

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 ПРИ СТАРЕНИИ И ВОЗРАСТАССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С. В. Тополянская

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Светлана Викторовна Тополянская sshekshina@yahoo.com

В обзоре отражены современные представления о роли субклинического воспаления при различных возрастассоциированных патологических состояниях. Такого рода воспаление принимает особое участие в процессах старения (inflammaging). Характеризуется оно как незначительное, контролируемое, бессимптомное, хроническое и системное, во многом определяя скорость старения и продолжительность жизни. В отличие от обычного воспалительного ответа на какой-либо патологический агент воспаление по мере старения не исчезает, а стабильно сохраняется, приводя к различным патологическим изменениям: атеросклерозу, ишемической болезни сердца, сахарному диабету 2-го типа, остеопорозу, саркопении, деменции, онкологическим и другим заболеваниям. Повышенное содержание таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин 6, у пожилых людей связано с различными заболеваниями, инвалидизацией и смертностью.

Интерлейкин 6 – многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции острофазового ответа и других иммунных реакций, в процессах кроветворения и хронического воспаления, имеет серьезное значение в патогенезе хронических воспалительных заболеваний и различных онкологических процессов. Его часто называют цитокином геронтологов, поскольку это один из основных сигнальных путей, связанных со старением и возрастассоциированными заболеваниями. Этот цитокин играет важную роль в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, он увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и уровень общей смертности. Интерлейкин 6 – ключевой провоспалительный цитокин, ответственный за развитие так называемого метаболического воспаления, ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета, он оказывает существенное влияние на развитие саркопении и старческой астении. Концентрация интерлейкина 6 в крови отрицательно коррелирует с мышечной массой и функцией скелетных мышц у пожилых людей, поэтому его рассматривают в качестве биомаркера саркопении и функционального снижения. Интерлейкин 6 может способствовать развитию остеопороза, стимулируя остеокластогенез и резорбцию костной ткани. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о многообразных эффектах этого цитокина и подтверждают его значимую роль в процессах старения и при различных возраст-ассоциированных патологических процессах.

Ключевые слова: воспаление, субклиническое воспаление, системное воспаление, атеросклероз, воспаление, обусловленное старением, цитокины, интерлейкин 6, старение, саркопении, старческая астения, возрастассоциированные заболевания

Для цитирования: Тополянская С. В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. Клиницист 2020;14(3–4)-К633.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633



INTERLEUKIN 6 IN AGING AND AGE-RELATED DISEASES

S. V. Topolyanskaya

Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
Build 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Modern concepts about the importance of subclinical inflammation in various age-associated pathology are described in the review. The term “inflammaging” (inflammation due to aging) refers to the special role of inflammation in the aging processes. This type of inflammation is low-grade, controlled, asymptomatic, chronic and systemic. Inflammaging determines the rate of aging and life expectancy. The balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines plays a significant role in aging processes. The increased levels of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in the elderly are associated with different diseases, disability and mortality. Interleukin-6 is a multifunctional cytokine involved in the regulation of acute phase response and other immunological reactions, in the hematopoiesis and in chronic inflammation. This cytokine is important in the pathogenesis of chronic inflammation diseases, as well as different oncological disorders. Interleukin-6 is often called the “cytokine of gerontologists”, since it is one of the main signaling pathways associated with aging and age-related diseases. This cytokine also plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, coronary artery disease, chronic heart failure and increases the risk of death from cardiovascular diseases and overall mortality. Interleukin-6 is a key pro-inflammatory cytokine responsible for the “metabolic inflammation”, obesity, insulin resistance and diabetes mellitus. This cytokine has a significant impact on the development of sarcopenia and frailty. The serum levels of interleukin-6 negatively correlate with muscle mass and skeletal muscle function in the elderly, so it is considered as a biomarker of sarcopenia and functional decline. Interleukin-6 may

contribute to the development of osteoporosis by stimulating osteoclastogenesis and bone resorption. The modern data indicate the diverse effects of interleukin-6 and confirm the significant role of this cytokine in aging and in different age-associated pathology.

Key words: inflammation, subclinical inflammation, systemic inflammation, atherosclerosis, inflammaging, cytokines, interleukin-6, aging, sarcopenia, frailty, age-related diseases

For citation: Topolyanskaya S.V. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(3–4)-K633. (In Russ.).

Введение

Понятие inflammaging (воспаление, обусловленное старением) ввели в 2000 г. С. Franceschi и соавт. Говоря об особой роли воспаления в процессе старения, они охарактеризовали его как незначительное, контролируемое, бессимптомное, хроническое и системное [1, 2]. Воспаление, сопровождающее старение, во многом определяет скорость последнего и продолжительность жизни. Оно тесно связано с такими патологическими процессами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), возрастная макулярная дегенерация, сахарный диабет 2-го типа (СД-2), остеопороз, инсулинорезистентность, онкологические и другие заболевания [2–6]. Именно воспаление представляет собой важный независимый фактор риска заболеваемости и смертности у пожилых людей. Многие ассоциированные с возрастом заболевания вызываются или усугубляются системным воспалением, в том числе атеросклерозом. В ряде наблюдательных исследований обнаружена связь между провоспалительными профилями цитокинов и саркопенией. С воспалением связано также прогрессирование остеопороза и деменции. Наличие многих возрастассоциированных заболеваний приводит к заметному снижению функциональных способностей и формированию синдрома старческой астении [2, 3, 6].

К настоящему времени выраженную корреляцию между воспалительными процессами и заболеваниями, ассоциированными с возрастом, считают достаточно сложной и не до конца понятной [2]. Предполагается, что воспаление становится следствием кумулятивного воздействия антигенной нагрузки, вызванной в течение всей жизни как клинически манифестными, так и субклиническими инфекциями, а также влиянием неинфекционных антигенов. Широкий спектр различных факторов (в частности, инфекционные агенты, нарушения микробиоты кишечника, курение, ожирение, генетические особенности и постепенно снижающаяся функция половых гормонов) может способствовать незначительному системному воспалению у пожилых людей [2, 3, 7–9]. Стойкий воспалительный ответ, повреждение тканей и выработка активных радикалов кислорода, вызывающих окислительное повреждение, способствуют дополнительному высвобождению цитокинов, что приводит к образованию порочного круга с дальнейшей стимуляцией ремоделирования иммунной системы и развитием хронического провоспалительного состояния [6].

В процессах воспаления, сопровождающего старение, особое значение имеют провоспалительные цитокины. Так, повышенное содержание интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови пожилых людей напрямую связано с разными заболеваниями, инвалидизацией и смертью [2, 10]. Общий баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет, по всей вероятности, решающую роль в процессах старения [2, 10, 11]. Предполагается, что долгожители, например, способны «справляться» с хроническим субклиническим воспалением посредством противовоспалительного ответа [11, 12]. Хотя повышение уровня провоспалительных цитокинов в старости не намного превышает соответствующие показатели у лиц молодого возраста, в ряде исследований отмечено, что содержание ИЛ-6 и ФНО- α связано как с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и со старческой астенией, болезнью Альцгеймера и СД-2.

Интерлейкин 6: основные эффекты

В 1986 г. Т. Kishimoto и соавт. клонировали ДНК, кодирующую человеческий ИЛ, который позже назвали ИЛ-6 [13, 14]. Первоначально идентифицировали ИЛ-6 на основании его способности индуцировать окончательное созревание В-лимфоцитов до клеток, синтезирующих иммуноглобулины. ИЛ-6 продуцирует множество типов клеток (в том числе фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты и моноциты) в ответ на разную стимуляцию (в частности, ИЛ-1, 7 и ФНО- α) [13]. В то же время в повышении уровня ИЛ-6 важное значение может иметь избыточная продукция свободных радикалов кислорода, стимулирующая выработку этого цитокина. ИЛ-6 представляет собой многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций, в процессах кроветворения и воспаления. В обычных условиях его содержание низкое, и в сыворотке крови при отсутствии воспаления этот цитокин практически не определяется [11].

Физиологическая роль ИЛ-6 изучена преимущественно в контексте острофазовых реакций, хотя накапливается все больше сведений о центральной роли этого цитокина в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и различных онкологических процессов, включая рак толстой кишки [15]. При остром воспалении ИЛ-6 способствует активации Т-лимфоцитов и дифференцировке

В-лимфоцитов, модулирует синтез острофазовых белков (С-реактивного протеина и фибриногена), индуцирует и другие проявления острого воспаления (в частности, лихорадку, анорексию, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [13, 16, 17]. К одной из основных функций ИЛ-6 относится самоограничение воспалительного ответа за счет подавления продукции ФНО- α и ИЛ- 1β , а также стимуляции синтеза антагониста рецептора ИЛ-1 и растворимого рецептора ФНО-р55. ИЛ-6 ограничивает рекрутирование нейтрофилов, способствуя их замене мононуклеарными клетками. Таким образом, ИЛ-6 регулирует одновременно и провоспалительную, и противовоспалительную активность и способствует как развитию, так и разрешению острой воспалительной реакции [16, 18].

Интерлейкин 6: цитокин для геронтологов

Концентрация ИЛ-6 по мере старения возрастает, что может свидетельствовать о потере нормальной регуляции экспрессии генов этого цитокина с возрастом [11, 14, 19–21]. Уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 может значительно увеличиваться вплоть до 7-го десятилетия жизни, а затем постепенно снижаться. Содержание ИЛ-6 в крови повышается с возрастом как у здоровых мужчин, так и у женщин [22, 23].

Еще в 1993 г. Уильям Эршлер в своей статье «Интерлейкин 6: цитокин для геронтологов» подчеркивал, что ИЛ-6 представляет собой один из основных сигнальных путей, связанных со старением и хроническими заболеваниями. Возрастное увеличение содержания ИЛ-6 не может объясняться различными полиморфизмами гена *ИЛ-6* [14]. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови отражает, скорее всего, связанные с возрастом патологические процессы, развивающиеся в течение десятилетий даже у практически здоровых людей [19, 21].

Интерлейкин 6 негативно влияет на процессы старения, поэтому его рассматривают порой как надежный маркер функционального снижения, предиктора заболеваемости и смертности в пожилом возрасте [18, 24, 25]. Уровни ИЛ-6 в крови коррелируют с развитием старческой астении, ухудшением физической работоспособности, потерей мышечной силы, снижением когнитивных способностей, с возникновением ССЗ, неврологических и онкологических заболеваний [11, 14].

Полиморфизм генов *ИЛ-6* может быть сопряжен с долголетием. Варибельность локуса *ИЛ-6-174C/G* способна изменять индивидуальную восприимчивость к таким распространенным факторам заболеваемости и смертности среди лиц старческого возраста, как СД-2, ССЗ и деменция. Тем самым данные генетические изменения могут влиять на индивидуальную способность человека достигать максимальных пределов продолжительности жизни [26]. Те, кто генетически предрасположен к выработке более высоких уровней ИЛ-6,

отличаются пониженной способностью достигать максимальной продолжительности жизни. Так, в подгруппе итальянских долгожителей генотип *ИЛ-6 174-G/G* встречался существенно реже других генотипов ИЛ-6, а его носительство негативно ассоциировалось, по-видимому, с продолжительностью жизни, вдвое уменьшая возможность для мужчин, обладающих этим генотипом, достигать столетнего возраста [26].

Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистые заболевания

Интерлейкин 6 играет важную роль в возникновении и прогрессировании ССЗ. Сывороточный ИЛ-6 представляет собой основной стимулятор острофазовых реакций, сопровождающихся повышенной вязкостью крови и увеличением числа и активности тромбоцитов. Активация моноцитов посредством ИЛ-6 способствует депонированию фибриногена в сосудистой стенке, что также повышает риск развития сосудистой дисфункции и ИБС. Наряду с этим ИЛ-6 снижает активность липопротеинлипазы, повышая тем самым поглощение липидов макрофагами и ускоряя процессы атерогенеза. ИЛ-6 стимулирует также ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники, активация которой вносит свой вклад в развитие ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности [27]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что ИЛ-6 продуцируют кардиомиоциты и эндотелиальные клетки. Повышение уровня ИЛ-6 могут вызывать бессимптомная церебральная или миокардиальная ишемия и гипоксия. Увеличение уровня ИЛ-6 сопровождается, в свою очередь, появлением и нестабильностью атеросклеротических бляшек в связи с активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток или за счет индукции синтеза различных цитокинов [28].

Содержание ИЛ-6 может повышаться локально, в атеросклеротических бляшках, тогда гладкомышечные клетки сосудов выступают в качестве основного источника гиперпродукции ИЛ-6 [29]. Этот цитокин способствует воспалению гладкомышечных сосудистых клеток (в том числе экспрессии белков острой фазы, пролиферации и миграции клеток) и активации клеток эндотелия (индуцируя экспрессию белков хемоаттрактанта и молекул адгезии, рекрутирующих иммунные клетки в субинтимальное пространство). Наряду с этим ИЛ-6 активирует миграцию и дифференцировку макрофагов, что может ускорять атерогенез [29].

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует не только со степенью субклинического атеросклероза, но и с эндотелиальной дисфункцией и жесткостью артерий. ИЛ-6 способствует также дестабилизации атеросклеротических бляшек с дисфункцией микрососудистого кровотока и неблагоприятными исходами в условиях острой ишемии [30]. Синтез ИЛ-6 усиливается в области коронарной окклюзии у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. ИЛ-6 может также продуцироваться кардиомиоцитами

в условиях локальной гипоксии в жизнеспособной пограничной зоне реперфузионных инфарктов [30].

Повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке сопряжены с развитием ИБС, острыми нарушениями мозгового кровообращения и смертью от ССЗ [31, 32]. Длительное наблюдение показало, что увеличение концентрации ИЛ-6 тесно связано с последующими сердечно-сосудистыми событиями и смертью от них в популяции больных со стабильной ИБС [31]. Вместе с тем концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови здоровых людей может быть предиктором возникновения ССЗ в будущем. Так, в одном из метаанализов отмечено, что при каждом увеличении на 1 стандартное отклонение логарифма содержания ИЛ-6 в крови риск последующих сосудистых нарушений возрастал на 25 % [33]. Уровень ИЛ-6 в крови значимо коррелирует с возникновением ССЗ как при наличии, так и при отсутствии СД.

По данным крупного метаанализа, изучавшего однонуклеотидный полиморфизм (SNP) рецептора ИЛ-6 Asp358Ala, обнаружено, что носительство данного полиморфизма снижало риск развития ИБС на 3,4 % для каждой копии гена [34]. Полученные результаты могут свидетельствовать о причинно-следственной связи в передаче сигналов ИЛ-6 и ИБС. Вместе с тем установлено, что утяжеление сердечной недостаточности связано с CG-генотипом ИЛ-6 (174G/C), а также с концентрацией ИЛ-6 независимо от фракции выброса левого желудочка [35].

В крупном исследовании BIOSTAT-CHF с участием 2329 пациентов примерно у половины (56 %) больных содержание ИЛ-6 в плазме крови было выше нормы [36]. Увеличение содержания N-концевого натрийуретического пептида, прокальцитонина и гепсидина наряду с более молодым возрастом, дефицитом железа, фибрилляцией предсердий и фракцией выброса левого желудочка >40 % предсказывало повышение уровня ИЛ-6. Этот цитокин, в свою очередь, независимо от других показателей позволял прогнозировать наступление первичной конечной точки (смерти от всех причин наряду с госпитализациями по поводу хронической сердечной недостаточности в течение 2 лет), смерти от всех причин, а также смерти от ССЗ и от других патологических процессов [36].

Результаты исследований по изучению взаимосвязи содержания ИЛ-6 в сыворотке крови и смертности больных оказались противоречивыми [27]. Так, в исследовании Women's Health and Aging Study было показано, что при более высоком уровне ИЛ-6 в крови риск смерти среди женщин с ИБС повышался более чем в 4 раза по сравнению с больными, у которых концентрация ИЛ-6 была минимальной, однако в этом исследовании не обнаружено влияние ИЛ-6 на смертность лиц, не страдавших ССЗ [37]. По данным других авторов, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови не связан со смертью от всех причин у 285 больных, средний возраст которых составил 101,5 года [38]. В исследованиях

было отмечено, что повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке крови дают ценную информацию для оценки риска долгосрочной сердечно-сосудистой смертности при инфаркте миокарда и могут служить мощным предиктором смертности как от ССЗ, так и от всех причин [24, 27, 31]. Эти разноречивые результаты можно объяснить небольшим размером выборки в нескольких исследованиях, пожилым возрастом и гетерогенными группами участников [27].

Уровень ИЛ-6 в плазме крови у больных с острой сердечной недостаточностью может предсказывать наступление летального исхода как в кратковременной, так и в долгосрочной перспективе [39, 40]. Повышенная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови может также служить предиктором смерти пожилых больных с сердечной недостаточностью [41]. Установлена положительная связь между концентрацией циркулирующего ИЛ-6 и риском смерти от ССЗ [27].

В исследовании с участием нескольких тысяч жителей Восточной Европы в возрасте старше 65 лет обнаружено, что уровень ИЛ-6 с годами увеличивается как у тех, кто никогда не страдал ССЗ, СД-2 или онкологическими процессами, так и в подгруппе лиц с различными возрастассоциированными заболеваниями [42]. Стоит отметить, что среди «успешно стареющих» людей уровень ИЛ-6 был ниже по сравнению с остальными участниками исследования. Более высокие показатели ИЛ-6 были связаны с худшими физическими параметрами и когнитивными способностями, при этом более длительная выживаемость была сопряжена с более низкими концентрациями ИЛ-6. Таким образом, низкое содержание ИЛ-6 отражает в известной мере хорошие показатели физических и когнитивных способностей, а также меньший риск смерти [42].

Интерлейкин 6 и метаболические нарушения

Повышение концентрации ИЛ-6 при ожирении рассматривают в контексте метаболического воспаления. Более того, ИЛ-6 используют нередко в качестве маркера метавоспаления, обусловленного ожирением, поскольку его концентрация в сыворотке крови положительно коррелирует с увеличением жировой массы [15, 43]. Считается, что часть циркулирующего ИЛ-6 продуцирует жировая ткань. Адипоциты и макрофаги жировой ткани рассматривают как основные источники повышения концентрации ИЛ-6 в крови при ожирении и СД-2, при этом доля висцерального жира — один из важных регуляторов синтеза ИЛ-6. По некоторым данным, ИЛ-6, вырабатываемый жировой тканью сальника, составляет от 10 до 35 % базового уровня циркулирующего ИЛ-6 [14].

Согласно клиническим исследованиям повышенное содержание ИЛ-6 при ожирении коррелирует с последующим развитием СД-2 [15, 28]. В эксперименте показана роль ИЛ-6 в возникновении инсулинорезистентности,

связанной с ожирением, причем фармакологическое вмешательство, блокирующее выработку ИЛ-6, способно оказывать положительное влияние на гомеостаз глюкозы и инсулинорезистентность [44]. ИЛ-6 рассматривают в сущности как независимый предиктор возникновения у больных СД-2 и связанных с ним сердечно-сосудистых нарушений [28, 45, 46].

Высказано предположение, что ИЛ-6 ослабляет эффекты инсулина в энергоснабжающих тканях (печень, жир), но усиливает его действие в энергопотребляющих (скелетные мышцы). Активно участвуя в регуляции метаболических процессов в печени, ИЛ-6 нарушает, по-видимому, баланс между катаболическими, глюкагонзависимыми процессами и анаболическими, инсулинзависимыми. В гепатоцитах ИЛ-6 может влиять на экспрессию глюкозо-6-фосфатазы – одного из ферментов глюконеогенеза [14].

Снижение синтеза и, соответственно, уровня циркулирующих стероидных гормонов сопровождается увеличением выработки ИЛ-6 у пожилых людей. Так, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат отрицательно коррелируют с концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови, а также ингибируют секрецию ИЛ-6 мононуклеарными клетками человека [15]. Влияние эстрогенов на синтез ИЛ-6 подтверждается выявлением повышенных уровней ИЛ-6 и его рецепторов после естественной и хирургической менопаузы [15]. Кроме того, лечение низкими дозами эстрогенов у женщин в постменопаузе приводит к снижению уровня циркулирующего ИЛ-6 и его рецепторов, что сопровождается иногда увеличением минеральной плотности костной ткани бедра и поясничного отдела позвоночника [47]. Среди мужчин – участников итальянского исследования InCHIANTI найдена значимая обратная связь между тестостероном и растворимыми рецепторами ИЛ-6 [48].

Интерлейкин 6 и саркопения

Один из важных эффектов ИЛ-6 в процессе старения – его воздействие на развитие астении и саркопении. При наличии астении содержание ИЛ-6 выше, чем у лиц того же возраста без признаков этого состояния. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови положительно коррелирует с такими маркерами старческой астении, как низкая скорость ходьбы и ослабленная мышечная сила. Содержание ИЛ-6 в крови сопряжено с инвалидизацией пожилых людей и может служить предиктором будущей инвалидизации у пока еще здоровых лиц пожилого возраста [15]. Концентрация ИЛ-6 в крови отрицательно коррелирует с мышечной массой и функцией скелетной мускулатуры у пожилых людей [49–51]. Таким образом, саркопения может считаться связующим звеном между высоким уровнем ИЛ-6 и астенией. В связи с этим ряд авторов предлагают использовать ИЛ-6 в качестве биомаркера саркопении.

Интерлейкин 6 способствует развитию саркопении с помощью различных механизмов. Как известно, он вырабатывается в скелетных мышцах, иногда его называют первым миокином [16]. Содержание этого цитокина увеличивается в течение нескольких часов после тренировки, хотя у лиц с постоянной физической активностью уровень ИЛ-6 ниже [52]. Физические упражнения способны вызывать десятикратное увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови в основном за счет высвобождения его из скелетных мышц [53]. В эксперименте показано, что ИЛ-6 может увеличивать доступность глюкозы и липидов посредством стимуляции гликогенолиза и липолиза в изолированных скелетных мышцах. Установлено также, что ИЛ-6 может оказывать катаболическое действие на мышечные белки [23].

Интерлейкин 6 способен вмешиваться в процессы передачи сигнала инсулина и торможения продукции и биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1. ИЛ-6 и низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-1 оказались независимыми факторами риска инвалидизации как в программе Women's Health and Aging Study, так и в исследовании InCHIANTI [15, 54].

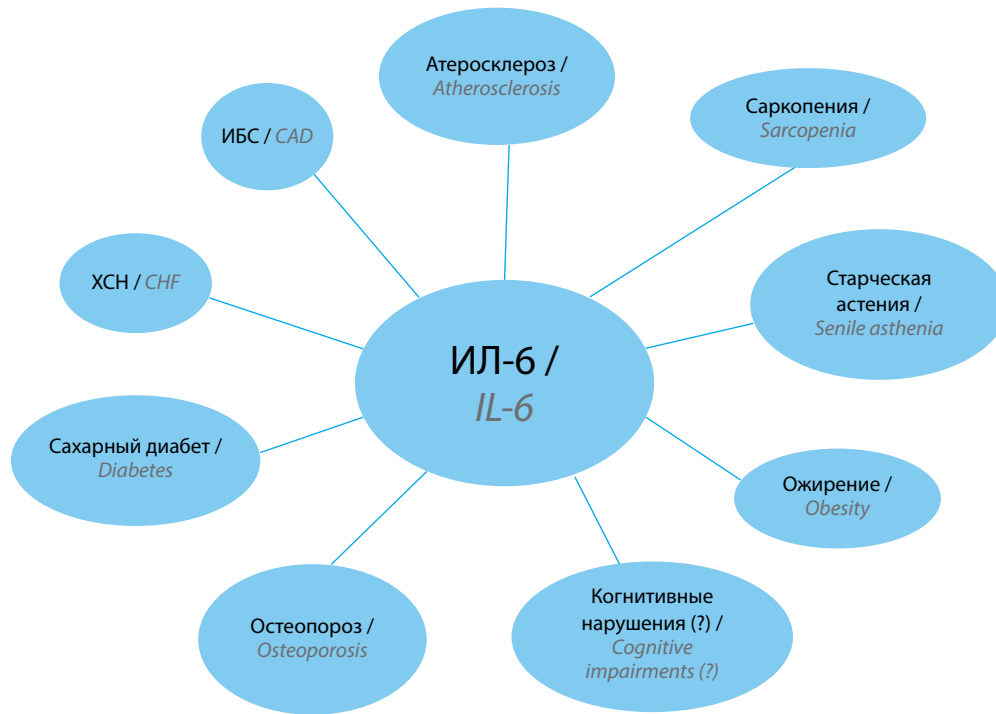
Интерлейкин 6: другие эффекты

Этот цитокин может влиять на развитие остеокластов, индуцируя резорбцию кости, что обуславливает развитие остеопороза [55]. В эксперименте эстрогены ингибируют экспрессию ИЛ-6, однако его содержание и резорбция кости увеличиваются при блокаде эстрогенов. В клинических исследованиях показано, что концентрация ИЛ-6 и его рецепторов отрицательно связаны с минеральной плотностью костной ткани, а ген *ИЛ-6* представляет собой независимый предиктор минеральной плотности кости и ее пиковой массы [15].

Нарушение регуляции ИЛ-6 сопряжено, кроме того, с модуляцией различных когнитивных функций [56]. Так, в некоторых метаанализах обнаружена взаимосвязь содержания ИЛ-6 и развития болезни Альцгеймера [57]. При метаанализе исследований с включением 15 828 участников, не страдавших деменцией, на протяжении периода наблюдения от 2 до 7 лет обнаружено, что у лиц с высоким уровнем циркулирующего ИЛ-6 шанс на глобальное снижение когнитивных способностей в 1,42 раза выше, чем у пациентов с низким уровнем ИЛ-6 [58].

Заключение

Представленные результаты научных исследований свидетельствуют о значимой роли ИЛ-6 в процессах старения и при различных возрастассоциированных заболеваниях (см. рисунок). Этот цитокин может оказывать влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, саркопении и старческой астении у лиц пожилого и старческого



Интерлейкин 6 (ИЛ-6) и возрастассоциированная патология. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца
 Interleukin 6 (IL-6) and age-related pathology. CHF – congestive heart failure; CAD – coronary artery disease

возраста. Необходимы дальнейшие исследования и развитии различных патологических состояний у лиц по изучению роли ИЛ-6 в субклиническом воспалении старческого возраста и долгожителей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Franceschi C., Bonafé M., Valentin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244–54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
2. Xia S., Zhang X., Zheng S. et al. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res* 2016;8:8426874. DOI: 10.1155/2016/8426874.
3. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):505–22. DOI: 10.1038/S41569-018-0064-2.
4. Chung H.Y., Kim D.H., Lee E.K. et al. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: proposal of the senoinflammation concept. *Aging Dis* 2019;10(2):367–82. DOI: 10.14336/AD.2018.0324.
5. Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol* 2018;40:17–35. DOI: 10.1016/j.smim.2018.09.003.
6. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Heal* 2013;2(1):1–8. DOI: 10.1186/2046-2395-2-8.
7. Brüünsgaard H., Pedersen B.K. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23(1):15–39. DOI: 10.1016/S0889-8561(02)00056-5.
8. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2014;69(Suppl.1):4–9. DOI: 10.1093/gerona/glu057.
9. Duggal N.A. Reversing the immune ageing clock: lifestyle modifications and pharmacological interventions. *Biogerontology* 2018;19(6):481–96. DOI: 10.1007/s10522-018-9771-7.
10. 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(9):586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.
11. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffino G. et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp* 2016;64(2):111–26. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3.
12. Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128(1):92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
13. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6(10):016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
14. Maggio M., Guralnik J.M., Longo D.L., Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(6):575–84. DOI: 10.1093/gerona/61.6.575.
15. Mauer J., Denson J.L., Brüning J.C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol* 2015;36(2):92–101. DOI: 10.1016/j.it.2014.12.008.
16. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*

- 2019;20(23):6008.
DOI: 10.3390/ijms20236008.
17. Narazaki M., Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in host defense and diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3528. DOI: 10.3390/ijms19113528.
 18. Bruunsgaard H., Ladelund S., Pedersen A.N. et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol* 2003;132(1):24–31. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x.
 19. Ferrucci L., Corsi A., Lauretani F. et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005;105(6):2294–9. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2599.
 20. Palmeri M., Misiano G., Malaguarnera M. et al. Cytokine Serum Profile in a Group of Sicilian Nonagenarians. *J Immunoassay Immunochem* 2012;33(1):82–90. DOI: 10.1080/15321819.2011.601781.
 21. Sansoni P., Vecovini R., Fagnoni F. et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol* 2008;43(2):61–5. DOI: 10.1016/j.exger.2007.06.008.
 22. Mikó A., Pótó L., Márai P. et al. Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength—a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2018;18(1):107. DOI: 10.1186/s12877-018-0798-z.
 23. Legrand D., Adriaensen W., Vaes B. et al. The relationship between grip strength and muscle mass (MM), inflammatory biomarkers and physical performance in community-dwelling very old persons. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57(3):345–51. DOI: 10.1016/j.archger.2013.06.003.
 24. Giovannini S., Onder G., Liperoti R. et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(9):1679–85. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x.
 25. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw* 2002;13(4):389–91.
 26. Di Bona D., Vasto S., Capurso C. et al. Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2009;8(1):36–42. DOI: 10.1016/j.arr.2008.09.001.
 27. Su D., Li Z., Li X. et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm* 2013;2013:726178. DOI: 10.1155/2013/726178.
 28. Shinohara T., Takahashi N., Okada N. et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in patients with type-2 diabetes without structural heart disease. *J Clin Exp Cardiol* 2012;3(9):209. DOI: 10.4172/2155-9880.1000209.
 29. Qu D., Liu J., Lau C.W., Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol* 2014;171(15):3595–603. DOI: 10.1111/bph.12713.
 30. Ridker P.M. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016;118(1):145–56. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
 31. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008;5(4):78. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050078.
 32. Tehrani D.M., Gardin J.M., Yanez D. et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2013;231(2):246–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036.
 33. Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P. et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35(9):578–89. DOI: 10.1093/eurheartj/eh367.
 34. Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012;379(9822):1205–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
 35. Eskandari V., Amirzargar A.A., Mahmoudi M.J. et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure. *Ir J Med Sci* 2018;187(2):359–68. DOI: 10.1007/s11845-017-1680-2.
 36. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W. et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIostat-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):965–73. DOI: 10.1002/ejhf.1482.
 37. Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation* 2001;103(7):947–53. DOI: 10.1161/01.cir.103.7.947.
 38. Arai Y., Takayama M., Gondo Y. et al. Adipose endocrine function, insulin-like growth factor-1 axis, and exceptional survival beyond 100 years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(11):1209–18. DOI: 10.1093/gerona/63.11.1209.
 39. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Med Arch* 2016;70(4):252–5. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.252-255.
 40. Pudil R., Tichý M., Andrys C. et al. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2010;53(4):225–8. DOI: 10.14712/18059694.2016.81.
 41. Haugen E., Gan L.-M., Isic A. et al. Increased interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts mortality in the population of elderly heart failure patients. *Exp Clin Cardiol* 2008;13(1):19–24.
 42. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarż M., Wieczorowska-Tobis K. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing* 2016;13:21. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x.
 43. Li H., Sun K., Zhao R. et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Front Biosci (Schol Ed)* 2018;10(1):185–96. DOI: 10.2741/s508.
 44. Kim H.J., Higashimori T., Park S.-Y. et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action *in vivo*. *Diabetes* 2004;53(4):1060–7. DOI: 10.2337/diabetes.53.4.1060.
 45. Lowe G., Woodward M., Hillis G. et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the advance study. *Diabetes* 2014;63(3):1115–23. DOI: 10.2337/db12-1625.
 46. Wang X., Bao W., Liu J. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36(1):166–75. DOI: 10.2337/dc12-0702.
 47. D'Elia H.F., Mattsson L.-A., Ohlsson C. et al. Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1. *Arthritis Res Ther* 2003;5(4):202–9. DOI: 10.1186/ar761.
 48. Maggio M., Basaria S., Ble A. et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):345–7. DOI: 10.1210/jc.2005-1097.
 49. Felicio D.C., Pereira D.S., Assumpção A.M. et al. Inflammatory mediators, muscle and functional performance of community-dwelling elderly women. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59(3):549–53. DOI: 10.1016/j.archger.2014.08.004.
 50. Patel H.P., Al-Shanti N., Davies L.C. et al. Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Calcif Tissue Int* 2014;95(4):308–16. DOI: 10.1007/s00223-014-9894-z.
 51. Volaklis K.A., Halle M., Koenig W. et al. Association between muscular strength and inflammatory markers among elderly persons with cardiac disease: results from the KORA-Age study. *Clin Res*

- Cardiol 2015;104(11):982–9.
DOI: 10.1007/s00392-015-0867-7.
52. Nieman D.C., Davis J.M., Henson D.A. et al. Muscle cytokine mRNA changes after 2.5 h of cycling: Influence of carbohydrate. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(8):1283–90.
DOI: 10.1249/01.mss.0000175054.99588.b1.
53. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002;16(11):1335–47.
DOI: 10.1096/fj.01-0876rev.
54. Cappola A.R., Xue Q.-L., Ferrucci L. et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2019–25.
DOI: 10.1210/jc.2002-021694.
55. Harmer D., Falank C., Reagan M.R. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;9:788.
DOI: 10.3389/fendo.2018.00788.
56. Donzis E.J., Tronson N.C. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiol Learn Mem* 2014;115:68–77.
DOI: 10.1016/j.nlm.2014.08.008.
57. Lai K.S.P., Liu C.S., Rau A. et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of 175 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(10):876–82.
DOI: 10.1136/jnnp-2017-316201.
58. Bradburn S., Sarginson J., Murgatroyd C.A. Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: a meta-analysis of prospective studies. *Front Aging Neurosci* 2018;9:438.
DOI: 10.3389/fnagi.2017.00438.

ORCID авторов/ORCID of authors

C.V. Тополянская/S.V. Topolyanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

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.