *Brain Behav Immun.* 2001, 15, 7–24.
4. Pedersen B. K. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc* 2012, 44, 392–396.
5. Northoff H., Berg A. Immunological mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1991, 12, S9–S15.
6. Hiscock N., Chan S. M. H., Bisucci T., Darby I. A., Febbraio M. A. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J* 2004, 12, 1–12.

7. Adser H., Wojtaszewski J. F. P., Jakobsen A. H., Kiilerich K., Hidalgo J., Pilegaard H. Interleukin-6 modifies mRNA expression in mouse skeletal muscle. *Acta Physiol.* 2011, 202, 165–173.
8. Gudiksen A., Schwartz C. L., Bertholdt L., Joensen E., Knudsen J. G., Pilegaard H. Lack of skeletal muscle IL-6 affects pyruvate dehydrogenase activity at rest and during prolonged exercise. *PLoS One* 2016, 11, 1–17.
9. Kurauti M. A., Costa-Júnior J. M., Ferreira S. M., Santos G. J., Sponton C. H. G., Carneiro E. M., Telles G. D., Chacon-Mikahil M. P. T., Cavagliari C. R., Rezende L. F., Boschero A. C. Interleukin-6 increases the expression and activity of insulin-degrading enzyme. *Sci Rep.* 2017, 7, 46750.
10. Reihmane D., Dela F. Interleukin-6: possible biological roles during exercise. *Eur J Sport Sci.* 2014, 14, 242–50.
11. Molinero A., Fernandez-Perez A., Mogas A., Giralt M., Comes G., Fernandez-Gayol O., Vallejo M., Hidalgo J. Role of muscle IL-6 in gender-specific metabolism in mice. *PLoS One* 2017, 12, 1–20.
12. Fäldt J., Wernstedt I., Fitzgerald S. M., Wallenius K., Bergström G., Jansson J. O. Reduced exercise endurance in interleukin-6-deficient mice. *Endocrinology* 2004, 145, 2680–2686.
13. Cavalli G., Justice J. N., Boyle K. E., D'Alessandro A., Eisenmesser E. Z., Herrera J. J., Hansen K. C., Nemkov T., Stienstra R., Garlanda C., Mantovani A., Seals D. R., Dagna L., Joosten L. A. B., Ballak D. B., Dinarello C. A. Interleukin 37 reverses the metabolic cost of inflammation, increases oxidative respiration, and improves exercise tolerance. *Proc Natl Acad Sci.* 2017, 114, 2313–2318.
14. Sparkman N. L., Buchanan J. B., Heyen J. R. R., Chen J., Beverly J. L., Johnson R. W. Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. *J Neurosci.* 2006, 26, 10709–10716.
15. Quintana A., Ertz M., Ferrer B., Comes G., Giralt M., Hidalgo J. Astrocyte-specific deficiency of interleukin-6 and its receptor reveal specific roles in survival, body weight and behavior. *Brain Behav Immun.* 2013, 27, 162–173.
16. Justice J. N., Carter C. S., Beck H. J., Gioscia-Ryan R. A., McQueen M., Enoka R. M., Seals D. R. Battery of behavioral tests in mice that models age-associated changes in human motor function. *Age (Omaha)* 2014, 36, 583–595.
17. Dantzer R., O'Connor J. C., Freund G. G., Johnson R. W., Kelley K. W. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008, 9, 46–56.
18. Dunn A. J., Swiergiel A. H., de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev.* 2005, 29, 891–909.
19. Kroetsch J. T., Levy A. S., Zhang H., Aschar-Sobbi R., Liddington D., Offermanns S., Nedospasov S. A., Backx P. H., Heximer S. P., Bolz S-S. Constitutive smooth muscle tumour necrosis factor regulates microvascular myogenic responsiveness and systemic blood pressure. *Nat Commun.* 2017, 8, 14805.
20. Wang X., Chen H., Tian R., Zhang Y., Drutskaya M. S., Wang C., Ge J., Fan Z., Kong D., Wang X., Cai T., Zhou Y., Wang J., Wang J., Wang S., Qin Z., Jia H., Wu Y., Liu J., Nedospasov S. A., Tredget E. E., Lin M., Liu J., Jiang Y., Wu Y. Macrophages induce AKT/beta-catenin-dependent Lgr5+ stem cell activation and hair follicle regeneration through TNF. *Nat Commun.* 2017, 8, 14091.
21. Chiba K., Tsuchiya M., Koide M., Hagiwara Y. Involvement of IL-1 in the maintenance of masseter muscle activity and glucose homeostasis. *PLoS One* 2015, 10: e0143635.
22. Lutosławska G. Interleukin-6 as an adipokine and myokine: The regulatory role of cytokine in adipose tissue and skeletal muscle metabolism. *Hum Mov.* 2012, 13, 372–379.
23. Wallenius V., Wallenius K., Ahren B., Rudling M., Carlsten H., Dickson S. L., Ohlsson C., Jansson J.-O. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med.* 2002, 8, 75–79.
24. Luh L. M., Das I., Bertolotti A. qMotor, a set of rules for sensitive, robust and quantitative measurement of motor performance in mice. *Nat Protoc.* 2016, 12, 1451–1457.

INTERLEUKIN-6: THE LINK BETWEEN INFLAMMATION AND ENDURANCE?

© 2018 M. A. Nosenko^{1,2}, A. S. Yakovleva³, K-S.N. Atretkhany^{1,2},
M. S. Drutskaya^{1,2}, S. A. Nedospasov^{1,2*}

*E-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

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

²Department of Immunology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Lyceum № 2, Moscow, Russia

Received: 06.09.2018. Accepted: 10.09.2018

Systemic inflammation can influence energy balance in the organism, necessary for mobilization of resources for immune response. Many metabolic disorders are associated with inflammation, however the molecular mechanisms, linking inflammation and metabolism, are poorly elucidated. One possible mechanism can be related to proinflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) shown to regulate energy balance, in particularly after physical exercise. In this study we investigated the role of IL-6 in regulation of physical endurance during systemic inflammatory response using IL-6 KO mice. IL-6 deficiency led to decreased ability to perform coordination test on Rotarod. On the other hand, unlike wild-type mice, these mice did not show drop in endurance after LPS challenge. LPS induced IL-6 production in wild-type mice that regulated energy balance and led to decreased endurance. Since IL-6 and IL-6R blockers are used in clinics for therapy of a whole range of diseases, our results may have clinical relevance.

Key words: IL-6, energy balance, Rotarod, lipopolysaccharide

Authors:

Nosenko M. A., junior staff scientist, Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia; PhD student, Immunology Department, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Yakovleva A. S., student, Lyceum № 2, Moscow, Russia;

Atretkhany K-S.N., junior staff scientist, Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia; PhD student, Immunology Department, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Drutskaya M. S., PhD, senior staff scientist, Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia, leading staff scientist, Immunology Department, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Nedospasov S. A., PhD, academician of RAS, Head of laboratory, Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia; Head of Immunology Department, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

119991, Russia, Moscow, ul. Vavilova, 32. Phone: +74991352311 (off.). **E-mail:** sergei.nedospasov@gmail.com.