

# РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ УСПЕШНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-192-195

УДК: 571.27

Ганковская Л.В.<sup>id</sup>, Артемьева О.В.<sup>id</sup>\*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

\* Автор, ответственный за переписку, Артемьева Ольга Владимировна.  
E-mail: artemyevaov@yandex.ru

## Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Одним из ключевых проявлений иммуностарения считается развитие воспалительного старения (inflammaging), ведущее место в развитии которого отводится механизмам врожденного иммунитета. Предполагается, что к формированию inflammaging ведет хроническая активация паттерн-распознающих рецепторов системы врожденного иммунитета и их сигнальных путей эндогенными и экзогенными сигналами опасности. Центральную роль в этом процессе играют Toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), стимуляция которых приводит к реализации эффекторных механизмов врожденной иммунной защиты, а при старении — к развитию провоспалительного фенотипа. Inflammaging может приводить как к успешному старению и долголетию, так и к патологическому старению и развитию возраст-ассоциированной патологии. На сегодняшний день исследованы отдельные рецепторные и эффекторные компоненты системы врожденного иммунитета при старении и различных возрастных патологиях. Однако проведено мало исследований, изучающих вклад компонентов врожденного иммунитета в формирование успешного старения, не проведено анализа конкретных механизмов врожденного иммунитета при различных фенотипах старения.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** — проведение комплексного исследования системы врожденного иммунитета (системы сигнальных рецепторов, компонентов инфламмасомного комплекса, цитокинов) у лиц старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 100 лиц старческого возраста, 100 долгожителей и группы сравнения, состоящей из 50 человек молодого возраста. Внутри старших возрастных групп осуществлено разделение на подгруппы физиологического и патологического фенотипа старения на основании индекса коморбидности Чарльсон, краткой батареи тестов физического функционирования и краткой шкалы оценки психического статуса. Биологическим материалом для исследования служила периферическая кровь. Уровень экспрессии генов паттерн-распознающих рецепторов TLR2, TLR4, генов инфламмасомного комплекса (NLRP3, CASP1) в лейкоцитах периферической крови оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Определе-

ние поверхностной экспрессии TLR на моноцитах периферической крови осуществляли методом проточной цитофлуориметрии. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови и в культуре мононуклеарных клеток (МНК) исследуемых групп определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные данные оценивали с использованием программного пакета Statistica 14 (StatSoft, Europe) и GraphPad Prizm (Prizm, USA).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ возрастной динамики экспрессии паттерн-распознающих рецепторов TLR2, TLR4 на транскрипционном и белковом уровне выявил увеличение экспрессии TLR2 и снижение экспрессии TLR4 в группе старческого возраста и долгожителей по сравнению с обследованными молодого возраста. При фенотипе успешного старения регистрировалось увеличение экспрессии TLR2 как у лиц старческого возраста, так и у долгожителей. При фенотипе патологического старения наблюдалась гиперэкспрессия TLR2 у обследованных старческого возраста и снижение экспрессии TLR2 у долгожителей. Не выявлено достоверных отличий в экспрессии гена и белка TLR4 у лиц старших возрастных групп в зависимости от фенотипа старения.

В результате оценки экспрессии генов инфламماسомного комплекса показано увеличение экспрессии гена NLRP3 в лейкоцитах периферической крови обследованных старческого возраста и долгожителей в 20 и 23 раза соответственно, по сравнению с молодыми донорами. При фенотипе патологического старения как у лиц старческого возраста, так и у долгожителей наблюдалась гиперэкспрессия генов инфламماسомного комплекса (NLRP3, CASP1), что может быть связано с риском развития возраст-ассоциированной патологии.

Так как основным результатом активации NLRP3 инфламماسомы является процессинг провоспалительных цитокинов до биологически активной формы, проведена оценка уровня цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в сыворотке крови и в культуре МНК исследуемых возрастных групп. У долгожителей наблюдалось повышение уровней IL-1 $\beta$  и IL-18 в сыворотке крови по сравнению с лицами старческого возраста и молодыми донорами. Не выявлено отличий в содержании IL-1 $\beta$  в сыворотке крови между группами успешного и патологического старения. Показано увеличение концентрации IL-1 $\beta$  в культуре МНК при старении, более выраженное при фенотипе патологического старения.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, повышение уровня экспрессии гена TLR2 может рассматриваться в качестве маркера успешного старения, а повышение экспрессии гена NLRP3 и концентрации IL-1 $\beta$  в культуре МНК — в качестве маркеров патологического старения у лиц старческого возраста и долгожителей. Выявленные маркеры фенотипов старения позволят проводить своевременную профилактику возраст-ассоциированной патологии для продления здорового долголетия.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет; воспалительное старение; Toll-подобные рецепторы; инфламماسома; цитокины.

**Для цитирования:** Ганковская Л.В., Артемьева О.В. Роль механизмов врожденного иммунитета в формировании успешного и патологического старения. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):192-195. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-192-195

## ROLE OF INNATE IMMUNITY MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT OF NORMAL AND PATHOLOGICAL AGING

Gankovskaya L.V.<sup></sup>, Artemyeva O.V.<sup></sup>\*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

\* Corresponding author: Olga V. Artemyeva. E-mail: artemyevaov@yandex.ru

### Abstract

**BACKGROUND.** One of the key indicators of immunosenescence is inflammatory aging (inflammaging), which is primarily attributed to the mechanisms of innate immunity. The assumed cause of inflammaging is chronic activation of pattern-recognizing receptors of the innate immunity and their signaling pathways by endogenous and exogenous danger signals. The major role in this process is held by Toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR). Their activation triggers the implementation of effector mechanisms of innate immune defense; in the context of aging, this contributes to the development of a pro-inflammatory phenotype. Inflammaging can lead to normal aging and longevity, as well as to pathological aging and age-associated pathology. Currently, several receptor and effector components of the innate immune system have been examined in the context of aging and various age-related diseases. However, few studies have been conducted on the contribution of innate immunity components to normal aging; no analysis of specific mechanisms of innate immunity in various aging phenotypes has been conducted.

**AIM.** To conduct a complex study of the innate immunity system (signaling receptor system, inflammasome complex components, cytokines) in elderly individuals and long-living individuals with various aging phenotypes.

**MATERIALS AND METHODS.** A total of 100 elderly individuals, 100 long-living individuals and a comparison group consisting of 50 young people were examined. Within the elderly and long-living groups, physiological and pathological aging phenotype subgroups were divided based on the Charlson Comorbidity Index, the Short Physical Performance Battery and the Mini-Mental State Examination. Peripheral blood was used as a biomaterial for the study. The expression levels of the pattern recognition receptor genes (TLR2, TLR4) and inflammasome complex genes (NLRP3, CASP1) in leukocytes were assessed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Surface expression of TLR on monocytes was determined by flow cytometry. The concentration of cytokines in the blood serum and in the mononuclear cell culture (MNC) of the study groups was measured by enzyme immunoassay. The obtained data were assessed using the Statistica 14 software package (StatSoft, Europe) and GraphPad Prism (Prizm, USA).

**RESULTS.** Analysis of the age-related changes in expression of pattern recognition receptors TLR2, TLR4 at the transcriptional and protein levels revealed an increase in TLR2 expression and a decrease in TLR4 expression in the group of elderly and long-living individuals compared to the young participants. In the normal aging phenotype, an increase in TLR2 expression was recorded in both the elderly and long-living individuals. In the pathological aging phenotype, TLR2 hyperexpression was observed in elderly individuals,

and TLR2 expression was decreased in long-living individuals. No significant differences in the expression of the TLR4 gene and protein were found in older participants depending on the aging phenotype.

Assessing the expression of the inflammasome complex genes demonstrated an increase in the expression of the NLRP3 gene in the peripheral blood leukocytes of elderly and long-living individuals by 20 and 23 times, respectively, compared to young donors. In the pathological aging phenotype, both the elderly and the long-livers showed hyperexpression of the inflammasome complex genes (NLRP3, CASP1), which may be associated with the risk of developing age-associated pathology.

Since the main result of NLRP3 inflammasome activation is the processing of proinflammatory cytokines to a biologically active form, the level of IL-1 $\beta$  and IL-18 cytokines in the blood serum and in the MNC culture of the studied age groups was assessed. In long-living individuals, an increase in the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the blood serum was observed compared to the elderly and young donors. No differences in the content of IL-1 $\beta$  in the blood serum were found between the normal and pathological aging groups. An elevation in the levels of IL-1 $\beta$  in the MNC culture was observed during aging, with a more pronounced increase in the pathological aging phenotype.

**CONCLUSIONS.** Therefore, an increase in TLR2 gene expression may be regarded as a marker of normal aging, while hyperexpression of the NLRP3 gene and elevated levels of IL-1 $\beta$  in the MNC culture can be viewed as markers of pathological aging in elderly and long-living individuals. The identified markers of aging phenotypes will enable prevention of age-associated pathologies, thereby promoting healthy longevity.

**Keywords:** innate immunity; inflammaging; Toll-like receptors; inflammasome; cytokines.

**For citation:** Gankovskaya L.V., Artemyeva O.V. Role of innate immunity mechanisms in the development of normal and pathological aging. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):192-195. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-192-195

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

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

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 23-15-00137, <https://rscf.ru/project/23-15-00137>.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ORCID АВТОРОВ:

Ганковская Л.В. — 0000-0003-1271-3078

Артемяева О.В. — 0000-0002-9957-6063

#### ORCID:

Gankovskaya L.V.: 0000-0003-1271-3078

Artemyeva O.V.: 0000-0002-9957-6063