ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПА СТАРЕНИЯ ПО ИЗМЕНЕНИЮ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 *IN VITRO*

В. В. Греченко, Т. В. Громова ✉, А. Д. Огурцова, Т. Г. Мурадян, Э. Р. Журавлева, Л. В. Ганковская

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В процессе старения изменения в иммунной системе сопровождаются развитием системного стерильного воспаления «inflammaging». Выделяют успешный и патологический фенотипы старения. Степень развития «inflammaging» во многом зависит от соотношения про- и противовоспалительных медиаторов, особенно ИЛ-6 и ИЛ-10. Целью исследования было провести анализ продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 в культурах мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови пациентов как возможного подхода определения фенотипа старения. В работу включены данные пациентов пожилого возраста (n = 80), старческого возраста (n = 100) и долгожителей (n = 30), среди которых выделены подгруппы с успешным и патологическим фенотипами, а также группы сравнения (молодых лиц). Проводили оценку коэффициента стимуляции (КС) по соотношению уровней стимулированной и спонтанной выработки цитокинов. Для успешного фенотипа в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей выявлено снижение КС ИЛ-6 до 5,3 [2,2–14,3] (p < 0,01), 5,3 [3,01–7,8] (p < 0,01), 6,5 [5,2–14,1] соответственно, по отношению к группе сравнения, где показатель составил 17,6 [13,7–31,1] (p < 0,05). При патологическом фенотипе показатели КС ИЛ-6 исследуемых возрастных групп достоверно не отличались от группы сравнения. Для успешного фенотипа в старческом возрасте выявлено повышение КС ИЛ-10 до 6,9 [3,8–13,8] по отношению к уровню группы патологического фенотипа — 3,3 [2,0–5,9] (p < 0,01) и группы сравнения — 2,0 [1,9–2,2] (p < 0,001). В группе долгожителей при патологическом фенотипе значительно повышался КС ИЛ-10 (11,2 [5,4–18,1] против 2,7 [2,3–6,5] p < 0,001) в группе успешного старения, что может свидетельствовать о выраженном компенсаторном противовоспалительном резерве, являющемся фактором выживания и долголетия при наличии большого количества возраст-ассоциированных заболеваний в данной группе.

Ключевые слова: воспалительное старение, цитокины, культура клеток, фенотип старения, маркеры старения

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00137, https://rscf.ru/project/23-15-00137.

Благодарности: директору РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России О. Н. Ткачевой за предоставленные образцы биоматериалов группы долгожителей; руководству ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ», ГБУ Социальный дом «Обручевский» Филиал «Геронтологический центр «Тропарево» за предоставленные образцы биоматериалов пациентов старших возрастных групп.

Вклад авторов: Л. В. Ганковская — руководство исследованием и планирование работы; В. В. Греченко, Т. В. Громова, А. Д. Огурцова, Э. Р. Журавлева — сбор, обработка и анализ материала; В. В. Греченко — статистическая обработка, Т. Г. Мурадян — подбор клинических групп; В. В. Греченко, Т. В. Громова, Л. В. Ганковская — написание текста; А. Д. Огурцова — редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 214 от 13 декабря 2021 г.). От участников исследования получено добровольное информированное согласие и согласие на обработку данных.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Вячеславовна Громова
ул. Островитянова, д. 1, стр. 9, г. Москва, 117997; tvlevashova@gmail.com

Статья получена: 03.08.2025 **Статья принята к печати:** 20.08.2025 **Опубликована онлайн:** 30.08.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.041

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

DETERMINATION OF AGING PHENOTYPE BASED ON THE CHANGES IN SPONTANEOUS AND INDUCED INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-10 PRODUCTION *IN VITRO*

Grechenko VV, Gromova TV ✉, Ogurtsova AD, Muradyan TG, Zhuravleva ER, Gankovskaya LV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

During the aging the immune system alterations are accompanied by developing the systemic, sterile inflammation: inflammaging. Successful and pathological aging phenotypes are distinguished. Inflammaging severity depends largely on the ratio of pro- and anti-inflammatory mediators, especially IL6 and IL10. The study aimed to conduct the analysis of IL6 and IL10 production in the cultures of the patients' peripheral blood mononuclear cells (MNCs) as a possible approach to determining the aging phenotype. The data of elderly patients (n = 80), senile patients (n = 100), and centenarians (n = 30) were included in the study. Among those the groups were allocated with the successful and pathological phenotypes, along with the comparison group (young adults). The stimulation coefficient (SC) was assessed based on the ratio of the levels of stimulated and induced cytokine production. For the successful phenotype in elderly and senile individuals, as well as centenarians, a decrease in the IL6 SC to 5.3 [2.2–14.3] (p < 0.01), 5.3 [3.01–7.8] (p < 0.01), 6.5 [5.2–14.1], respectively, was reported, against the comparison group, where the value was 17.6 [13.7–31.1] (p < 0.05). With the pathological phenotype, the IL6 SC values of the studied age group showed no significant differences from that of the comparison group. For the successful phenotype in senile individuals, the increase in the IL10 SC to 6.9 [3.8–13.8] relative to the values of the group with the pathological phenotype — 3.3 [2.0–5.9] (p < 0.01) and the comparison group — 2.0 [1.9–2.2] (p < 0.001) was reported. In the group of centenarians with the pathological phenotype, there was a significant increase in the IL10 SC (11.2 [5.4–18.1] vs 2.7 [2.3–6.5] p < 0.001) in the group with successful aging, which can indicate the pronounced compensatory anti-inflammatory reserve being a factor of survival and long life in the context of the presence of a large number of age-related disorders in this group.

Keywords: inflammaging, cytokines, cell culture, aging phenotype, markers of aging

Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00137, https://rscf.ru/project/23-15-00137.

Acknowledgements: to O.N. Tkacheva, Head of the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, for the provided biomaterial samples of the group of centenarians; executives of the Diagnostic Clinical Center No. 1, Obruchevsky Social House, branch of the Troparyovo Geriatric Center, for the provided biomaterial samples of patients of older age groups.

Author contribution: Gankovskaya LV — research management and study planning; Grechenko VV, Gromova TV, Ogurtsova AD, Zhuravleva ER — data acquisition, processing, and analysis; Grechenko VV — statistical processing, Muradyan TG — selection of clinical groups; Grechenko VV, Gromova TV, Gankovskaya LV — manuscript writing; Ogurtsova AD — editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 214 dated 13 December 2021). The subjects submitted the informed consent to participation in the study and the consent to data processing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana V. Gromova
Ostrovityanova, 1, stroenie 9, Moscow, 117997; tvlevashova@gmail.com

Received: 03.08.2025 **Accepted:** 20.08.2025 **Published online:** 30.08.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.041

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Увеличение продолжительности жизни и существенный рост доли пожилых людей в структуре населения вызывают большой интерес к изучению механизмов старения. Старение затрагивает все системы организма, в том числе иммунную, которая вносит большой вклад в формирование траекторий старения. Одной из ключевых теорий старения в настоящее время является теория «inflammaging» (в переводе с англ. воспалительное старение) [1]. Согласно этой теории, в процессе старения формируется хроническое стерильное слабовыраженное воспаление, которое может способствовать развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Причиной развития такого воспаления могут являться различные факторы, такие как окислительный стресс, нарушение аутофагии, появление сенесцентных клеток, изменение состава микробиоты, активация инфламмасом и др. [2]. Все указанные факторы ведут к увеличению DAMP (от англ. damage-associated molecular patterns — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением) и PAMP (от англ. pathogen-associated molecular patterns), и как следствие, к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, хемокинов. В зависимости от выраженности воспаления выделяют два фенотипа старения — успешное и патологическое. Успешное старение связано с достижением оптимального уровня физической, когнитивной и психо-социальной адаптации в пожилом возрасте. Патологическое, напротив, сопряжено с ускорением темпов старения, развитием возраст-ассоциированных заболеваний, приводящих к инвалидизации и снижению качества жизни [3]. В связи с этим поиск подходов, определяющих фенотип старения, представляет актуальную задачу.

В литературе имеются многочисленные данные об изменении системы цитокинов при старении [4, 5]. Однако на сегодняшний день практически отсутствуют работы, рассматривающие изменения продукции про- и противовоспалительных цитокинов в широком возрастном диапазоне в аспекте успешного и патологического фенотипов старения. Было показано, что патологический фенотип старения у лиц старческого возраста характеризуется повышением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО, ИЛ-18) в сыворотке крови, в то время как противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10 и ТФР, напротив, снижаются по сравнению с лицами молодого возраста [6]. Однако системные уровни цитокинов не дают ответа на вопрос, как будут отвечать клетки иммунной системы на инфекционные стимулы или повреждение, что может быть важным в контексте оценки прогноза при инфекционной патологии, например при COVID-19, или течения возраст-ассоциированной патологии. Кроме того, уровни наиболее показательных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-10 в периферической крови людей без клинических проявлений системного воспаления остаются низкими, буквально на нижних границах чувствительности современных диагностических тест-систем, что делает достаточно спорной оценку этих показателей в клинике в качестве диагностических и прогностических маркеров воспалительного старения. В связи с этим анализ спонтанной и индуцированной продукции цитокинов мононуклеарными клетками (МНК) в культуре *in vitro* представляется более информативным в определении фенотипа старения.

Цель работы — анализ спонтанной и индуцированной бактериальным липополисахаридом (ЛПС) продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 в культурах МНК периферической крови пациентов старших возрастных групп при различных фенотипах старения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены:

– 80 человек пожилого возраста (средний возраст 68,7 ± 4,3 лет, из них 53 женщины, 27 мужчин);

– 100 пациентов старческого возраста (средний возраст 81,8 ± 5,3 года, из них 72 женщины, 28 мужчин);

– 30 долгожителей (средний возраст 92,7 ± 1,7 года, из них 21 женщина, 9 мужчин).

Все пациенты проходили обследование в ГБУ Геронтологический центр, ГБУЗ г. Москвы «ДКЦ № 1 ДЗМ» г. Москвы.

Критерии исключения: наличие острых заболеваний и обострение хронических заболеваний на момент участия. Критерии включения: возраст обследуемых в соответствии с изучаемой группой; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Для оценки фенотипа старения проводили комплексную гериатрическую оценку (КГО), включающую оценку соматического статуса (индекс коморбидности Чальсона, CCI), физического состояния (краткая батарея тестов физического функционирования, SSPB) и когнитивных функций (шкала ментального состояния, MMSE). Критерии разделения на подгруппы успешного и патологического старения представлены в таблице.

В группу сравнения включены 25 человек молодого возраста (средний возраст 22,4 ± 2,8 года), из которых 16 женщин и 9 мужчин. Все включенные в исследование молодые лица не имели острых и хронических заболеваний на момент участия, не имели ограничений физического функционирования и когнитивных нарушений. Критерии включения: молодой возраст обследуемых; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие острых и хронических заболеваний.

В качестве биологического материала для исследования использовали образцы периферической крови.

Выделение МНК для культивирования осуществляли из периферической крови на градиенте плотности фиколл-урографина (ρ = 1,077 г/см^3) [8]. Выделенные клетки культивировали в течение 24 ч в среде RPMI-1640 (Capricorn cop., США) с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки (Panexin, GMbH, Германия) при температуре

Таблица. Критерии разделения исследуемых групп на подгруппы успешного и патологического старения

	Пожилой возраст		Старческий возраст		Долгожители	
Критерии	Успешное старение	Патологическое старение	Успешное старение	Патологическое старение	Успешное старение	Патологическое старение
CCI	2–3	4+	4–6	7+	4–8	9+
SSPB	11–12	1–10	9–12	0–8	8+	0–5
MMSE	28–30	менее 28	28–30	менее 28	24–30	менее 24*

Примечание: * — по данным [7].

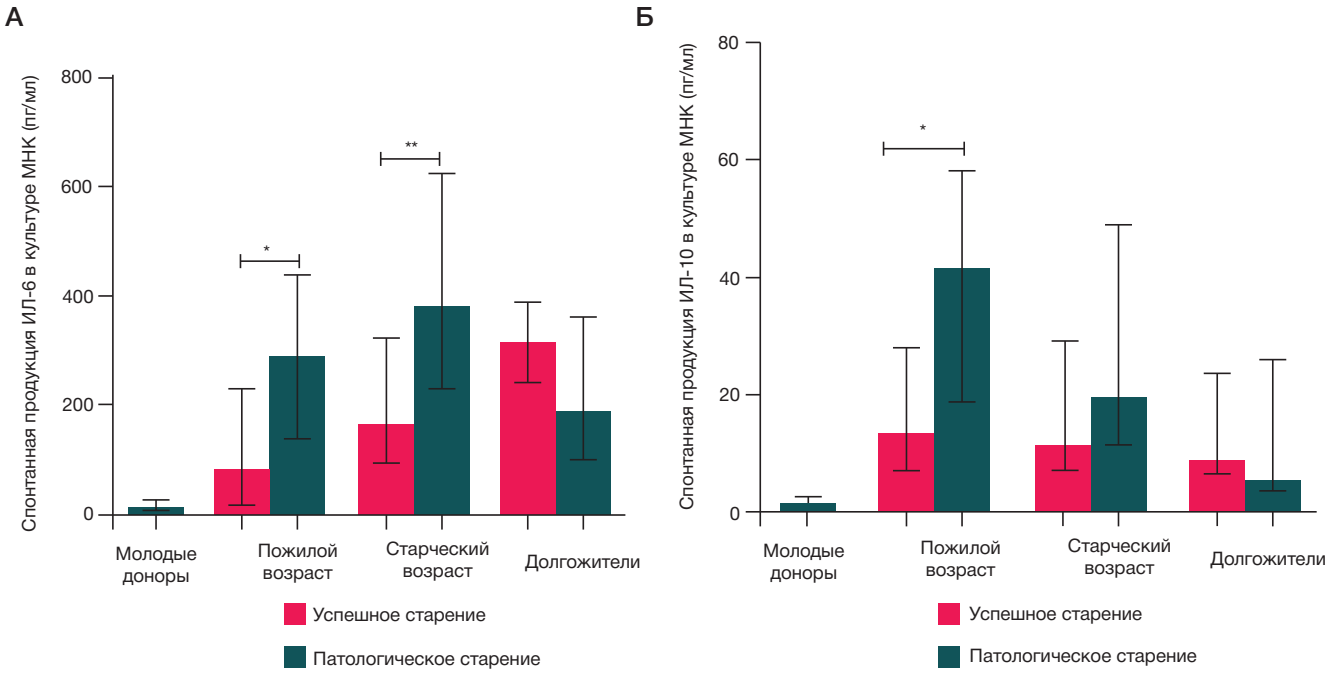

Рис. 1. Спонтанная продукция ИЛ-6 **(А)** и ИЛ-10 **(Б)** в культуре МНК периферической крови лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов (Interquartile range), статистически значимые различия между фенотипами старения внутри исследуемых возрастных групп: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

37 °C и 5% CO_2. Концентрация клеток при культивировании была 1 × 10^6 кл/мл. Для оценки стимулированной продукции цитокинов к клеткам добавляли бактериальный ЛПС (Servicebio, Китай) в рабочей концентрации 0,1 мкг/мл. Спонтанную продукцию цитокинов оценивали в культуре клеток без добавления ЛПС или других стимуляторов.

Концентрацию цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли в супернатантах клеточных культур методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем («Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Inc., США) и GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., США). Для оценки статистических различий между исследуемыми группами применяли критерий Kruskall–Wallis Test с апостериорным (post-hoc) критерием Данна для множественных сравнений (Dunn's Multiple Comparison Test). Различия между группами считали значимыми при *p*-значении менее 0,05 (уровень значимости $\alpha = 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные нами результаты показывают значимо повышенную базальную продукцию как ИЛ-6, так и ИЛ-10 во всех исследуемых группах, по отношению к группе сравнения молодого возраста, где уровни этих цитокинов составляли 12,5 [7,7–23,2] пг/мл и 1,4 [0,8–2,2] пг/мл соответственно (рис. 1). При этом для пожилого и старческого возрастов в подгруппах с патологическим фенотипом старения характерно также повышение ИЛ-6 по сравнению с успешным фенотипом (рис. 1А). Так, в пожилом возрасте для патологического фенотипа уровень спонтанной продукции ИЛ-6 достигал 289 [138–437] пг/мл, в то время как для успешного фенотипа — 84,8 [19,4–232] пг/мл, а в старческом возрасте он составил 377 [225–624] пг/мл — для патологического фенотипа и 163 [97,3–319] пг/мл — для успешного фенотипа соответственно. Для группы долгожителей достоверных различий между фенотипами не выявлено. В то же время для патологического фенотипа в группе пожилого возраста характерно повышение и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 до 41,1 [18,5–58,1] пг/мл по сравнению с успешным фенотипом (13,2 [7,3–27,9] пг/мл). В группе старческого возраста отмечена лишь тенденция к его повышению (рис. 1Б).

Помимо изучения спонтанной продукции цитокинов МНК периферической крови проводили стимуляцию клеток бактериальным ЛПС. Такой подход может быть рассмотрен как способ оценки потенциальной про- и противовоспалительной активности клеток врожденного иммунитета.

Стимулированная продукция ИЛ-6 увеличивается во всех группах и имеет тот же общий характер изменений, что и спонтанная продукция (рис. 2А).

Однако результаты измерения ИЛ-10 были более интересны (рис. 2Б). Так, в подгруппе успешного старения пациентов старческого возраста выявлены значимо ($p < 0,05$) более высокие уровни — 117,3 [61,3–318,2] пг/мл — по сравнению с подгруппой патологического фенотипа, где значения составили 57,4 [10,8–172,3] пг/мл. У пациентов пожилого возраста и долгожителей с разными фенотипами старения достоверных различий в продукции ИЛ-10 не выявлено.

Для лучшей интерпретации этих данных в качестве интегрального показателя спонтанной и стимулированной выработки цитокинов использовали коэффициент стимуляции (КС), представляющий собой соотношение стимулированной продукции цитокина к его спонтанной продукции МНК периферической крови. Данный коэффициент может быть рассмотрен как показатель готовности клеток к выработке про- и противовоспалительных цитокинов в ответ на PAMP и DAMP [9]. Увеличение КС для того или иного цитокина может свидетельствовать о повышенной готовности к его выработке, в то время как снижение — о снижении такой готовности.

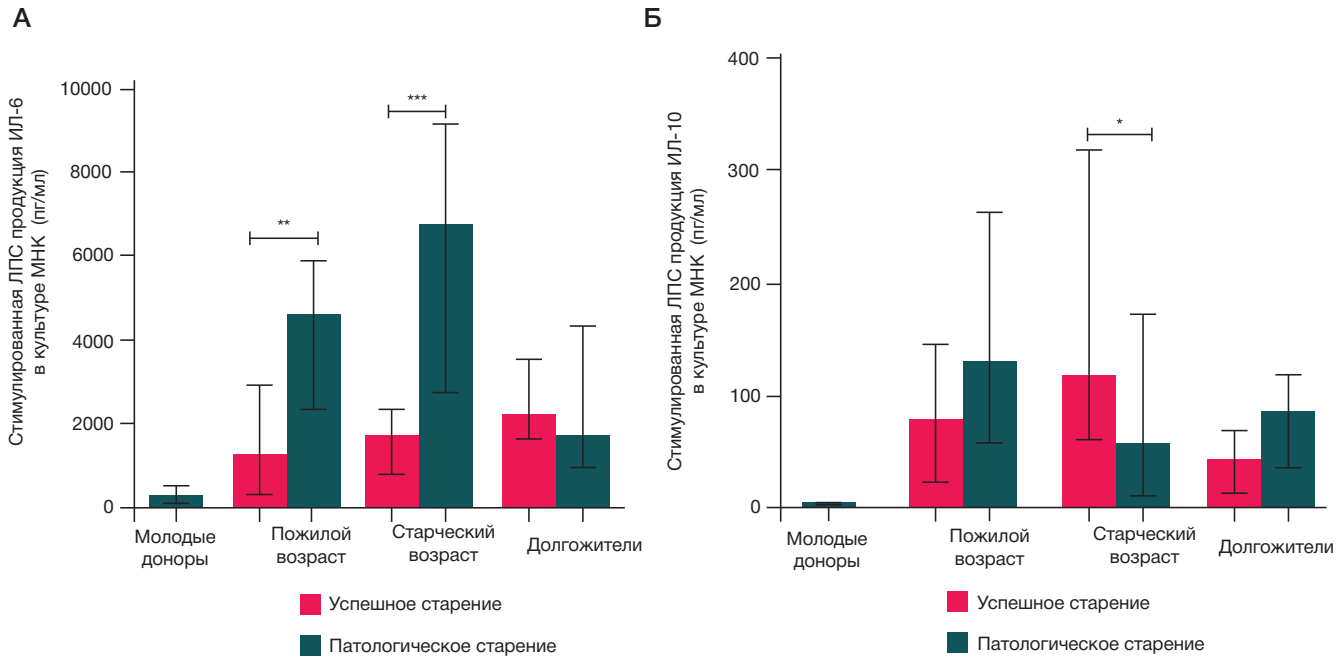

Рис. 2. ЛПС-индуцированная продукция ИЛ-6 **(А)** и ИЛ-10 **(Б)** в культуре МНК периферической крови лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов (Interquartile range), статистически значимые различия между фенотипами старения внутри исследуемых возрастных групп: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

КС для ИЛ-6 (КСИЛ-6) максимален в группе сравнения — 17,6 [13,7–31,1] (рис. 3А), что говорит о высокой реактивности клеток в молодом возрасте. При этом успешный фенотип старения демонстрирует значимое снижение КСИЛ-6 с возрастом, что отражает адаптационный характер иммуностарения. У людей пожилого возраста значения КСИЛ-6 составляли 5,3 [2,2–14,3], у людей старческого возраста — 5,3 [3,01–7,8], для долгожителей — 6,5 [5,2–14,1]. Хотя при патологическом фенотипе в пожилом и старческом возрасте КСИЛ-6 имеет тенденцию к снижению, достоверно он не отличается от такового у молодых лиц и остается значимо повышенным по сравнению с таким показателем при успешном фенотипе. Долгожители являются особой группой, где наличие возраст-ассоциированной патологии не помешало большой продолжительности жизни, и у них отмечали преимущественно сниженный КСИЛ-6 как для успешного, так и для патологического фенотипов старения. КС для ИЛ-10 (КСИЛ-10) демонстрируют противоположные изменения (рис. 3Б). С возрастом отмечается рост этого показателя, по сравнению с группой молодых лиц, где он составлял 2,0 [1,9–2,2]. Однако в пожилом возрасте значимых различий как по сравнению с молодыми людьми, так и между фенотипами старения не наблюдается. Учитывая повышенную готовность к продукции клетками ИЛ-6 при патологическом старении в этом возрасте, это можно интерпретировать как нарушение баланса про- и противовоспалительных сигналов, что является признаком развивающегося воспалительного старения [10]. В старческом возрасте данный дисбаланс проявляется еще больше: для ИЛ-6 и ИЛ-10 отмечены разнонаправленные изменения КС в подгруппах успешного и патологического старения. В подгруппе успешного старения повышен КСИЛ-10 до 6,9 [3,8–13,8] по сравнению с 3,3 [2,0–5,9], выявленным при патологическом фенотипе старения. В группе патологического старения повышенным оказывается КСИЛ-6 — 13,2 [7,4–25,3] против 5,3 [3,01–7,8] в подгруппе успешного старения. В группе долгожителей КСИЛ-10 значимо повышается в подгруппе патологического старения и составляет 11,2 [5,4–18,1], в то время как при успешном старении показатель был на уровне 2,7 [2,3–6,5] и достоверно не отличался от такового в группе сравнения.

Ограничение исследования

В настоящем исследовании не учитывалось влияние пола на полученные результаты, а также влияние наличия отдельных возраст-ассоциированных заболеваний у пациентов исследуемых групп.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многочисленные исследования системных уровней цитокинов показывают, что повышенные концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1b, ФНО, ИЛ-18 и ИЛ-6, в крови ассоциированы с гериатрическими синдромами, такими как старческая астения, саркопения и др. [11], а также более тяжелым течением возраст-ассоциированной патологии и, в ряде случаев, риском смерти [12]. При этом существующие данные по противовоспалительным цитокинам менее информативны. Относительно ИЛ-10 известно, что его повышение не ассоциировано с наличием заболеваний и гериатрических синдромов [13].

Согласно исследованиям, для долгожителей характерно повышение системного уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 [14] и ТФР-β [15] (по сравнению с людьми старческого возраста), наши предыдущие результаты тоже соответствуют этим данным [2]. Однако для пожилой и старческой возрастных групп такие данные мало применимы, поскольку уровни противовоспалительных цитокинов оказываются низкими и не показывают связи с возраст-ассоциированной патологией.

Для процесса воспалительного старения характерно медленное повышение уровней провоспалительных цитокинов, протекающее бессимптомно и обозначаемое как низкоуровневое воспаление. В то же время развитие инфекционных заболеваний или обострение

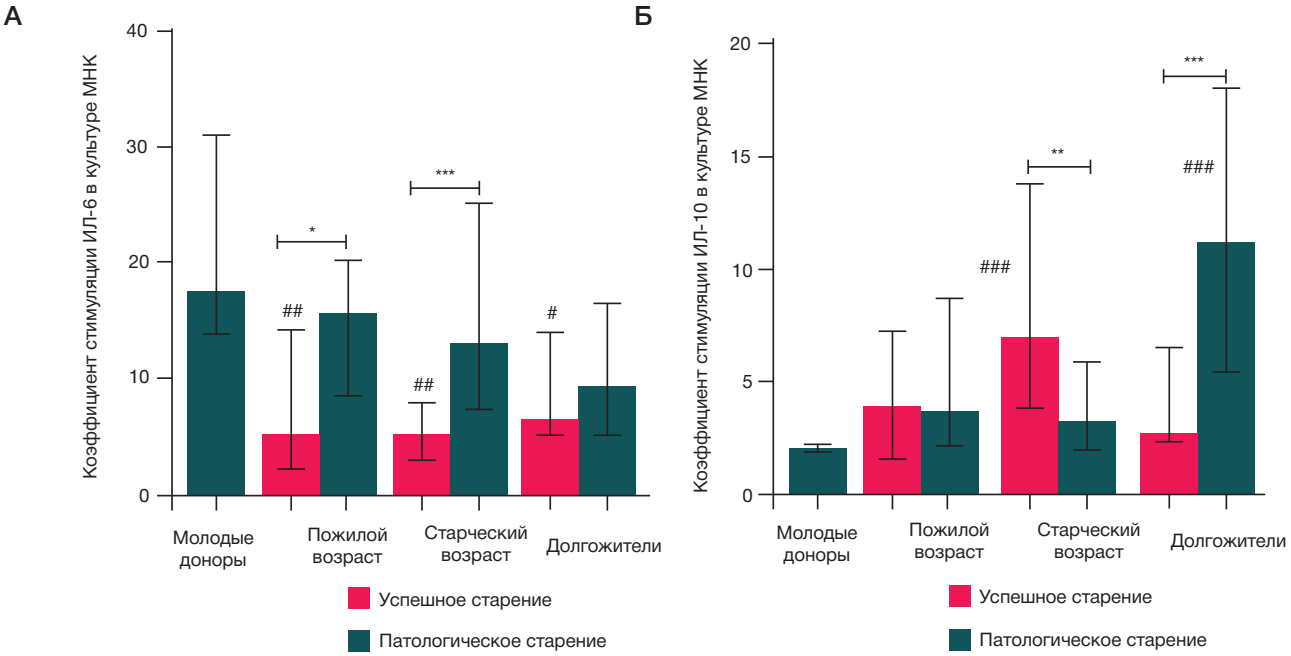

Рис. 3. Коэффициенты стимуляции продукции ИЛ-6 **(А)** и ИЛ-10 **(Б)** в культуре МНК периферической крови лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов (Interquartile range), статистически значимые различия между фенотипами старения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; статистически значимые различия по отношению к группе сравнения (молодые доноры): # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$

хронической неинфекционной патологии приводит к выходу воспалительной реакции на клинически значимый уровень, однако оценку реактивности иммунной системы в таких ситуациях, как правило, не проводят. Исследование продукции ИЛ-10 и ИЛ-6 *in vitro* может рассматриваться в качестве оценки такой реактивности.

Повышение спонтанной продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 в культурах МНК *in vitro* у лиц старших возрастных групп по сравнению с молодыми донорами можно интерпретировать как наличие предстимуляции клеток на уровне организма за счет увеличения циркулирующих молекулярных паттернов PAMP и DAMP [16]. Это соотносится с существующими литературными данными. В частности показано, что с возрастом увеличивается как базальная, так и стимулированная продукция ФНО клетками периферической крови [17]. Такая предстимуляция в большей степени выражена при патологическом фенотипе старения в пожилом и старческом возрасте. В группе пожилого возраста обращает на себя внимание также значимое повышение ИЛ-10, что может рассматриваться как компенсаторная реакция, тормозящая провоспалительную активность. В группе долгожителей с разными фенотипами не выявлено достоверных различий в спонтанной выработке цитокинов.

Стимуляция клеток ЛПС во всех возрастных группах приводит к увеличению выработки как ИЛ-6, так и ИЛ-10, превышая уровень цитокинов при тех же условиях у молодых лиц. Однако для патологического фенотипа старения уже в пожилом возрасте характерны более высокие уровни ИЛ-6, по сравнению с успешным фенотипом, что свидетельствует о начале проявлений inflammaging и установлении неблагоприятной траектории процесса старения [18]. В старческом возрасте при патологическом фенотипе эти проявления дополняются сниженной стимулированной продукцией ИЛ-10, по сравнению с успешным фенотипом старения.

Анализ КС как интегрального показателя, отражающего реактивность клеток при выработке цитокинов, показывает, что при успешном фенотипе старения для всех старших возрастных групп, включая долгожителей, происходит снижение КСИЛ-6 по сравнению с молодыми лицами. Это может рассматриваться как благоприятный адаптивный процесс, сопровождающий старение, показывающий, что несмотря на общее повышение базальной продукции ИЛ-6, готовность к дальнейшей провоспалительной активности ограничивается, что тормозит воспалительное старение. В то время как отсутствие или недостаточное снижение реактивности в отношении выработки ИЛ-6 с возрастом говорит о неблагоприятном течении процесса старения. При этом КСИЛ-10, отражающий готовность к продукции ИЛ-10, напротив, имеет тенденцию к повышению с возрастом. Хотя для пожилого возраста не продемонстрировано значимых различий КСИЛ-10 ни между фенотипами старения, ни по сравнению с молодыми людьми, уже в старческом возрасте его повышение говорит об успешном фенотипе старения.

Уже отмечалось, что долгожители являются особой группой, и здесь мы видим значительное повышение КСИЛ-10 именно в подгруппе патологического старения, что может играть роль противовеса процессов воспалительного старения в данной группе, являясь одним из возможных факторов, обусловливающих длительный срок жизни таких людей [4]. Таким образом, можно сказать, что успешная траектория старения выглядит как снижение готовности к продукции ИЛ-6 и повышение готовности к продукции ИЛ-10. Сходные данные получены на моделях линии долгоживущих крыс, у которых показано повышение базальной и стимулированной экспрессии ИЛ-10 перитонеальными макрофагами, в то время как аналогичные уровни ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов ниже, чем у старых животных контрольных линий [19].

Старческий возраст, вероятно, является критическим периодом, когда наметившийся в пожилом возрасте дисбаланс про- и противовоспалительных факторов приводит к выраженным проявлениям провоспалительного

фенотипа старения [20, 21], таким как быстрое развитие многочисленной возраст-ассоциированной патологии и проявления старения со стороны как физического состояния, так и когнитивных функций.

Несмотря на то что повышение противовоспалительной активности, в частности связанной с ИЛ-10, может быть фактором риска возникновения как инфекционных заболеваний, так и онкологической патологии, оно носит позитивный характер, являясь ингибитором процессов воспалительного старения. Таким образом про- и противовоспалительные цитокины демонстрируют двойственную природу, выступая как защитными, так и патогенетическими факторами. Воспаление — ключевой компонент иммунных реакций в ответ на патогены, однако его избыточность может приводить к многочисленным неинфекционным заболеваниям и повышать их летальность. Эволюционно иммунная система оптимизирована для борьбы с инфекциями в молодом возрасте, когда провоспалительные реакции критически важны для выживания. Однако в более поздние возрастные периоды чрезмерное воспаление становится фактором риска развития возраст-ассоциированных заболеваний, тогда как ограничение воспаления с участием системы противовоспалительных цитокинов может способствовать долголетию.

ВЫВОДЫ

Процесс старения сопровождается различными изменениями в организме, включая изменения в иммунной системе. Старение иммунной системы и воспалительное старение — это два связанных процесса, неизбежно присутствующие в организме с возрастом. Находясь в зависимости от внешних факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, они формируют течение старости. Если организм в ходе старения и связанных с ним изменений в системе врожденного иммунитета продолжает адекватно отвечать на внешние и внутренние сигналы опасности (PAMP и DAMP), то можно говорить об успешном типе старения, которое в свою очередь сопровождается преобладанием противовоспалительного статуса, что компенсирует избыточно усиленную воспалительную активность. В случае, когда порог адекватного реагирования преодолен, и организм отвечает избыточной выработкой провоспалительных медиаторов, не компенсируя это противовоспалительными компонентами, развивается патологический тип старения. Разработан подход оценки фенотипа старения, основанный на определении коэффициента стимуляции, представляющего собой соотношение стимулированной продукции цитокинов МНК периферической крови к спонтанной продукции. Данный коэффициент можно рассматривать как показатель развития inflammaging. Снижение КС ИЛ-6 и в то же время повышение КС ИЛ-10 было отмечено у лиц пожилого и старческого возраста при успешном фенотипе старения. В группе долгожителей при патологическом фенотипе старения отмечено значительное повышение КС ИЛ-10, что может свидетельствовать о выраженном компенсаторном противовоспалительном резерве, являющемся фактором выживания и долголетия при наличии полиморбидности.

Функциональная оценка про-/противовоспалительной активности клеток врожденного иммунитета может стать основой для индивидуального подхода к профилактике возрастной патологии, направленного на поддержание адекватных условий внешней и внутренней среды, продуманного подавления воспаления, включая медикаментозное, формирует возможность активного долголетия.

Литература

1. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000; 908: 208–18. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
2. Ганковская Л. В., Артемьева О. В., Намазова-Баранова Л. С. и др. Иммунологические аспекты старения и возраст-ассоциированная патология. М.: ПедиатрЪ, 2021; 156 с.
3. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-nflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mechanisms of Ageing and Development. 2007; 128: 92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
4. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. Arch Immunol Ther Exp. 2016; 64: 111–26. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3.
5. Puzianowska-Kuznicka M, Owczarz M, Wieczorowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. Immun Aging. 2016; 13: no.21. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x.
6. Греченко В. В., Артемьева О. В., Громова Т. В., Ганковская Л. В. Изменение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у лиц старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения. Иммунология. 2024; 45 (5): 594–603. Available from: https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-5-594-603.
7. Hayashida DY, Jacinto AF, Araújo LMQ, Almada Filho CMDI, Tommaso AB, Cendoroglo MS. Association between baseline Mini-Mental State Examination score and dementia incidence in a cohort of oldest old. Arq Neuropsiquiatr. 2021; 79 (12): 1090–4. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0543.
8. Zhu W, Revu S, Chen C, Dahl M, Ramkumar A, Kelly C, et al. Aging-dependent change in Th17 and cytokine response in multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2025; 22 (1): 150. DOI: 10.1186/s12974-025-03474-8. PMID: 40474243; PMCID: PMC12142853.
9. Bogatyreva AI, Gerasimova EV, Kirichenko TV, Markina YV, Popkova TV, Shalygina MV, et al. Proinflammatory Activation of Monocytes in Patients with Immunoinflammatory Rheumatic Diseases. Dokl Biochem Biophys. 2024; 517 (1): 228–34. DOI: 10.1134/S1607672924700959. Epub 2024 Jul 13. PMID: 39002011.
10. Franceschi C, Salvioli S, Garagnani P, de Eguileor M, Monti D, Capri M. Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. Front in Immunology. 2017; 8: 982. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00982.
11. Pinti M, et al. A Comprehensive Analysis of Cytokine Network in Centenarians. Int J Mol Sci. 2023; 24 (3): 2719. DOI: 10.3390/ijms24032719.
12. Tylutka A, Walas L, Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1b and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2024; 15: 1330386. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1330386.
13. Arosio B, Ferri E, Mari D, Tobaldini E, Vitale G, Montano N. The influence of inflammation and frailty in the aging continuum. Mech Ageing Dev. 2023; 215:111872. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111872).
14. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured. Nutr Rev. 2007; 65 (12 Pt 2): 173–76. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00358.x.
15. Zhou L, Ge M, Zhang Y, Wu X, Leng M, Gan C, et al. Centenarians Alleviate Inflammaging by Changing the Ratio and Secretory

Phenotypes of T Helper 17 and Regulatory T Cells. Front Pharmacol. 2022; 13: 877709. DOI: 10.3389/fphar.2022.877709.
16. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2023; 64: 109–22. DOI: https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6.
17. Bailey KL, Smith LM, Heires AJ, Katafiasz DM, Romberger DJ, LeVan TD. Aging leads to dysfunctional innate immune responses to TLR2 and TLR4 agonists. Aging Clin Exp Res. 2019; 31 (9): 1185–93. DOI: 10.1007/s40520-018-1064-0).
18. Olivieri F, Prattichizzo F, Lattanzio F, Bonfigli AR, Spazzafumo L. Antifragility and antiinflammaging: Can they play a role for a healthy longevity? Ageing Research Reviews. 2023; 84: 101836. DOI: 101836https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101836.
19. Dimitrijević M, Aleksić I, Vujić V, Stanojević S, Pilipović I, von Hörsten S, et al. Peritoneal exudate cells from long-lived rats exhibit increased IL-10/IL-1β expression ratio and preserved NO/urea ratio following LPS-stimulation in vitro. Age (Dordr). 2014; 36 (4): 9696. DOI: 10.1007/s11357-014-9696-2).
20. Silva R, Travassos L, Dutra F. The dichotomic role of single cytokines: Fine-tuning immune responses. Cytokine. 2024; 156408. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156408.
21. Silva R. The dichotomic role of cytokines in aging. Biogerontology. 2025; 26: 17. Available from: https://doi.org/10.1007/s10522-024-10152-4.

References

1. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000; 908: 208–18. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
2. Gankovskaya LV, Artemyeva OV, Namazova-Baranova LS, et al. Immunologicheskie aspekty starenija i vozrast-associirovannaja patologija. M.: Pediatr, 2021; 156 s. Russian.
3. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-nflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mechanisms of Ageing and Development. 2007; 128: 92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
4. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. Arch Immunol Ther Exp. 2016; 64: 111–26. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3.
5. Puzianowska-Kuznicka M, Owczarz M, Wieczorowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. Immun Aging. 2016; 13: no.21. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x.
6. Grechenko VV, Artemyeva OV, Gromova TV, Gankovskaya LV. Izmenenie urovnej pro- i protivovospalitel'nyh citokinov u lic starcheskogo vozrasta i dolgozhitelej pri razlichnyh fenotipah starenija. Immunologija. 2024; 45 (5): 594–603. Available from: https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-5-594-603. Russian. Available from: https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-5-594-603.
7. Hayashida DY, Jacinto AF, Araújo LMQ, Almada Filho CMDI, Tommaso AB, Cendoroglo MS. Association between baseline Mini-Mental State Examination score and dementia incidence in a cohort of oldest old. Arq Neuropsiquiatr. 2021; 79 (12): 1090–4. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0543.
8. Zhu W, Revu S, Chen C, Dahl M, Ramkumar A, Kelly C, et al. Aging-dependent change in Th17 and cytokine response in multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2025; 22 (1): 150. DOI: 10.1186/s12974-025-03474-8. PMID: 40474243; PMCID: PMC12142853.
9. Bogatyreva AI, Gerasimova EV, Kirichenko TV, Markina YV, Popkova TV, Shalygina MV, et al. Proinflammatory Activation of Monocytes in Patients with Immunoinflammatory Rheumatic Diseases. Dokl Biochem Biophys. 2024; 517 (1): 228–34. DOI: 10.1134/S1607672924700959. Epub 2024 Jul 13. PMID: 39002011.
10. Franceschi C, Salvioli S, Garagnani P, de Eguileor M, Monti D, Capri M. Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. Front in Immunology. 2017; 8: 982. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00982.
11. Pinti M, et al. A Comprehensive Analysis of Cytokine Network in Centenarians. Int J Mol Sci. 2023; 24 (3): 2719. DOI: 10.3390/ijms24032719.
12. Tylutka A, Walas L, Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1b and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2024; 15: 1330386. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1330386.
13. Arosio B, Ferri E, Mari D, Tobaldini E, Vitale G, Montano N. The influence of inflammation and frailty in the aging continuum. Mech Ageing Dev. 2023; 215:111872. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111872).
14. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured. Nutr Rev. 2007; 65 (12 Pt 2): 173–76. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00358.x.
15. Zhou L, Ge M, Zhang Y, Wu X, Leng M, Gan C, et al. Centenarians Alleviate Inflammaging by Changing the Ratio and Secretory Phenotypes of T Helper 17 and Regulatory T Cells. Front Pharmacol. 2022; 13: 877709. DOI: 10.3389/fphar.2022.877709.
16. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, et al.. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2023; 64: 109–22. DOI: https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6.
17. Bailey KL, Smith LM, Heires AJ, Katafiasz DM, Romberger DJ, LeVan TD. Aging leads to dysfunctional innate immune responses to TLR2 and TLR4 agonists. Aging Clin Exp Res. 2019; 31 (9): 1185–93. DOI: 10.1007/s40520-018-1064-0).
18. Olivieri F, Prattichizzo F, Lattanzio F, Bonfigli AR, Spazzafumo L. Antifragility and antiinflammaging: Can they play a role for a healthy longevity? Ageing Research Reviews. 2023; 84: 101836. DOI: 101836https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101836.
19. Dimitrijević M, Aleksić I, Vujić V, Stanojević S, Pilipović I, von Hörsten S, et al. Peritoneal exudate cells from long-lived rats exhibit increased IL-10/IL-1β expression ratio and preserved NO/urea ratio following LPS-stimulation in vitro. Age (Dordr). 2014; 36 (4): 9696. DOI: 10.1007/s11357-014-9696-2).
20. Silva R, Travassos L, Dutra F. The dichotomic role of single cytokines: Fine-tuning immune responses. Cytokine. 2024; 156408. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156408.
21. Silva R. The dichotomic role of cytokines in aging. Biogerontology. 2025; 26: 17. Available from: https://doi.org/10.1007/s10522-024-10152-4.