

# МАРКЕРЫ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФЕНОТИПА СТАРЕНИЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-196-199

УДК: 571.27

Греченко В.В. , Громова Т.В. \*

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

\* Автор, ответственный за переписку, Громова Татьяна Вячеславовна.  
E-mail: tvlevashova@gmail.com

## Резюме

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Возрастные изменения, протекающие в иммунной системе в процессе старения, включают дисрегуляцию на уровне врожденного иммунитета и описаны как воспалительное старение или «inflammaging». Воспалительное старение предполагает наличие низкоуровневого системного воспаления, присутствующего даже у клинически здоровых людей старших возрастных групп и характеризующегося повышенными в крови уровнями медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов. Воспалительные реакции играют двойственную роль, с одной стороны, обеспечивая защитную реакцию, с другой стороны, опосредуя повреждение тканей при избыточности воспаления и его хронизации. Предполагается, что характер процесса старения и развитие возраст-ассоциированной патологии могут быть связаны с балансом про- и противовоспалительных цитокинов.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** — оценка уровней про- и противовоспалительных цитокинов у долгожителей и лиц старческого возраста при различных фенотипах старения.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В исследование включено 80 лиц старческого возраста (средний возраст 81,8 года), 100 долгожителей (средний возраст 92,2 года) и 50 человек молодого возраста (средний возраст 22,4 года) в качестве группы сравнения. Группы старческого возраста и долгожителей были разделены на подгруппы физиологического и патологического фенотипа старения на основании клинических данных: индекса коморбидности Чарльсон, краткой батареи тестов физического функционирования и краткой шкалы оценки психического статуса. Оценка уровня цитокинов пациентов исследуемых групп проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, а также супернатантах культуры мононуклеарных клеток (МНК) после 24-часового культивирования. Определялись концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ , ТФР $\beta$  (наборы «Вектор-Бест» (Россия) и CloudClone Corp. (USA)). Полученные данные оценивались с использованием программного пакета Statistica 14 (StatSoft, Europe) и GraphPad Prizm (Prizm, USA).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оценка уровней цитокинов в сыворотке крови показала, что в группе долгожителей повышена концентрация как провоспалительных цитокинов IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, так и противовоспалительных

цитокинов IL-10, TGF $\beta$ . При этом в группе старческого возраста выявлен дисбаланс цитокинов, проявляющийся повышением количества IL-6 и снижением уровня IL-10 и TGF $\beta$ . Можно предположить, что данный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов определяет переход от фенотипа успешного старения к патологическому варианту, характеризующемуся развитием возраст-ассоциированной патологии. Кроме того, нами выявлено повышение уровня IL-4 при успешном фенотипе старения, что может рассматриваться в качестве маркера данного фенотипа, а повышение уровней IL-6, TNF $\alpha$  — в качестве маркеров патологического фенотипа старения у лиц старческого возраста и долгожителей.

Концентрации цитокинов IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 и TNF $\alpha$ , определяемые в сыворотке крови, являются достаточно низкими, что приводит к необходимости принимать диагностическое решение по значениям, находящимся на нижних пределах детекции современных тест-систем, и, как следствие, к низкой чувствительности таких маркеров. В связи с этим нами были оценены уровни данных цитокинов в культурах МНК, выделенных из периферической крови пациентов исследуемых групп. Полученные данные показали, что концентрации цитокинов IL-1, IL-6, IL-10 и TNF $\alpha$  в культуре клеток в десятки раз превышают их концентрацию в периферической крови, при этом они достоверно повышены у лиц старческого возраста и долгожителей по сравнению с молодыми людьми. Также выявлена повышенная продукция IL-6 и TNF $\alpha$  в группе пациентов старческого возраста и долгожителей при патологическом фенотипе старения. При этом концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 также повышалась с возрастом, но не зависела от фенотипа старения, что характеризует выявленный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов при фенотипе патологического старения.

**ВЫВОДЫ.** Выявленные маркеры фенотипов патологического и успешного старения позволяют прогнозировать развитие возраст-ассоциированной патологии или долголетия. Предложенное нами исследование цитокинов в культуре МНК может быть более информативным, чем оценка цитокинов в сыворотке периферической крови.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет; воспалительное старение; цитокины; культура клеток; маркеры старения.

**Для цитирования:** Греченко В.В., Громова Т.В. Маркеры цитокинового профиля в определении фенотипа старения. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):196-199. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-196-199

## MARKERS OF THE CYTOKINE PROFILE IN DETERMINING THE AGING PHENOTYPE

Grechenko V.V. , Gromova T.V. 

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

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

## Abstract

**BACKGROUND.** Age-related changes occurring in the immune system during aging include dysregulation at the level of innate immunity and are described as inflammatory aging or “inflammaging.” Inflammatory aging presupposes low-level systemic inflammation, which is present even in clinically healthy people of older age groups and characterized by elevated blood levels of inflammatory mediators, including proinflammatory cytokines. Inflammatory reactions play a dual role: on the one hand, providing a protective reaction; on the other hand, mediating tissue damage with excess inflammation and its chronization. It is assumed that the nature of the aging process and the development of age-associated pathology are related to the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines.

**AIM.** To assess the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in long-living and elderly patients with various aging phenotypes.

**MATERIALS AND METHODS.** The study included 80 elderly participants (mean age: 81.8 years), 100 long-living participants (mean age: 92.2 years) and 50 young participants (mean age: 22.4 years) as a comparison group. The groups of elderly and long-living participants were divided into subgroups of the physiological and pathological phenotype of aging based on clinical data: the Charlson Comorbidity Index, the Short Physical Performance Battery and the Mini-Mental State Examination. The cytokine levels of patients in the study groups were assessed by enzyme immunoassay (ELISA) in blood serum, as well as in mononuclear cell culture (MNC) supernatants after 24 h of cultivation. The concentrations of the following cytokines were determined: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  (Vector-Best kits, Russia and CloudClone Corp., USA). The obtained data were assessed using the Statistica 14 software package (StatSoft, Europe) and GraphPad Prizm (Prizm, USA).

**RESULTS.** Assessment of serum cytokine levels showed that the concentration of both pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 and anti-inflammatory cytokines IL-10, TGF $\beta$  was increased in the group of long-living participants. At the same time, an imbalance of cytokines was revealed in the elderly group, manifested by an increase in the concentration of IL-6 and a decrease in the level of IL-10 and TGF $\beta$ . This imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines assumedly determines the transition from the phenotype of normal aging to a pathological variant characterized by the development of age-associated pathology. In addition, we revealed an increase in the level of IL-4 with a normal aging phenotype, which can be considered as a marker of this phenotype, and an increase in the levels of IL-6, TNF $\alpha$  as markers of the pathological phenotype of aging in elderly and long-living participants.

The concentrations of cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 and TNF $\alpha$  detected in blood serum are quite low. This leads to the need to make a diagnostic decision based on values at the lower detection limits of modern test systems, and, consequently, to low sensitivity of such markers. In this regard, we evaluated the levels of these cytokines in MNC cultures isolated from the peripheral blood of patients in the study groups. The obtained data showed that the concentrations of cytokines IL-1, IL-6, IL-10 and TNF $\alpha$  in cell culture are ten-fold higher than their concentration in peripheral blood, while they are significantly increased in elderly and long-living participants compared with young participants. Increased production of IL-6 and TNF $\alpha$  was also detected in the group of elderly and long-

living participants with a pathological aging phenotype. At the same time, the concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 also increased with age, but did not depend on the aging phenotype, which characterizes the revealed imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathological aging phenotype.

**CONCLUSIONS.** The identified markers of the pathological and normal aging phenotypes help predict the development of age-associated pathology or longevity. Our proposed study of cytokines in MNC culture may be more informative than the assessment of cytokines in peripheral blood serum.

**Keywords:** innate immunity; inflammatory aging; cytokines; cell culture; markers of aging.

**For citation:** Grechenko V.V., Gromova T.V. Markers of the cytokine profile in determining the aging phenotype. *Problems of Geroscience*: 2024; 4(8): 196-199. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-196-199

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

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

**Funding sources.** 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 явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Conflict of Interests.** The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the contents of this article.

#### ORCID АВТОРОВ:

Греченко В.В. — 0000-0003-2582-3372

Громова Т.В. — 0000-0002-4839-5860

#### ORCID:

Grechenko V.V.: 0000-0003-2582-3372

Gromova T.V.: 0000-0002-4839-5860