

МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

Лукьянова С.О., Греченко В.В., Артемьева О.В., Стражеско И.Д.,
Ганковская Л.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни делает изучение аспектов старения и возраст-ассоциированной патологии актуальным. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе гериатрических синдромов, остаются недостаточно изученными, предполагают, что хроническое стерильное воспаление (inflammaging) может быть ключевым фактором, который связывает старческую астению и саркопению. Группами ученых ведутся работы по поиску биомаркеров, ассоциированных с различными фенотипами старения, среди наиболее изученных иммунологических маркеров старения выделяют IL-1 β , IL-6, TNF α , С-реактивный белок. Исследование посвящено комплексной оценке уровня экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR2, генов цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 у долгожителей с синдромом старческой астении, саркопенией. В работу были включены 219 долгожителей, которым была проведена комплексная гериатрическая оценка в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Была выделена подгруппа, включающая 161 пациента, соответствующих критериям однородности по сопутствующей патологии с использованием индекса коморбидности Чарлсона. Далее были выделены клинические группы долгожителей по гериатрическим синдромам с наличием старческой астении ($n = 77$) и отсутствием старческой астении ($n = 84$), с наличием саркопении ($n = 130$) и ее отсутствием ($n = 31$). Показано, что синдром старческой астении сопровождается увеличением экспрессии гена *TLR2*, генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, повышением концентрации цитокина IL-6 в сыворотке крови по сравнению с группой без этого синдрома. Установлено, что саркопения сочетается с повышением экспрессии гена *IL6*, продукции цитокинов IL-1 β и IL-6, а также снижением экспрессии гена и продукции противовоспалительного цитокина IL-10 по сравнению с группой без саркопении. Выявлено, что у долгожителей с саркопенией соотношение концентрации цитокинов IL-6/IL-10 в 5 раз выше, чем у долгожителей без саркопении, а у пациентов с астенией – в 3,4 раза выше, чем у долгожителей без этого синдрома. Увеличение показателя IL-6/IL-10 ассоциировались с высокой вероятностью развития астении и саркопении. Таким образом, полученные в ходе исследования результаты подтверждают участие воспалительного старения в патогенезе гериатрических синдромов у долгожителей. Соотношение IL-6/IL-10, характеризующее дисбаланс про- и

Адрес для переписки:

Лукьянова Светлана Олеговна
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ
117513, Россия, Москва ул. Островитянова, 1.
Тел.: 8 (915) 182-37-62.
E-mail: lukyanovasv@mail.ru

Address for correspondence:

Svetlana O. Lukyanova
N. Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovitianov St
Moscow
117513 Russian Federation
Phone: +7 (915) 182-37-62.
E-mail: lukyanovasv@mail.ru

Образец цитирования:

С.О. Лукьянова, В.В. Греченко, О.В. Артемьева,
И.Д. Стражеско, Л.В. Ганковская «Маркеры
воспалительного старения при гериатрических
синдромах» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27,
№ 3. С. 643-650.
doi: 10.15789/1563-0625-BOI-3207

© Лукьянова С.О. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.O. Lukyanova, V.V. Grechenko, O.V. Artemieva,
I.D. Strajesko, L.V. Gankovskaya "Biomarkers of
inflammaging in geriatric syndromes", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 643-650.
doi: 10.15789/1563-0625-BOI-3207

© Lukyanova S.O. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-BOI-3207

противовоспалительных факторов в сыворотке крови долгожителей, можно рассматривать как потенциальный маркер выраженности воспаления и развития старческой астении и саркопении.

Ключевые слова: воспалительное старение, долголетие, экспрессия генов, цитокины, синдром старческой астении, саркопения

BIOMARKERS OF INFLAMMAGING IN GERIATRIC SYNDROMES

Lukyanova S.O., Grechenko V.V., Artemieva O.V., Strajesko I.D., Gankovskaya L.V.

N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The worldwide trend towards increasing life expectancy makes relevant the studies on aging and age-associated pathology. The pathophysiologic mechanisms underlying geriatric syndromes remain insufficiently studied. It is hypothesized that chronic sterile inflammation (inflammaging) may be a key factor that links senile asthenia and sarcopenia. Several scientific teams are searching for biomarkers associated with different aging phenotypes. IL-1 β , IL-6, TNF α , and C-reactive protein are among the most studied immunologic markers of aging. The study is devoted to a comprehensive evaluation of expression level of TLR2 pattern-recognizing receptor gene as well as IL-1 β , IL-6, IL-10 cytokine genes, and the contents of IL-1 β , IL-6, IL-10 cytokines in long-livers with senile asthenia and sarcopenia. We included 219 nonagenarians who underwent a comprehensive geriatric evaluation according to current clinical guidelines. A subgroup including 161 patients meeting the homogeneity criteria for comorbidity was assessed by the Charlson comorbidity index. Further on, the clinical groups of long-livers were identified according to geriatric syndromes with the presence of senile asthenia (n = 77) and absence of frailty (n = 84); with sarcopenia (n = 130), and free of sarcopenia (n = 31). It was shown that the frailty is accompanied by increased expression of *TLR2* gene, genes of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6, increased concentration of serum cytokine IL-6 compared to the group without this syndrome. It was found that sarcopenia is combined with increased *IL6* gene expression, IL-1 β and IL-6 cytokine production, and decreased gene expression and production of anti-inflammatory cytokine IL-10 compared to the group without sarcopenia. The ratio of IL-6/IL-10 cytokine concentration was found to be 5 times higher in long-livers with sarcopenia than in nonagenarians without sarcopenia, being 3.4 times higher in patients with senile asthenia than in nonagenarians without this syndrome. Increased IL-6/IL-10 ratio was associated with high probability of developing frailty and sarcopenia. Hence, the results of our study confirm the involvement of inflammatory aging in pathogenesis of geriatric syndromes in long-livers. The IL-6/IL-10 ratio, which characterizes the imbalance of pro- and anti-inflammatory factors in blood serum of nonagenarians, may be considered a potential marker of inflammation severity, evolving frailty and sarcopenia.

Keywords: inflammaging, longevity, gene expression, frailty, cytokine, sarcopenia

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00137, <http://rscf.ru/project/23-15-00137/>.

Введение

В последние десятилетия наблюдается устойчивая общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни. Этот феномен сопровождается значительным ростом как численности, так и доли населения, достигшего возраста 90 лет и более, которое, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, от-

носят к категории долгожителей [1]. Такая демографическая ситуация делает изучение аспектов старения и различных траекторий старения все более актуальным.

Долгожители представляют собой неоднородную популяцию с разными функциональными возможностями и уровнем здоровья, с наличием или отсутствием возраст-ассоциированных заболеваний, гериатрических синдромов. Саркопении и старческая астения — это два взаимосвязанных гериатрических синдрома, имеющих схожие патофизиологические механизмы. Оба

состояния характеризуются снижением физиологических резервов организма и увеличением уязвимости к стрессовым факторам, что приводит к ухудшению функционального статуса, снижению качества жизни и повышенному риску неблагоприятных исходов. Хотя каждый из этих синдромов может возникать независимо у пожилых людей, оба часто наблюдаются одновременно. Снижение мышечной массы и силы является важным предиктором развития старческой астении, так как приводит к ограничению физической активности. В то же время системные нарушения, характерные для астении, могут усугублять саркопенический процесс, способствуя его прогрессированию [9].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе саркопении и астении, остаются недостаточно изученными, предполагают, что хроническое стерильное воспаление (inflammaging) может быть ключевым фактором, который связывает старческую астению и саркопению [13]. Группами ученых ведутся работы по поиску биомаркеров, ассоциированных с различными фенотипами старения, среди наиболее изученных иммунологических маркеров старения выделяют IL-1 β , IL-6, TNF α , С-реактивный белок. В связи с этим **целью настоящего исследования** явилась комплексная оценка уровня экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR2, генов цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 в лейкоцитах и содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 в сыворотке крови у долгожителей с синдромом старческой астении, саркопений.

Материалы и методы

В исследование были включены 219 долгожителей (средний возраст 92,1 года, 77 мужчин и 142 женщины), проходившие обследование в Российском геронтологическом научно-клиническом центре РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (директор — член-корреспондент РАН, д.м.н. Ткачева О.Н.). Работа проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и получила одобрение локального этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол заседания № 213 от 13.12.2021).

В анализ вошли пациенты в возрасте от 90 до 100 лет, давшие письменное информированное согласие на участие, а также не имеющие острых инфекционных заболеваний на момент обследования. Каждому участнику была проведена комплексная гериатрическая оценка в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Диагностика синдрома старческой астении осуществлялась на основании результатов краткой батареи тестов физического функционирования

(Short Physical Performance Battery, SPPB). Значение ≤ 7 баллов по шкале SPPB рассматривалось как критерий наличия старческой астении. Саркопения выставлялась при получении 4 баллов и выше в опроснике SARC-F или снижения показателей мышечной силы на основании кистевой динамометрии с учетом индекса массы тела.

Для изучения профиля экспрессии исследуемых генов и цитокинов при гериатрических синдромах из общего числа участников была выделена подгруппа, включающая 161 пациента (102 женщины, 59 мужчин, средний возраст 92,1 года), соответствующих критериям однородности по сопутствующей патологии. Для формирования данной выборки использовался индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI). В анализ включались пациенты с суммой баллов ≤ 3 по CCI, имеющие только сердечно-сосудистые заболевания.

Далее были выделены клинические группы долгожителей по гериатрическим синдромам с наличием старческой астении ($n = 77$) и отсутствием старческой астении ($n = 84$), с наличием саркопении ($n = 130$) и ее отсутствием ($n = 31$). Сформированная когорта позволила минимизировать влияние полиморбидности и провести целенаправленный анализ связи экспрессии генов и выработки цитокинов с ключевыми гериатрическими синдромами.

В качестве биологического материала для исследования использовали образцы периферической крови. Для определения уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительного цитокина (IL-10), гена паттерн-распознающего рецептора TLR2 в лейкоцитах периферической крови применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) согласно отработанному нами ранее протоколу [2].

Для определения концентрации IL-1 β , IL-6, IL-10 в сыворотке крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (коммерческие наборы для иммуноферментного анализа фирмы АО «Вектор-Бест», Россия) строго по методике производителя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2016, GraphPad Prism 8 и IBM SPSS Statistics 26. Проверка нормальности распределения выборок проводилась с применением критерия Колмогорова—Смирнова. В связи с тем, что не все переменные соответствовали критериям нормального распределения, при сравнении исследуемых групп предпочтение отдавалось непараметрическим методам. В частности, для попарного сравнения использовался критерий Манна—Уитни, а при анализе различий между

несколькими группами — критерий Краскела—Уоллиса, при этом различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. В дополнение к основным методам выполнялся одномерный логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых, что позволило оценить чувствительность и специфичность прогнозных моделей в контексте изучения факторов риска развития синдрома старческой астении и саркопении.

Результаты и обсуждение

Способность паттерн-распознающего рецептора TLR2 димеризоваться с TLR1, TLR4, TLR6 и TLR10 значительно расширяет спектр обнаруживаемых патогенов и позволяет участвовать в регуляции как провоспалительных, так и противовоспалительных процессов [4]. На первом этапе был изучен уровень экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR2 у долгожителей в зависимости от наличия гериатрических синдромов (рис. 1).

Выявлено, что у долгожителей с наличием астении уровень экспрессии гена *TLR2* составляет 4,37 (1,77–7,83) отн. ед., с отсутствием — 3,43 (2,66–4,21) отн. ед. Показано достоверное увеличение экспрессии гена *TLR2* в группе долгожителей с астенией ($p = 0,02$). При этом не обнаружено достоверно значимых различий при сравнении группы с наличием саркопении 3,37 (1,93–5,17) и отсутствием саркопении 4,14 (3,39–4,73). Повышение экспрессии гена *TLR2* у пациентов с астенией, но не с саркопенией, может свидетельствовать о том, что астения сопровождается более выраженной активацией системных воспалительных механизмов.

DAMP и PAMP, взаимодействуя с TLRs, могут активировать сигнальный путь NF- κ B, приводящий к экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе IL-6, а также стимулировать NLR, что приводит к образованию инфламмасомы, которая индуцирует секрецию IL-1 β и IL-18 [6]. На следующем этапе были проанализированы экспрессия генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 и их концентрация у долгожителей с гериатрическими синдромами (табл. 1).

Выявленное увеличение экспрессии гена *IL1 β* в 1,3 раза ($p = 0,0242$) и *IL6* в 4,1 раза ($p < 0,0001$) у пациентов с астенией по сравнению с группой без данного синдрома может указывать на вовлечение провоспалительных цитокинов в развитие астении. Установлено, что у пациентов с астенией концентрация IL-6 в сыворотке крови была в 2,6 раза выше ($p < 0,0001$).

Полученные нами данные могут говорить о развитии более выраженного провоспалительного фенотипа у долгожителей с астенией с участием плеiotропных провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6. Эти результаты согласуются с рядом систематических обзоров, в которых продемонстрировано повышение уровня IL-6 в сыворотке крови у пациентов с астенией в возрасте от 60 до 80 лет [3, 14]. Повышение экспрессии и концентрации IL-1 β и IL-6 может быть обусловлено мультифакторными возраст-зависимыми изменениями, связанными с накоплением сенесцентных клеток (SASP), активацией врожденного иммунитета в ответ на возрастное накопление поврежденных молекул (DAMP) и стимуляции инфламмасомы NLRP3, изменениями микробиоты и нарушениями барьерной функции ки-

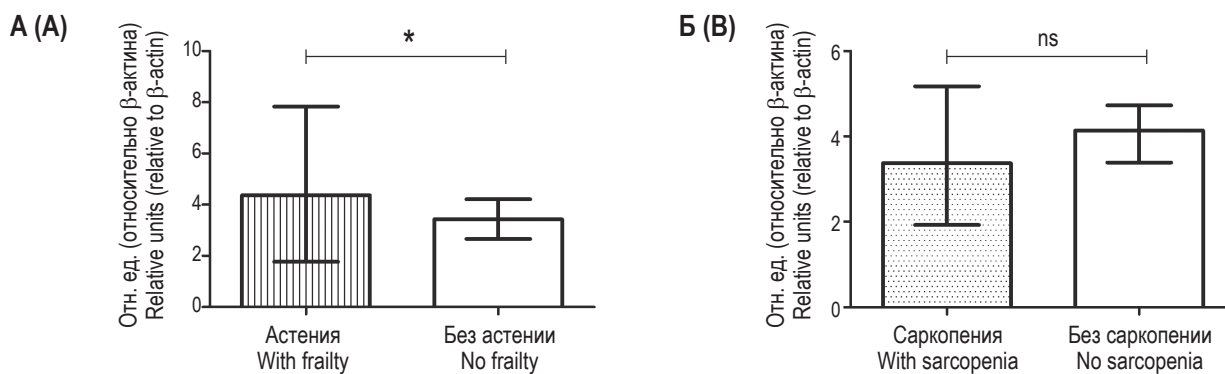


Рисунок 1. Экспрессия гена *TLR2* у долгожителей в группах с наличием и отсутствием астении (А), в группах с наличием и отсутствием саркопении (Б)

Примечание. Данные представлены в виде Me ($Q_{0.25}$ – $Q_{0.75}$). p – уровень значимости; ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$.

Figure 1. *TLR2* gene expression in nonagenarians in groups with presence and absence of frailty (A), in groups with presence and absence of sarcopenia (B)

Note. Data are presented as Me ($Q_{0.25}$ – $Q_{0.75}$). p , significance level; **, $p \leq 0.01$, ***, $p \leq 0.001$.

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *IL1β*, *IL6*, *IL10* В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ *IL-1β*, *IL-6*, *IL-10* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

TABLE 1. *IL1β*, *IL6*, *IL10* GENE EXPRESSION IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES OF AND *IL-1β*, *IL-6*, *IL-10* CYTOKINE LEVELS IN SERUM OF NONAGENARIANS WITH AND WITHOUT GERIATRIC SYNDROMES

Показатель Indicator	Наличие астении Presence of frailty (n = 77)	Отсутствие астении Absence of frailty (n = 84)	p	Наличие саркопении Presence of sarcopenia (n = 130)	Отсутствие саркопении Absence of sarcopenia (n = 31)	p
Экспрессия гена <i>IL1β</i> , отн. ед. <i>IL1β</i> gene expression, r. u.	10,25 (5,72-21,44)	8,04 (2,84-15,62)	*	9,83 (4,95-17,35)	11,21 (6,94-14,59)	ns
Концентрация <i>IL-1β</i> , пг/мл <i>IL-1β</i> concentration, pg/mL	3,00 (1,95-4,52)	2,99 (2,14-5,00)	ns	3,57 (2,40-5,43)	2,40 (1,87-2,74)	***
Экспрессия гена <i>IL6</i> , отн. ед. <i>IL6</i> gene expression, r. u.	4,61 (2,03-8,78)	1,12 (0,48-2,40)	***	2,52 (0,83-6,36)	1,39 (0,63-2,95)	*
Концентрация <i>IL-6</i> , пг/мл <i>IL-6</i> concentration, pg/mL	9,2 (6,34-32,10)	3,51 (2,26-6,25)	***	6,62 (3,97-16,05)	2,25 (2,12-3,41)	***
Экспрессия гена <i>IL10</i> , отн. ед. <i>IL10</i> gene expression, r. u.	0,095 (0,069-0,130)	0,11 (0,069-0,180)	ns	0,096 (0,068-0,144)	0,16 (0,11-0,21)	***
Концентрация <i>IL-10</i> , пг/мл <i>IL-10</i> concentration, pg/mL	5,71 (3,68-6,93)	5,86 (3,60-6,93)	ns	5,49 (3,45-6,62)	7,03 (5,79-7,45)	**

Примечание. Данные представлены в виде Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). p – уровень значимости; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Note. Data are presented as Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). p, significance level; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

шечника, приводящих к транслокации бактериальных антигенов и активации PRR.

В литературе *IL-6* рассматривается как маркер старческой астении и функционального ухудшения у пожилых, а его высокая концентрация коррелирует с повышенной смертностью, снижением физической активности и когнитивными нарушениями. Далее нами была оценена связь между степенью тяжести астении и маркерами, показавшими достоверное отличие в группах долгожителей с наличием и отсутствием астении. Нами показано, что степень тяжести асте-

нии умеренно коррелирует с экспрессией гена *IL6* ($r = 0,453$, $p < 0,0001$) и концентрацией *IL-6* ($r = 0,443$, $p < 0,0001$), слабо коррелирует с экспрессией гена *IL1β* ($r = 0,165$, $p = 0,037$).

Аналогичные тенденции обнаружены и у долгожителей с саркопенией, у которых выявлено достоверное повышение экспрессии гена *IL6* в лейкоцитах в 1,8 раза ($p = 0,0248$), увеличение концентрации *IL-6* в сыворотке крови в 3 раза ($p < 0,0001$), а также увеличение концентрации *IL-1β* в 1,5 раза ($p = 0,0008$) по сравнению с пациентами без саркопении.

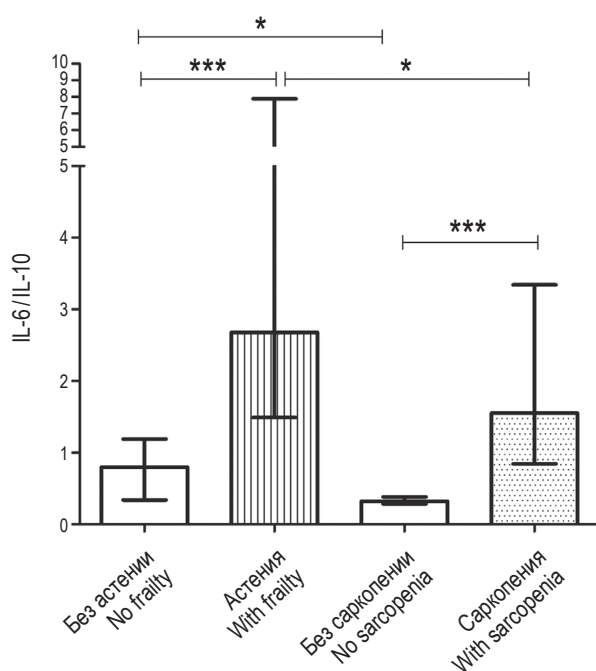


Рисунок 2. Соотношение концентрации цитокинов IL-6/IL-10 у долгожителей с наличием и отсутствием гериатрических синдромов

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). p – уровень значимости; *** – p ≤ 0,001.

Figure 2. Ratio of IL-6/IL-10 cytokine concentrations in long-livers with the presence and absence of geriatric syndromes
Note. Data are presented as Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). p, significance level; ***, p ≤ 0.001.

Было показано, что уровень IL-6 положительно коррелирует с уровнем циркулирующей бесклеточной митохондриальной ДНК (мтДНК), которая увеличивается при саркопении. мтДНК может выступать в качестве DAMP и запускать сигнальные пути, опосредованные PRR [5]. IL-6 может участвовать в катаболизме мышечной ткани, стимулируя протеолиз и ингибируя анаболические пути, ответственные за мышечный рост и восстановление. Повышение уровня IL-1β у пациентов с саркопенией, активируя ядерный фактор транскрипции NF-κB, может усиливать продукцию провоспалительных молекул и способствовать повышенной активности убиквитин-протеасомной системы.

На следующем этапе проводилась оценка экспрессии гена *IL10* в лейкоцитах периферической крови, а также концентрации цитокина IL-10 в сыворотке крови у пациентов с гериатрическими синдромами. Отмечено статистически значимое снижение экспрессии гена *IL10* в 1,7 раза (p = 0,0009), а также уменьшение его концентрации в сыворотке крови в 1,3 раза (p = 0,0023) у долгожителей с саркопенией по сравнению с

группой без этого синдрома. В то же время анализ в группах с наличием и отсутствием астении не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 1). Выявленное снижение экспрессии гена *IL10* и его продукции при саркопении подтверждает гипотезу о дисфункции противовоспалительных механизмов у данной группы пациентов. IL-10 является ключевым иммунорегуляторным цитокином, ограничивающим избыточную продукцию провоспалительных молекул, таких как IL-6, TNFα и IL-1β, путем ингибирования активации NF-κB и подавления экспрессии провоспалительных генов [8].

В ряде работ соотношение концентрации IL-6/IL-10 в сыворотке крови исследовалось для определения степени тяжести воспаления [11, 12] IL-13 и IL-4. В нескольких исследованиях у лиц пожилого и старческого возраста изучался показатель IL-6/IL-10 в сыворотке пациентов с гериатрическими синдромами.

Так, в исследовании Kochlik и соавт. наблюдались более высокие уровни IL-6/IL-10 в сыворотке пациентов со старческой астенией, а Rong и соавт. отметили повышение соотношения IL-6/IL-10 у пожилых людей с саркопенией по сравнению с группой без этого синдрома [7, 10]. Учитывая, что дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами потенциально может быть маркером выраженности воспаления при гериатрических синдромах, была проведена оценка соотношения концентрации IL-6/IL-10 в сыворотке крови у долгожителей с наличием и отсутствием астении и саркопении (рис. 2).

Нами было выявлено, что у долгожителей без саркопении соотношение IL-6/IL-10 составляет 0,3 (0,3-0,4), что в 5 раз ниже, чем у долгожителей с саркопенией 1,5 (0,8-3,3). У пациентов с астенией показатель IL-6/IL-10 равен 2,7 (1,5-7,9), что в 3,4 раза выше, чем у долгожителей без этого синдрома 0,8 (0,3-1,2). У пациентов с отсутствием саркопении наблюдается более низкое соотношение показателя IL-6/IL-10, по сравнению с пациентами без астении. Это может объясняться тем, что саркопение может быть изолированным процессом, составляющей частью старческой астении.

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал высокую прогностическую значимость соотношения IL-6/IL-10 для оценки риска развития старческой астении и саркопении у долгожителей. Для астении площадь под ROC-кривой составила 0,848±0,047 (95% ДИ 0,755-0,940, p ≤ 0,001), оптимальное пороговое значение IL-6/IL-10 равно 1,25, при этом чувствительность метода составила 80,0%, а специфичность – 76,6%. Для саркопении AUC = 0,894±0,044 (95%

ДИ 0,809-0,979, $p \leq 0,001$), оптимальный порог IL-6/IL-10 для предсказания саркопении составил 0,45, при котором чувствительность достигала 93,0%, а специфичность — 80%. Показатель IL-6/IL-10 более 1,25 повышает риск развития астении (OR = 12,156, 95% ДИ 4,147-35,623, $\chi^2 = 23,950$, $p < 0,001$), а значение более 0,45 повышает риск развития саркопении (OR = 70,667, 95% ДИ 15,441-323,416, $\chi^2 = 47,362$, $p < 0,001$). Таким образом, соотношение IL-6/IL-10, характеризующее дисбаланс про- и противовоспалительных факторов, в сыворотке крови у долгожителей, можно рассматривать как потенциальный маркер выраженности воспаления, ассоциированный с гериатрическими синдромами.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают участие воспалительного старения

в патогенезе гериатрических синдромов у долгожителей. Показано, что синдром старческой астении сопровождается увеличением экспрессии гена *TLR2*, генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, повышением концентрации цитокина IL-6 в сыворотке крови по сравнению с группой без этого синдрома. Установлено, что саркопении сочетается с повышением экспрессии гена *IL6*, продукции цитокинов IL-1 β и IL-6, а также снижением экспрессии гена и продукции противовоспалительного цитокина IL-10 по сравнению с группой без саркопении. Показатель соотношения концентрации цитокинов IL-6/IL-10 может рассматриваться как маркер стратификации риска развития саркопении и астении и быть использован для разработки персонализированных стратегий профилактики этих гериатрических синдромов.

Список литературы / References

1. Горошко Н.В., Пацала С.В. Долгожители в демографической структуре населения России // Социально-трудовые исследования. 2023. Т. 50, № 1. С. 131-144. [Goroshko N.V., Patsala S.V. Centenarians in the demographic structure of the Russian population. *Sotsialno-trudovye issledovaniya = Social and Labor Research*, 2023, Vol. 50, no. 1, pp. 131-144. (In Russ.)]
2. Лукьянова С.О., Артемьева О.В., Стражеско И.Д., Ганковская Л.В. Экспрессия генов *TLR2*, IL-1 β , IL-10 как возможный фактор успешного или патологического старения у долгожителей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2023. Т. 176, № 10. С. 510-513. [Lukyanova S.O., Artemyeva O.V., Strazhesko I.D., Nasaeva E.D., Grechenko V.V., Gankovskaya L.V. Expression of *TLR2*, IL-1 β , IL-10 genes as a possible factor of successful or pathological aging in nonagenarians. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2023, Vol. 176, no. 10, pp. 510-513. (In Russ.)]
3. Byrne T., Cooke J., Bambrick P., McNeela E., Harrison M. Circulating inflammatory biomarker responses in intervention trials in frail and sarcopenic older adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp. Gerontol.*, 2023, Vol. 177, 112199. doi: 10.1016/j.exger.2023.112199.
4. Colleselli K., Stierschneider A., Wiesner C. An update on toll-like receptor 2, its function and dimerization in pro- and anti-inflammatory processes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 15, 12464. doi: 10.3390/ijms241512464.
5. Fan Z., Yang J.Y., Guo Y., Liu Y.X., Zhong X.Y. Altered levels of circulating mitochondrial DNA in elderly people with sarcopenia: Association with mitochondrial impairment. *Exp. Gerontol.*, 2022, Vol. 163, 111802. doi: 10.1016/j.exger.2022.111802.
6. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 2, pp. 95-112.
7. Kochlik B., Franz K., Henning T., Weber D., Wernitz A., Herpich C., Jannasch F., Aykaç V., Müller-Werdan U., Schulze M.B., Grune T., Norman K. Frailty is characterized by biomarker patterns reflecting inflammation or muscle catabolism in multi-morbid patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, Vol. 14, no. 1, pp. 157-166.
8. Nelke C., Dziewas R., Minnerup J., Meuth S.G., Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine*, 2019, Vol. 49, pp. 381-388.
9. Picca A., Coelho-Junior H.J., Calvani R., Marzetti E., Vetrano D.L. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.*, 2022, Vol. 73, 101530. doi: 10.1016/j.arr.2021.101530.
10. Rong Y.D., Bian A.L., Hu H.Y., Ma Y., Zhou X.Z. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10. *BMC Geriatr.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 308. doi: 10.1186/s12877-018-1007-9.
11. Sapan H.B., Paturusi I., Jusuf I., Patellongi I., Massi M.N., Pusponegoro A.D., Arief S.K., Labeda I., Islam A.A., Rendy L., Hatta M. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *Int. J. Burns Trauma*, 2016, Vol. 6, no. 2, pp. 37-43.

12. Sari S.D.P., Listiyaningsih E., Mawanti W.T., Martalena D. Anti-Inflammatory Cytokine (IL-10) Profiles and Ratio of IL-6/IL-10 in Covid-19 Patients. *MMJ*, 2024, Vol. 5, no. 1, pp. 1-8.

13. Wilson D., Jackson T., Sapey E., Lord J.M. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res. Rev.*, 2017, Vol. 36, pp. 1-10.

14. Xu Y., Wang M., Chen D., Jiang X., Xiong Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aging Clin. Exp. Res.*, 2022, Vol. 34, no. 5, pp. 971-987.

Авторы:

Лукьянова С.О. — ассистент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Греченко В.В. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Артемяева О.В. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Стражеско И.Д. — д.м.н., профессор, заместитель директора по трансляционной медицине ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Ганковская Л.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Lukyanova S.O., Assistant Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Grechenko V.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Artemieva O.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Strajesko I.D., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Translational Medicine, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Gankovskaya L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 09.03.2025
Отправлена на доработку 13.03.2025
Принята к печати 23.03.2025

Received 09.03.2025
Revision received 13.03.2025
Accepted 23.03.2025