

УДК 613.98

## ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СТАТУСА КАК ФАКТОРА СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА

**Башук В.В.**

*ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
Белгород, e-mail: bashuk\_vika@mail.ru*

Функция иммунной системы подвергается динамическим изменениям во времени, и эти изменения в функционировании иммунной системы являются основными причинами старения. Многочисленные факты указывают на снижение эффективности функционирования иммунной системы с увеличением возраста, но различные звенья иммунореактивности при старении нарушаются в разной степени, в результате чего возрастает в десятки и сотни раз заболеваемость и смертность от инфекционных болезней. Особое значение приобретает на современном этапе изучение интерлейкинового статуса как фактора старения организма. Нами выявлено, что нарушение сигнального молекулярного взаимодействия в виде нарушения цитокинового статуса и нарушения интерлейкинового статуса может являться маркером преждевременного старения. В связи с этим лечение старческих заболеваний и практическое продление человеческой жизни тесно связаны с необходимостью детальной оценки данного показателя.

**Ключевые слова:** интерлейкины, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , преждевременное старение, биологический возраст, геронтология, патология

## THE ALTERATION OF INTERLEUKIN STATUS AS A FACTOR OF ORGANISM AGING

**Bashuk V.V.**

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education  
«Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: bashuk\_vika@mail.ru*

The function of the immune system is subjected to dynamic changes in time and these changes in its functioning are the main reasons of aging. Various facts indicates on decreasing of effectiveness of functioning of immune system with aging. However, different elements of immunoreactivity at aging are violated in various degree, whereby mortality and morbidity from infectious diseases increases in tens and hundreds times. The research of interleukin status, as a factor of organism aging, is taking the significant value on modern stage. We have revealed that violation of central signal molecular interaction in type of contravention of cytokine status and interleukin status may be a marker of premature aging. In this regard the treatment of geriatric diseases, practical prolongation of human life are closely connected with necessity of detailed assessment of this index.

**Keywords:** interleukins, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , premature aging, biological age, gerontology, pathology

Ведущая роль в развитии возрастных инволютивных изменений в органах и тканях принадлежит ишемии, основной причиной которой в пожилом возрасте являются атеросклеротические изменения артериальных сосудов. Существует большое количество методов определения биологического возраста, но они не получили широкого распространения среди практикующих врачей в связи со сложностью их использования: формулы для расчета биологического возраста громоздки, содержат множество коэффициентов и переменных, оценивающих параметры нескольких систем, и требуют знаний авторских изменений даже в общепринятых методиках обследования, что обуславливает актуальность поиска простых и объективных критериев преждевременного старения. Оценка состояния сосудистой стенки в разных возрастных группах в норме, при заболеваниях и их сочетании мало изучены и являются актуальными как для теоретической терапии, так и в организации профилактического здравоохранения.

Однако в современных исследованиях система кровообращения зачастую рассматривается в отрыве от системы крови, несмотря на их функциональную общность. На сегодняшний день существует твердое убеждение в том, что характеристики крови достоверно отражают процессы, происходящие в организме. Поэтому параметры, отражающие характеристики крови, могут также выступать в качестве интегрального критерия преждевременного старения. Действительно, исследованиям в области возможного использования характеристик крови при оценке биологического возраста уделялось определенное внимание. Однако те критерии, которые разработаны к сегодняшнему дню, в практической деятельности не всегда применимы и отражают в основном только количественные характеристики [1–13]. Особое значение приобретает на современном этапе изучение интерлейкинового статуса как фактора старения организма.

**Цель исследования** – выявить особенности интерлейкинового статуса как фактора старения организма.

### Материалы и методы исследования

Клиническими базами исследования явились Муниципальная городская клиническая больница № 2 г. Белгорода, городская поликлиника № 7. Морфологическая и биохимическая части исследования проведены в лаборатории кафедры патологии медицинского факультета и в Центре развития нанотехнологий ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ.

В исследование было включено 253 человека: 122 человека среднего возраста и 131 человек пожилого возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практически здоровые люди ( $n = 61$ ):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста ( $n = 31$ , возраст от 40 до 49 лет, средний возраст  $44,1 \pm 2,2$  года, мужчин – 17 чел., женщин – 14 чел.);

1.2. практически здоровые люди пожилого возраста ( $n = 30$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,4 \pm 2,3$  года, мужчин – 14 чел., женщин – 16 чел.).

2. Пациенты, страдающие артериальной гипертензией (АГ) ( $n = 61$ ):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ: ( $n = 30$ , возраст от 40 до 49 лет, средний возраст  $44,8 \pm 3,1$  года, мужчин – 11 чел., женщин – 19 чел.);

2.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ ( $n = 31$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,0 \pm 2,7$  года, мужчин – 13 чел., женщин – 18 чел.).

При этом все пациенты страдали АГ II–III степени, 2-й – 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

3. Пациенты, страдающие АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) ( $n = 63$ ):

3.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ и ИБС ( $n = 31$ , возраст от 40 до 49 лет, средний возраст  $45,2 \pm 2,7$  года, мужчин – 21 чел., женщин – 10 чел.);

3.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ и ИБС ( $n = 32$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $65,8 \pm 2,2$  года, мужчин – 19 чел., женщин – 13 чел.).

4. Пациенты, страдающие АГ, ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа ( $n = 68$ ):

4.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ( $n = 30$ ) (возраст от 40 до 54 лет, средний возраст  $48,2 \pm 2,6$  года, мужчин – 8 чел., женщин – 22 чел.);

4.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ( $n = 38$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $65,6 \pm 2,1$  года, мужчин – 13 чел., женщин – 25 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали АГ II–III степени, 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС в виде стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК I–II по классификации NYHA, СД II типа легкой и средней степени тяжести.

Использовано – исследование биохимических и нейроиммуноэндокринных аспектов АГ, сочетания АГ и ИБС, а также АГ, ИБС и СД у пациентов разного возраста: изучение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – интерферона-альфа (IFN- $\alpha$ ) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ); изучение содержания интерлейкинов (IL) 1-го, 2-го, 6-го типов в сыворотке крови..

Уровни показателей сигнальных молекул (провоспалительных цитокинов – IFN- $\alpha$  и TNF- $\alpha$ , интерлейкинов IL-1, IL-2 и IL-6) определяли ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Labsystem» (Франция), «Harizon» (Канада). Кроме того, пациентам определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС липопротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой плотности на аппарате OLYMPUS AU 640 (Япония) с использованием колориметрического фотометрического теста, основанного на ферментативном методе.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования содержания сигнальных молекул IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  в сыворотке крови представлены в таблице.

Содержание основных цитокинов в сыворотке крови

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		здоровые	АГ	АГ + ИБС	АГ + ИБС + СД
IFN- $\alpha$ , пг/мл	Средний	130,2 $\pm$ 6,8	285,2 $\pm$ 16,1*	385,2 $\pm$ 14,1* ,#	405,2 $\pm$ 5,7* ,#
	Пожилой	132,3 $\pm$ 8,8	290,1 $\pm$ 13,2*	396,1 $\pm$ 9,2* ,#	430,8 $\pm$ 3,9* ,#
TNF- $\alpha$ , пг/мл	Средний	79,7 $\pm$ 4,1	81,0 $\pm$ 3,5	108,2 $\pm$ 2,2* ,#	114,4 $\pm$ 2,1* ,#
	Пожилой	79,7 $\pm$ 4,2	81,0 $\pm$ 3,5	128,4 $\pm$ 2,1* ,# <sup>o</sup>	129,3 $\pm$ 3,1* ,# <sup>o</sup>

Примечания:

\*  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми;

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией;

<sup>o</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами среднего возраста.

Как видно из приведенных данных, уровень IFN- $\alpha$  в сыворотке крови начинал достоверно повышаться ( $p < 0,05$ ) при наличии артериальной гипертензии как монопатологии и продолжал прогрессивно нарастать по мере усугубления степени полиморбидности. При этом при сочетании АГ, ИБС и сахарного

диабета 2 типа содержание данной сигнальной молекулы в сыворотке крови у людей пожилого возраста было достоверно выше, чем у людей среднего возраста:  $430,8 \pm 3,9$  и  $405,2 \pm 5,7$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при артериальной гипертензии не отличался

от такового у практически здоровых людей. Это было характерно как для людей среднего, так и пожилого возраста. При соединении ИБС и СД 2 типа приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) увеличению содержания этого цитокина в сыворотке крови у людей обеих возрастных групп, причем у людей пожилого возраста эти изменения были достоверно более выраженными. Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих АГ и ИБС, составил  $128,4 \pm 2,1$  пг/мл против  $108,2 \pm 2,2$  пг/мл у людей среднего возраста ( $p < 0,05$ ), при сочетании АГ, ИБС и СД 2 типа – соответственно  $129,3 \pm 3,1$  и  $114,4 \pm 2,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Изучение интерлейкинового статуса показало следующее. Содержание IL-1 у здоровых людей среднего возраста составило  $261,2 \pm 4,6$  пг/мл. При изолированном течении АГ не происходило достоверного увеличения содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови, показатель составил  $266,5 \pm 4,7$  пг/мл ( $p > 0,05$  по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). Дальнейшее же нарастание полиморбидности приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю IL-1. Так, у больных пожилого возраста с АГ и ИБС уровень этой молекулы в сыворотке крови составил  $309,3 \pm 4,8$  пг/мл, при сочетании АГ, ИБС и СД 2 типа –  $342,3 \pm 5,9$  пг/мл.

Содержание IL-1 у здоровых людей пожилого возраста составило  $262,3 \pm 4,2$  пг/мл. При изолированном течении АГ имело место достоверное увеличение содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови до  $278,5 \pm 2,4$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). Дальнейшее нарастание полиморбидности приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю IL-1. У больных пожилого возраста с АГ и ИБС уровень этой молекулы в сыворотке крови составил  $312,2 \pm 5,1$  пг/мл, при сочетании АГ, ИБС и СД 2 типа –  $347,2 \pm 6,3$  пг/мл. При этом при АГ наблюдались достоверные отличия содержания этой молекулы в сыворотке крови в сравнении с пациентами среднего возраста ( $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены в отношении содержания в сыворотке крови других изученных интерлейкинов – IL-2 и IL-6.

Таким образом, нарушение сигнального молекулярного взаимодействия в виде нарушения цитокинового статуса и нарушения интерлейкинового статуса может являться маркером преждевременного старения.

## Список литературы

1. Аносова Е.В., Прошаев К.И., Павлова Т.В., Кветной И.М., Башук В.В., Большаков А. А. Комплекс интимамедиа как новый морфофункциональный объект оценки тяжести полиморбидности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 4 (147), Вып. 21/1. – С. 22–27.
2. Бессмертный Д.В., Колесников Д.А. Гончаров И.Ю., Нестеров А.В., Павлова Т.В. Башук В.В. Инновационные методы исследования возрастной патологии // Фундаментальные исследования. – № 1. – М., 2012. – С. 14–17.
3. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И., Борисов О.А., Павлова Т.В., Башук В.В., Гурко Г.И. и др. Анализ соматических изменений при возрастном гипогонадизме // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 5. – С. 68–72.
4. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И., Сovenko Г.Н., Башук В.В. Чижова М.А., Болховитина О.А. Нейроиммуно-эндокринология: фокус на воспаление в генезе сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого и старческого возраста // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – Белгород, 2011. – Т.2. – № 1(4). – С. 7–23.
5. Ильницкий А.Н., Сovenko Г.Н., Башук В.В. Захарова И.С., Киселевич М.М., Позднякова Н.М. и др. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 3. – С. 36–43.
6. Павлова Т.В., Позднякова Н.М., Прошаев К.И. Башук В.В. Содержание кислорода в эритроцитах крови пожилых больных с полиморбидной патологией // Российский семейный врач. – СПб., 2011. – Т.15. – № 4. – С. 94.
7. Павлова Т.В., Прошаев К.И., Сумин С.А., Петрухин В.А., Башук В.В. Сырцева И.С. Исследование крови с помощью наноструктурных морфологических методов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 22 (141). – Вып. 20/2. – С. 19–23.
8. Позднякова Н.М., Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В. Башук В.В. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 2. – С. 17–23.
9. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Павлова Л.А., Башук В.В. Сovenko Г.Н. и др. Локальные и системные нейроиммуно-эндокринные сдвиги под влиянием поллютантов в контексте преждевременного старения: анализ состояния проблемы // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 6. – С. 150–153.
10. Прошаев К.И., Позднякова Н.М., Матинес Гарсес Х.К., Дуке Кальдерон Ю.Ф., Ильницкий А.Н. и др. Физиологическое и преждевременное старение человека и человечества в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности // Безопасность жизнедеятельности: Науч.-практ. и учеб.-метод. журн. – М.: Машиностроение, 2011. – № 12. – С. 45–51.
11. Pavlova T., Prashchayev K., Nesterov A., Bachuk V. The chemical structure of erythrocytes in clinical models of early ageing. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25<sup>th</sup> European Congress of Pathology. European Society of Pathology. – P. 222–223.
12. Pavlova T., Prashchayev K., Pozdnyakova N., Bashuk V., Selivanova A. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology., 25<sup>th</sup> European Congress of Pathology, European Society of Pathology. – P. 157–158.
13. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilnitski A., Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4<sup>th</sup> International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011. – P. 42.

## References

1. Anosova E.V., Proshhaev K.I., Pavlova T. V., Kvetnoj I.M., Bashuk V.V., Bol'shakov A.A.. Kompleks intima-media kak novyj morfofunkcional'nyj obekt ocenki tjazhesti polimorbidnosti. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija Medicina. Farmacija. no. 4 (147) 2013, Vypusk 21/1, pp. 22–27.
2. Bessmertnyj D.V., Kolesnikov D.A. Goncharov I.Ju., Nesterov A.V., Pavlova T.V. Bashuk V.V. Innovacionnye metody issledovanija vozrastnoj patologii. Fundamental'nye issledovanija. no. 1, M., 2012, pp. 14–17.
3. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I., Borisov O.A., Pavlova T.V., Bashuk V.V. Gurko G.I. i dr. Analiz somaticheskikh izmenenij pri vozrastnom gipogonadizme. Fundamental'nye issledovanija. no. 5, M., 2011, pp. 68–72.
4. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I., Sovenko G.N., Bashuk V.V. Chizhova M.A., Bolhovitina O.A. Nejroimmunojendokrinologija: fokus na vospalenie v geneze serdechno-sosudistoj patologii u ljudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Gerontologicheskij zhurnal im. V.F. Kuprevicha. T.2, no 1(4), Belgorod, 2011, pp. 7–23.
5. Il'nickij A.N., Sovenko G.N., Bashuk V.V. Zaharova I.S., Kiselevich M.M., Pozdnjakova N.M. i dr. K voprosu o mediko-social'nyh aspektah gerontologicheskoy pomoshhi pri social'no znachimoj patologii pozhilogo vozrasta. Fundamental'nye issledovanija. no 3, M., 2011, pp. 36–43.
6. Pavlova T.V., Pozdnjakova N.M., Proshhaev K.I. Bashuk V.V. Soderzhanie kisloroda v jeroitocitah krovi pozhiloh bol'nyh s polimorbitnoj patologiej. Rossijskij semejnyj vrach. vol.15, no.4, SPb., 2011, pp. 94.
7. Pavlova T.V., Proshhaev K.I., Sumin S.A., Petruhin V.A., Bashuk V.V. Syrceva I.S. Issledovanie krovi s pomoshh'ju nanostrukturnyh morfologicheskikh metodov. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012, no 22 (141). Vypusk 20/2, pp. 19–23.
8. Pozdnjakova N.M., Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Pavlova T.V. Bashuk V.V. Sovremennye vzgljady na vozmozhnosti ocenki biologicheskogo vozrasta v klinicheskoy praktike. Fundamental'nye issledovanija. no. 2, M., 2011, pp. 17–23.
9. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Pavlova T.V., Pavlova L.A., Bashuk V.V. Sovenko G.N. i dr. Lokal'nye i sistemy neyroimmuno-jendokrinnye sdvigi pod vlijaniem polljutantov v kontekste prezhdnevremennogo starenija: analiz sostojanija problem. Fundamental'nye issledovanija. no. 6, M., 2011, pp. 150–153.
10. Proshhaev K.I., Pozdnjakova N.M., Matines Garses H.K., Duke Kal'deron Ju.F., Il'nickij A.N. i dr. Fiziologicheskoe i prezhdnevremennoe starenie cheloveka i chelovechestva v kontekste obespechenija bezopasnosti zhiznedejatel'nosti. Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti: Nauch.-prakt. i ucheb.-metod. zhurn. M.: Mashinostroenie, 2011. no 12. pp. 45–51: il.
11. Pavlova T., Prashchayev K., Nesterov A., Bachuk V. The chemical structure of erythrocytes in clinical models of early ageing. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25<sup>th</sup> European Congress of Pathology. European Society of Pathology. pp. 222–223.
12. Pavlova T., Prashchayev K., Pozdnjakova N., Bashuk V., Selivanova A. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology., 25<sup>th</sup> European Congress of Pathology, European Society of Pathology pp. 157–158.
13. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnjakova N., Il'nickij A., Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4<sup>th</sup> International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011. pp. 42.

## Рецензенты:

Процаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Полоцк.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.