

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-2-10-18>

Хроническое воспаление у пожилых: механизмы развития и связь с атеросклерозом

П.А. Зиновьев¹, И.Ж. Шубина², В.В. Яменсков¹, М.В. Киселевский²

¹ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России; Россия, 143420 Московская обл., городской округ Красногорск, п. Новый, терр. 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Павел Андреевич Зиновьев pashaz_1991@mail.ru

В 2000 г. Claudio Franceschi впервые использовал термин “inflammageing”, который является производным от английских слов *inflammation* (воспаление) и *age* (возраст). Этим термином обозначается состояние, при котором у лиц пожилого возраста развивается хроническое воспаление и которое характеризуется высоким уровнем провоспалительных медиаторов клеток и тканей. Клеточное старение может быть запущено различными факторами: критическим укорочением теломер, постоянным повреждением ДНК, эпигенетическими повреждениями, митохондриальной дисфункцией и увеличением количества молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями клеток.

Обнаружено большое количество маркеров, изменение которых говорит о наличии воспалительного статуса, характеризующегося высоким уровнем провоспалительных факторов, включающих интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-1ra (белок антагониста рецептора ИЛ-1), ИЛ-6, -8, -13, -18, С-реактивный белок, интерфероны α, β, трансформирующий фактор роста β, фактор некроза опухоли α и его растворимые рецепторы и SAA-1 (сывороточный амилоид A1). Молекулярные механизмы, связанные со старением и болезнями, обусловленными возрастными изменениями, не до конца ясны, при этом вялотекущее хроническое воспаление является одним из ведущих механизмов развития атеросклероза и других патологических процессов у лиц пожилого возраста. Инфламмосомы NLRP3 и состояние иммунной системы в целом, а именно ее ремоделирование в сторону увеличения продукции провоспалительных цитокинов, играют ключевую роль в поддержании хронического воспаления и могут быть факторами развития атеросклероза.

Таким образом, на всех стадиях патогенеза атеросклероза, особенно на начальном его этапе, важную роль играют провоспалительные факторы иммунной системы, которые через различные механизмы действия стимулируют атеросклеротические изменения сосудов.

Ключевые слова: клеточное старение, воспаление, атеросклероз, инфламэйджинг

Для цитирования: Зиновьев П.А., Шубина И.Ж., Яменсков В.В., Киселевский М.В. Хроническое воспаление у пожилых: механизмы развития и связь с атеросклерозом. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(2): 10–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-10-18.

Chronic inflammation in the elderly: mechanisms and association with atherosclerosis

Pavel A. Zinovev¹, Irina Zh. Shubina², Vladimir V. Yamenskov¹, Mikhail V. Kiselevskiy²

¹A.A. Vishnevskiy 3 Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 1, A.A. Vishnevskiy 3 CMCH, Noviy village, Krasnogorsk, Moscow region 143420, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Pavel Andreevich Zinovev pashaz_1991@mail.ru

In 2000 Claudio Franceschi first used the term “inflammageing” derived from the English words “inflammation” and “age”. This term refers to the development of chronic inflammation in the elderly, which is characterized by a high level of pro-inflammatory markers of cells and tissues. Cellular aging can be triggered by a variety of factors: critical telomere shortening, permanent DNA damage, epigenetic damage, mitochondrial dysfunction, and an increase in the number of molecular fragments associated with cell damage.

A large number of markers have been found to reveal the pro-inflammatory status, such as interleukin (IL) 1, IL-1ra (IL-1 receptor antagonist protein), IL-6, -8, -13, -18, C-reactive protein, interferons α , β , transforming growth factor β , tumor necrosis factor α and its soluble receptors and SAA-1 (serum amyloid A1). The molecular mechanisms associated with aging and age-related diseases are not clear yet, while sluggish chronic inflammation is one of the leading mechanisms for the atherosclerosis development. Remodeling of the immune system with the increasing production of pro-inflammatory cytokines and NLRP3 inflammasomes also play a key role in the maintenance of chronic inflammation due to its ability to pick up a variety of age-related dangerous signals that trigger the immune response and subsequent inflammation and may act as a factor of the atherosclerosis development. Thus, pro-inflammatory factors of the immune system play an important role in pathogenesis of atherosclerosis, especially at an early stage, involving various mechanisms of action that boost atherosclerotic changes.

Key words: cellular ageing, inflammation, atherosclerosis, inflammaging

For citation: Zinovev P.A., Shubina I.Zh., Yamenskov V.V., Kiselevskiy M.V. Chronic inflammation in the elderly: mechanisms and association with atherosclerosis. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(2):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-10-18.

Введение

Старение — естественный и необратимый процесс, включающий прогрессирующие изменения во всех органах и системах и, как правило, напрямую связанный с увеличивающейся частотой возникновения ряда патологических состояний, таких как сердечно-сосудистые, метаболические или нейродегенеративные нарушения. В частности, пожилой возраст является независимым фактором риска развития жизнеугрожающих заболеваний, включая атеросклероз коронарных и брахиоцефальных артерий, которые могут привести к нарушению кровоснабжения сердца и головного мозга и, соответственно, нейродегенеративным заболеваниям, которые напрямую связаны с эндотелиальной дисфункцией [1–3].

Рассматривая старение как необратимый и естественный процесс, необходимо исследовать сопровождающие его явления в организме. Наряду с изменениями в органах и тканях оно обуславливает комплексные изменения в иммунной системе, которые имеют прямую связь с воспалительным ответом. Так, старение иммунной системы рассматривается как результат продолжительной стимуляции, вызванной хронической перегрузкой антигенами и, как следствие, неспособностью к образованию и высвобождению иммунных клеток.

Другим универсальным феноменом, сопровождающим процесс старения, является вялотекущее хроническое воспаление. При этом состоянии, по данным некоторых авторов, наблюдаются случаи увеличения в сыворотке крови пожилых людей воспалительных медиаторов в 2–4 раза по сравнению с сывороткой крови людей молодого возраста [4].

Старение тканей, органов и систем органов начинается с клеток, поэтому на протяжении долгого времени велись поиски факторов, запускающих процессы клеточного старения.

В 2000 г. Claudio Franceschi впервые использовал термин “inflammaging” (инфламэйджинг), который

является производным от английских слов *inflammation* (воспаление) и *age* (возраст). Этим термином обозначается состояние, при котором у лиц пожилого возраста развивается хроническое воспаление, характеризующееся прежде всего высоким уровнем провоспалительных медиаторов клеток и тканей.

Данный термин является результатом наблюдений, свидетельствующих о том, что у людей пожилого возраста отмечается повышение уровня цитокинов в крови, что наряду с другими факторами риска может быть причиной развития возрастных хронических заболеваний, в частности болезней сердечно-сосудистой системы [5].

Атеросклероз, как заболевание, ассоциирующее с старением организма, развивается под воздействием факторов, связанных со старением органов, тканей и клеток и сопутствующим хроническим воспалением.

Факторы клеточного старения

Клеточное старение впервые было описано Leonard Hayflick в 1961 г., когда он наблюдал процесс деления половых клеток человека. Это состояние, которое предполагает необратимое прекращение пролиферации клеток и является следствием влияния различных стресс-факторов, а также естественным спутником старения организма и заболеваний, связанных с ним. В результате исследований был сделан вывод, что старение клетки — это многостадийный процесс, и различные стимулы, такие как персистирующее повреждение ДНК, укорочение теломер, онкогенная дисрегуляция, митохондриальная дисфункция, эпигенетические повреждения и «окислительный взрыв», вызванный свободными радикалами, продуцируемыми активированными клетками, запускают переход обратимого состояния старения в статус хронического [6–8].

В 2008 г. Hayden и соавт. продемонстрировали, что повреждение ДНК активирует сигнальный путь

NF- κ B (ядерный фактор κ B), обуславливая связь между провоспалительными ядерными факторами и процессами старения. Активация данного пути приводит к транскрипции участков гена, ответственного за синтез белка NLRP3, так же как и зимогенной формы провоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ) 1 β [6, 9, 10].

Таким образом, клеточное старение может быть запущено различными факторами: критическим укорочением теломер, постоянным повреждением ДНК, эпигенетическими повреждениями, митохондриальной дисфункцией и увеличением количества молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями клеток (damage-associated molecular patterns, DAMPs).

Механизмы клеточного старения

Следует отметить, что вследствие накопления продуктов повреждения клеток архитектура сердечно-сосудистой системы с возрастом претерпевает изменения, такие как утолщение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция, которые приводят к атеросклерозу. Кроме особенностей гидродинамики, некоторые процессы, связанные со старением, например укорочение теломер, митохондриальная дисфункция, аутофагия, играют определенную роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы. Жирные кислоты накапливаются в атеросклеротических бляшках, представляя собой источник стимулов, которые предрасполагают к усилению местного воспаления. Повышенный уровень свободных радикалов кислорода, наблюдаемый в большинстве случаев у пожилых людей, также играет большую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Свободные радикалы, в частности, индуцируют превращение холестерина в окисленную форму, которая связывается с рецептором CD36 и инициирует транскрипцию для синтеза компонентов белкового комплекса инфламмасом через сигнальный путь ядерного фактора NF- κ B, который является одним из основных в развитии хронического воспаления. Более того, макрофаги поглощают окисленный холестерин, его накопление в этих клетках является 2-м сигналом, необходимым для активации инфламмасы NLRP3. Макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины и еще больше свободных радикалов, что также усиливает окисление холестерина, и, как следствие, развитие атеросклероза [6, 11].

Макрофаги в атеросклеротических поражениях в основном происходят из циркулирующих моноцитов, которые мигрируют в чувствительные к атеросклерозу участки артериальной стенки и в растущие атеросклеротические поражения. Локальная пролиферация макрофагов и трансдифференцировка гладкомышечных клеток (ГМК) интимы в макрофагопо-

добные клетки — два дополнительных источника макрофагов в поражениях. Возможность возникновения макрофагов из ГМК привлекла большое внимание исследователей. Клетки гладких мышц интимы накапливают холестерин и приобретают характер пенистых клеток. Более того, накопление холестерина в этих клетках также может стимулировать их поляризацию в провоспалительные клетки макрофагального типа [12].

Повреждение эндотелия — еще один ключевой фактор в развитии атеросклероза, оно способствует накоплению в стенке артерии холестеринсодержащих частиц — липопротеидов низкой плотности, которые имеют тенденцию к окислению, что вызывает воспалительную реакцию, не ослабевающую с течением времени. Активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета также способствует инициации и прогрессированию атерогенеза — от ранней эндотелиальной дисфункции до развития острых тромботических осложнений, вызванных разрывом или эрозией бляшек [5].

Старение ГМК сосудистой стенки также считается состоянием, влияющим на развитие атеросклероза. Оно характеризуется приобретением клетками секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, и связано с остеобластической дифференцировкой ГМК и кальцинозом сосудистой стенки. Один из катализаторов этого процесса — так называемая микроРНК-34а, которая может играть роль в развитии сосудистого воспаления. Группой исследователей была проанализирована связь между микроРНК-34а и компонентом секреторного фенотипа, ассоциированного с клеточным старением (senescence-associated secretory phenotype, SASP), — ИЛ-6 в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Было показано, что уровни микроРНК-34а и ИЛ-6 увеличивались прямо пропорционально, причем корреляция между показателями наблюдалась в аорте у мышей в возрасте 21 мес и в ГМК аорты человека, взятых от доноров разного возраста, вступивших в период старения. При этом для стареющих артерий характерны функциональные изменения сосудистых ГМК — от статуса «сокращение—расслабление» к фенотипу «старение», характеризующемуся потерей сократительной способности, необратимой остановкой роста, повышенной активностью галактозидазы, ассоциированной с клеточным старением, и увеличенной экспрессией ингибиторов циклинзависимой киназы p21 и p16 и гена-супрессора опухолей p53 [13].

Кроме того, стареющие ГМК сосудов переходят в состояние SASP, включающее секрецию различных растворимых молекул, в большинстве случаев — провоспалительных цитокинов и хемокинов, факторов роста и матриксных металлопротеиназ. Факторы SASP высвобождаются в кровоток и действуют локально,

паракринно, обуславливая начало старения соседних клеток и приводя к развитию вялотекущего хронического воспаления, ассоциированного со старением, обозначаемого как инфламэйджинг, являющегося фактором риска развития возрастных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания.

Таким образом, стареющие ГМК сосудов и эндотелиоциты — это «ключевые игроки» в индукции и поддержании артериального и системного воспаления, так же как и увеличение количества сосудистой микроРНК-34а. Как было сказано выше, выявлена прямо пропорциональная зависимость между циркулирующей микроРНК-34а и ИЛ-6, но не ИЛ-8, у здоровых людей 20–90 лет, что подтверждает гипотезу о том, что микроРНК-34а может быть функциональным «промоутером» сосудистого старения и сопутствующего системного вялотекущего воспаления. МикроРНК-34а также может контролировать возраст-ассоциированную дисфункцию эндотелия. Несомненно, уровень микроРНК-34а увеличивается в стареющих эндотелиальных клетках и запускает старение эндотелиоцитов через активацию фермента SIRT1 [13].

Старение и воспалительные процессы

Старение тесно связано с хроническим системным воспалением. Хроническое, вялотекущее асептическое воспаление (при отсутствии патогенов), ассоциированное с процессом старения, называют инфламэйджингом [4, 5].

В нормальных условиях воспалительный ответ — это преимущественно острая преходящая реакция организма на изменяющиеся условия среды, облегчающая защиту, восстановление и адаптацию для большинства органов и тканей [4]. Хотя воспаление является частью нормального восстановительного ответа для заживления ран и защиты организма от бактериальной, вирусной инфекции и неблагоприятных факторов среды, оно не всегда приводит к положительному результату. Длительно сохраняющееся воспаление становится повреждающим и деструктивным [14].

Как было сказано выше, у пожилых людей наблюдается более высокий уровень воспалительных цитокинов (ИЛ-6, -1, -18, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)) и других маркеров воспаления (С-реактивный белок), чем у людей молодого возраста [6, 15]. В частности, воспалительные факторы, такие как ИЛ-6, ФНО- α , межклеточная молекула адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), и потеря антиоксидантного механизма являются одними из важнейших причин сосудистой дисфункции. Со временем стенки стареющих кровеносных сосудов утолщаются, их способность высвобождать вазоактивные медиаторы, особенно оксид азота II (NO), уменьшается,

в то время как сосудистая проницаемость увеличивается и обуславливает запуск сосудистого вялотекущего воспаления [1, 16, 17]. В то же время уровень этих провоспалительных факторов не дает полной картины происходящего процесса, а более важным является состояние, при котором наблюдается их продукция. Существует гипотеза, согласно которой воспаление, индуцированное повреждением ДНК, но не другими факторами (т.е. мышечным сокращением, антигенной стимуляцией), может приводить к развитию хронического воспаления [4].

Таким образом, клеточное старение запускается некоторыми механизмами и молекулами, отвечающими за старение, такими как укорочение теломер, увеличивающийся оксидативный стресс, воспалительные цитокины. В свою очередь, стареющая клетка перестает делиться и претерпевает изменение своего фенотипа, продукции медиаторов, например воспалительных цитокинов, которые ускоряют развитие хронического воспаления, протекающего независимо от патогенообусловленной активации иммунных клеток [6, 18].

Атеросклероз и эндотелиальная дисфункция

Состояние хронического воспаления, которое развивается с возрастом, потенциально может быть триггером таких распространенных возрастных заболеваний, как атеросклероз и другие сердечно-сосудистые болезни, метаболический синдром, сахарный диабет II типа и ожирение, саркопения и остеопороз, нейродегенеративные процессы, депрессии, деменции, а также злокачественные новообразования [4]. Повышенные уровни провоспалительных факторов являются маркерами развития патологического состояния. Так, у пожилых людей повышенный уровень ИЛ-6 может предсказывать начало снижения качества жизни и связан с высоким риском смертности, а высокие концентрации ИЛ-1 β ассоциированы с возникновением стенокардии, хронической сердечной недостаточности и дислипидемии [4].

Одна из систем организма человека, которая претерпевает морфологические и функциональные изменения в процессе старения, — сердечно-сосудистая система. В нормальных условиях эндотелиоциты в кровеносных сосудах способствуют регуляции артериального давления, защищая организм от развития атеросклероза и гипертензии посредством высвобождения вазоактивных и антиагрегантных медиаторов, а также влияя на функционирование антиоксидантной системы. Они также составляют барьер, предотвращающий лейкоцитарную инфильтрацию и воспаление в сосудистой стенке и окружающих тканях [1, 19, 20].

Эндотелиоциты являются главными детерминантами функции сосудов, поэтому их дисфункция

в сочетании с другими факторами риска приводит к прогрессированию заболевания и другим нежелательным явлениям. Эндотелиальная дисфункция, если она сохраняется, увеличивает количество свободных радикалов и усиливает воспаление сосудистой стенки, таким образом замыкая патологический круг. За этим может стоять физиологическое проявление сосудистой дисфункции и хроническое вялотекущее воспаление во время старения — инфламэйджинг. Повреждение эндотелия сосудистой стенки связано с оксидативным (окислительным) стрессом и старением, и в первую очередь с развитием атеросклероза [1, 21, 22].

Инфламэйджинг

На основании вышеизложенного можно заключить, что атеросклероз — это прежде всего хроническое воспалительное состояние, и, соответственно, атеросклеротические бляшки говорят о развитии клеточного старения. Цитокины играют роль на всех стадиях патогенеза атеросклероза, обладая как про-, так и антиатерогенным эффектом. Увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности, гипертензия и повышение уровня цитокинов обуславливают увеличение проницаемости эндотелия и миграцию моноцитов и лимфоцитов в область повреждения эндотелия. Местное асептическое воспаление, индуцированное иммунными клетками, приводит к формированию пенных клеток и жировой полоски, что ведет к образованию бляшки, которая вследствие нестабильности может вызвать тромбоз и сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ишемией в зоне поражения. Таким образом, хроническое неразрешающееся воспаление является одним из факторов развития атеросклероза.

Показано, что уровень медиаторов, уменьшающих активность воспаления, таких как резолвин D1, снижается в областях с нестабильными бляшками. Бляшки со склонностью к разрыву имеют определенные черты: усиленная воспалительная реакция, оксидативный стресс, очаги некроза, окруженные тонким защитным слоем коллагена (фиброзной оболочкой). В сформировавшихся атеросклеротических бляшках макрофаги проявляют более выраженную активность, что может способствовать разрыву бляшки [14].

За последние 3 десятилетия все больше результатов исследований указывают на то, что атеросклероз является воспалительным заболеванием, а иммунная система и воспалительные процессы постепенно приобретают ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Накопление воспалительных клеток в зонах атеросклеротических бляшек приводит к продукции активных форм кислорода и цитокинов, что лишь усиливает воспалительную реакцию [23].

В настоящее время противовоспалительные стратегии все чаще используют для лечения такого заболевания, как атеросклероз. Они считаются перспективными для дальнейшего снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [23].

Стареющий эндотелий и другие ткани часто характеризуются хроническим вялотекущим воспалением. Индикаторами данного состояния считаются повышенные уровни провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), которые включают множество патологических фенотипов, связанных с возрастом. Эти показатели изменяются в результате дисбаланса иммунного ответа (старения иммунной системы) [1, 24, 25].

Факторами, приводящими к развитию состояния инфламэйджинга, являются генетическая предрасположенность, ожирение, повышенная проницаемость кишечника и, как следствие, изменение в составе микрофлоры, клеточное старение, активация инфламасом NLRP3, оксидативный стресс, вызванный дисфункцией митохондрий, дисрегуляция иммунных клеток и хронические инфекции.

За последнее время найдено большое количество маркеров, изменение показателей которых говорит о наличии провоспалительного статуса. Данное состояние характеризуется высоким уровнем циркулирующих в крови провоспалительных маркеров, включая ИЛ-1, -1 α , -6, -8, -13, -18, С-реактивный белок, интерфероны α , β , трансформирующий фактор роста β , ФНО- α и его растворимые рецепторы и SAA-1 (сывороточный амилоид A1). Эти маркеры накапливаются в организме человека, в частности в коже, Т-лимфоцитах, атеросклеротических бляшках, инсулинпродуцирующих β -клетках, почках, эндотелии, жировой ткани висцеральных органов, хряще сустава, печени, сердечной мышце и других тканях. Многочисленные исследования демонстрируют, что высокие уровни провоспалительных маркеров в крови, включая С-реактивный белок и ИЛ-6, позволяют прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний как у людей среднего возраста, так и у пожилых людей, независимо от других факторов риска [5]. Потенциально хроническое воспаление может быть вызвано в любой точке человеческого организма, поэтому ткани с наименьшим запасом прочности являются основными мишенями для развития этого состояния.

До настоящего времени нет ответа на вопрос, является ли воспаление непосредственной причиной ассоциированной патологии или биомаркером скорости биологического старения, или реактивным маркером основной патологии. Эти механизмы не исключают друг друга. Например, раннее повреждение, которое происходит во время воспаления эндотелиальных клеток сосудов, вносит вклад в патогенез атеросклеротических бляшек, тогда как в результате

развития самого атеросклероза продуцируются антигены, которые запускают и поддерживают воспалительную реакцию, а стареющие клетки часто обнаруживаются в больших количествах в атеросклеротических бляшках. Следовательно, существуют различные механизмы, которые усиливают роль воспаления в атерогенезе [5]. Фактически создается порочный круг — воспаление приводит к развитию заболевания, а прогрессирование заболевания может сопровождаться воспалительными реакциями.

Ремоделирование иммунной системы, воспаление и атеросклероз

Хроническое воспаление у пожилых людей имеет различные проявления и вызывает множество возрастных заболеваний, таких как атеросклероз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет и др. Существует большое число механизмов, которые обуславливают развитие данных патологических состояний, характеризующихся повышением уровня различных провоспалительных медиаторов.

Один из механизмов — ремоделирование иммунной системы, ключевую роль в развитии данного состояния играет дисрегуляция цитокинов, что указывает на неспособность контролировать системное воспаление и является маркером старения. Для инфламэйджинга характерен сдвиг в экспрессии цитокинов в сочетании с тенденцией к усилению провоспалительного фенотипа [14].

ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-18 являются важными цитокинами — инициаторами стрессиндуцированного воспалительного каскада. ИЛ-1 β и ИЛ-18 переходят в активные формы благодаря ферменту каспаза-1, в то время как ИЛ-1 α активируется кальпаин-протеазой. Данные реакции приводят к активации ИЛ-1R, который ингибирует антагонист рецептора ИЛ-1R α , что блокирует сигнальную трансдукцию, опосредованную ИЛ-1. Повышение уровня ИЛ-1R α у пожилых людей ассоциируется с увеличением сопутствующих заболеваний, возрастных заболеваний и смертности. Определенные гаплотипы ИЛ-1 продуцируют ИЛ-1 β в больших количествах, а вариации генов, кодирующих синтез ИЛ-1, ассоциируются с более ранним началом или более тяжелым течением сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера [14].

Показано, что стареющие клетки приобретают секреторный фенотип, связанный со старением (SASP), который включает секрецию широкого спектра растворимых молекул. Список этих молекул не является исчерпывающим, и молекулы могут варьировать в зависимости от типа клеток и запускающих факторов, но обычно включают интерлейкины (ИЛ-1 α , -1 β , -6), хемокины (ИЛ-8, ростовые факторы), регуляторный белок α , факторы роста (фактор роста фибробластов (FGF-2) и фактор роста гепатоцитов (HGF)),

металлопротеиназы (интерстициальная коллагеназа (MMP1), стромелизин-1 (MMP3) и коллагеназа-3 (MMP13)) и другие нерастворимые белки и компоненты внеклеточного матрикса. Эти секреторные молекулы в основном действуют паракринным образом и могут способствовать развитию клеточного старения в соседних клетках, некоторые из растворимых медиаторов попадают в кровоток и будут способствовать воспалению, действуя в отдаленных органах и тканях [5].

Старение приводит к изменениям в проницаемости кишечника, вследствие чего увеличивается количество циркулирующей бактериальной ДНК, связанной с атеросклерозом. В последнее время расширяются исследования микрофлоры как предиктора возрастного воспаления и атеросклероза [14].

Возрастные изменения микроРНК могут служить прогностическим фактором развития воспаления. Например, микроРНК-126-3р ингибирует воспаление эндотелия; низкий уровень микроРНК-126-3р был обнаружен у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом. В то же время было обнаружено, что уровень микроРНК-21-5р обратно пропорционален уровню С-реактивного белка и фибриногена; уровень микроРНК-21-5р был выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем в контрольной группе [5].

Исследователями также оценивалась активность некоторых клеточных ферментов, которая указывала на развитие воспалительного статуса. Так, сниженная активность альдегиддегидрогеназы (ALDH) или ее инактивация в митохондриях эндотелиоцитов приводит к неконтролируемому метаболизму альдегида, что снижает функционирование эндотелиоцитов и ускоряет эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, процессы старения. Этот фермент (вернее, его дисфункция) ответственен за развитие процессов старения, в особенности сердечно-сосудистых заболеваний, связанных со старением, таких как атеросклероз, а также за развитие нейроваскулярных дегенеративных заболеваний, включая церебральную амилоидную ангиопатию [1, 24, 25].

Все больше данных убедительно подтверждают важную роль врожденного иммунитета в развитии воспаления. В частности, если рассматривать атеросклероз, моноциты и макрофаги в данной патологии являются ключевыми клеточными эффекторами. «Воспалительные» моноциты преимущественно попадают в очаг липидного пятна сосудистой стенки через хемокиновые рецепторы CCR2, CCR5 и CX3CR1 и их лиганды эндотелиоцитов. Резидентные моноциты также попадают в атерому через CCR5, однако значительно реже, чем «воспалительные» моноциты. Такое накопление клеток в дальнейшем приводит к образованию атеросклеротической бляшки [23].

В отдельных случаях кроветворные ткани костного мозга способны увеличивать пул провоспалительных моноцитов, усугубляющих атеросклероз. Попадая в кровоток, моноциты активируются окисленными липопротеидами (oxLDL) и переходят в гиперреактивное состояние. Эти циркулирующие иммунные клетки могут быть запрограммированы в направлении проатерогенной функции.

Приобретенный иммунитет также может играть важную роль с помощью антител. Ключевые компоненты приобретенного иммунитета — это Т-клетки, В-клетки и антигенпрезентирующие клетки. Другие воспалительные клетки, тучные клетки и различные подвиды дендритных клеток также вносят свой вклад в образование очагов поражений за счет распознавания антигена и выработки цитокинов. В-клетки могут вырабатывать антитела и при атеросклеротическом поражении сосудов. Они делятся на типы — В1 и В2. Клетки В1 преимущественно продуцируют антитела IgM и тем самым защищают от атеросклеротических поражений, клетки В2, в свою очередь, преимущественно продуцируют высокоспецифичные антитела IgG и способствуют развитию атеросклероза [23, 26].

Другим не менее важным механизмом развития воспаления является аутофагия, при которой высвобождаются эндогенные белки повреждения и перерабатываются компоненты инфламмасом. Повышенная активность аутофагии со стороны макрофагов и дендритных клеток увеличивает NLRP3-индуцированную продукцию ИЛ-1 и ИЛ-8, что влияет на развитие воспаления [6, 27, 28].

Инфламмасы, играющие важную роль в механизме развития инфламэджинга, представляют собой макромолекулярные комплексы, которые после активации определенным сигналом (который может быть следствием экзо- или эндогенного стимула) запускают продукцию воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-18). Среди инфламмасом наиболее изученным является комплекс с рецептором для нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации [6, 29]. Семейство NLR (Nod-подобных рецепторов), в состав которых входит пириновый домен, содержащий белок 3 (NLRP3) инфламмасом, запускает продукцию цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-18. Последние исследования показали, что передача сигналов с помощью инфламмасы NLRP3, компонентов пути NLRP3, каспазы-1, ИЛ-1 β и ИЛ-18 была усилена в каротидных атеросклеротических бляшках, что говорит о важной роли инфламмасы NLRP3 в развитии сосудистого воспаления и атеросклероза [23]. Накопление липидов в макрофагах или дендритных клетках легко индуцирует активацию мультибелкового комплекса. Из различных инфламмасом наиболее широко изучен комплекс NLRP3. Исследования по-

казали, что при атеросклеротических поражениях человека повышается экспрессия основных компонентов NLRP3, а ингибирование инфламмасы NLRP3 снижает атеросклероз в экспериментах у мышей. Функциональная регуляция активной инфламмасы NLRP3 в клетке представляет собой процесс «двух ударов», в котором 1-й сигнал запускает транскрипцию инфламмасы, а 2-й сигнал одним и тем же и/или дополнительными стимулами активирует инфламмасому и индуцирует секрецию 2 провоспалительных цитокинов, ИЛ-1 β и ИЛ-18 [30]. Вероятно, комплекс инфламмасы NLRP3 можно рассматривать как потенциальную мишень для лечения не только патологических состояний, связанных с возрастом, но и для коррекции процесса старения в целом [6, 31, 32].

Продукция ИЛ-1 β является вторичным эффектом активации инфламмасы NLRP3, которая индуцируется кристаллами холестерина и другими белками повреждения (DAMP). Новые соединения, которые препятствуют передаче сигналов ИЛ-1 и ИЛ-6, находятся в стадии разработки. Исследование CANTOS показало, что противовоспалительная терапия канакинумабом, человеческим моноклональным анти-ИЛ-1 β -антителом, значительно уменьшала рецидивирующие сердечно-сосудистые заболевания в популяции свыше 10 тыс. стабильных пациентов, у которых было остаточное воспаление после инфаркта миокарда, независимо от пониженного уровня липидов [6]. Сигнальный путь ИЛ-1 β также рассматривается в качестве мишени воздействия для защиты от атеротромбоза.

Заключение

Таким образом, хотя молекулярные механизмы, связанные со старением и болезнями, обусловленными возрастными изменениями, не до конца ясны, вялотекущее хроническое воспаление считается одним из ведущих механизмов развития атеросклероза и других патологических процессов у лиц пожилого возраста. Иммунная система и инфламмасы NLRP3 играют ключевую роль в поддержании хронического воспаления в связи со способностью улавливать множество опасных сигналов, связанных с возрастом, которые обуславливают иммунный ответ и следующее за ним воспаление. Атеросклероз — одно из заболеваний, которое ассоциируется со старением. Немаловажную роль в его патогенезе, особенно в начале, играют провоспалительные цитокины, вырабатываемые как клетками сосудистой стенки (эндотелиоцитами и ГМК, клетками с секреторным фенотипом), так и макрофагами, которые, в свою очередь, окисляют холестерол и оказывают влияние на формирование атеросклеротической бляшки.

Хроническое воспаление, как фактор развития атеросклероза, поддерживается различными механизмами, такими как ремоделирование иммунной

системы, аутофагия с выработкой эндогенных белков повреждения, продукция провоспалительных цитокинов, эндотелиальная дисфункция. Нарастание

воспалительной реакции в бляшках может привести к их разрыву и тромбообразованию, и впоследствии к закупорке сосуда.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Nannelli G., Ziche M., Donnini S., Morbidelli L. Endothelial Aldehyde Dehydrogenase 2 as a Target to Maintain Vascular Wellness and Function in Ageing. *Biomedicines* 2020;8(1):4. DOI: 10.3390/biomedicines8010004.
- Wagner D.D., Frenette P.S. The vessel wall and its interactions. *Blood* 2008;111(11):5271–81. DOI: 10.1182/blood-2008-01-078204.
- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013;9(10):1057–69. DOI: 10.7150/ijbs.7502.
- Calder P.C., Bosco N., Bourdet-Sicard R. et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 2017;40:95–119. DOI: 10.1016/j.arr.2017.09.001.
- Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):505–22. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2.
- Sebastian-Valverde M., Pasinetti G.M. The NLRP3 Inflammasome as a Critical Actor in the Inflammaging Process. *Cells* 2020;9(6):1552. DOI: 10.3390/cells9061552.
- Bonilla F.A., Oettgen H.C. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S33–40. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.017.
- Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009;22(11):1041–50. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.
- Ferrando-Martínez S., Ruiz-Mateos E., Hernandez A. et al. Age-related deregulation of naive T cell homeostasis in elderly humans. *Age* 2010;33(2):197–207. DOI: 10.1007/s11357-010-9170-8.
- Weng N.-P. Aging of the Immune System: How Much Can the Adaptive Immune System Adapt? *Immunity* 2006;24(5):495–9. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.05.001.
- Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000;343(5):338–44. DOI: 10.1056/NEJM200008033430506.
- de Almeida A.J.P.O., de Almeida Rezende M.S., Dantas S.H. et al. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:1954398. DOI: 10.1155/2020/1954398.
- Zuccolo E., Badi I., Scavell F. et al. The microRNA-34a-Induced Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) Favors Vascular Smooth Muscle Cells Calcification. *Int J Mol Sci* 2020;21(12):4454. DOI: 10.3390/ijms21124454.
- Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and Age-Related Diseases: Role of inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol* 2018;9:586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.
- Mortensen R.F. C-Reactive Protein, Inflammation, and Innate Immunity. *Immunol Res* 2001;24(2):163–76. DOI: 10.1385/IR.24:2:163.
- Daiber A., Oelze M., Wenzel P. et al. Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: Roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. *Pharmacol Rep* 2009;61(1):33–48. DOI: 10.1016/S1734-1140(09)70005-2.
- Monti M., Donnini S., Giachetti A. et al. DeltaPKC inhibition or varepsilon-lonPKC activation repairs endothelial vascular dysfunction by regulating eNOS post-translational modification. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48(4):746–56. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.11.002.
- Summers C., Rankin S.M., Condlie A.M. et al. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol* 2010;31(8):318–24. DOI: 10.1016/j.it.2010.05.006.
- Haybar H., Shahrabi S., Rezaeeyan H. et al. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol* 2019;19(1):13–22. DOI: 10.1007/s12012-018-9493-8.
- Donnini S., Cantara S., Morbidelli L. et al. FGF-2 overexpression opposes the beta amyloid toxic injuries to the vascular endothelium. *Cell Death Differ* 2006;13(7):1088–96. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401803.
- Morbidelli L., Donnini S., Ziche M. Targeting endothelial cell metabolism for cardio-protection from the toxicity of antitumor agents. *Cardiooncology* 2016;2(1):3. DOI: 10.1186/s40959-016-0010-6.
- Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T. et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):555–65. DOI: 10.1038/s41569-018-0030-z.
- Li B., Li W., Li X., Zhou H. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2017;23(8):1216–27. DOI: 10.2174/1381612822666161230142931.
- Trott D.W., Fadel P.J. Inflammation as a mediator of arterial ageing. *Exp Physiol* 2019;104(10):1455–71. DOI: 10.1113/EP087499.
- Caruso P., Signori R., Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces ageing, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:259–81. DOI: 10.2147/VHRM.S190470.
- Kroemer G., Zitvogel L. CD4⁺ T Cells at the Center of Inflammaging. *Cell Metab* 2020;32(1):4–5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.016.
- Nguyen G.T., Green E.R., Meccas J. Neutrophils to the ROScues: Mechanisms of NADPH Oxidase Activation and Bacterial Resistance. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373.
- Peng Z., Zhan H., Shao Y. et al. 13-Methylberberine improves endothelial dysfunction by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via autophagy induction in human umbilical vein endothelial cells. *Chin Med* 2020;15:8. DOI: 10.1186/s13020-020-0286-1.
- Tortorella C., Piazzolla G., Spaccavento F. et al. Age-related effects of oxidative metabolism and cyclic AMP signaling on neutrophil apoptosis. *Mech Ageing Dev* 1999;110(3):195–205. DOI: 10.1016/S0047-6374(99)00055-x.
- Bäck M., Yurdagul A.Jr., Tabas I. et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(7):389–406. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
- Fülöp T., Larbi A., Douziech N. et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Ageing Cell* 2004;3(4):217–26. DOI: 10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x.
- Ito Y., Kajkenova O., Feuers R.J. et al. Impaired glutathione peroxidase activity accounts for the age-related accumulation of hydrogen peroxide in activated human neutrophils. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53(3):M169–75. DOI: 10.1093/gerona/53a.3.m169.

Вклад авторов

П.А. Зиновьев: сбор и анализ данных литературы, написание текста обзора;

И.Ж. Шубина: разработка дизайна обзора, подготовка текста;

В.В. Яменсков: анализ данных литературы;

М.В. Киселевский: интерпретация данных литературы.

Authors contributions

P.A. Zinovev: collecting and analysis of literature data, writing the review;

I.Zh. Shubina: design of the review, preparation of the text;

V.V. Yamenskov: analysis of literature data;

M.V. Kiselevskiy: interpretation of the literature data.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зиновьев / P.A. Zinovev: <https://orcid.org/0000-0001-5355-7943>

И.Ж. Шубина / I.Zh. Shubina: <https://orcid.org/0000-0002-9374-3158>

М.В. Киселевский / M.V. Kiselevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.12.2020. Принята к публикации: 16.04.2021.

Article submitted: 15.12.2020. Accepted for publication: 16.04.2021.