

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 613.98:577.24:616.1

### НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Прощаев К.И.<sup>1,2</sup>, Ильницкий А.Н.,<sup>1,2</sup> Зезюлин П.Н.<sup>3</sup>, Филиппов С.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», Москва, Россия, e-mail: [prashchayeu@yandex.ru](mailto:prashchayeu@yandex.ru)

<sup>2</sup>Институт ФМБА, кафедра терапии и гериатрической медицины, Москва, Россия;

e-mail: [prashchayeu@mail.ru](mailto:prashchayeu@mail.ru), [ilnitski@yandex.ru](mailto:ilnitski@yandex.ru)

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: [zezulin@inbox.ru](mailto:zezulin@inbox.ru)

---

Представлен обзор литературы по проблеме роли хронического вялотекущего воспаления как в процессе старения, так и при формировании сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Провоспалительные сигнальные молекулы вносят значительный вклад не только в патогенез гериатрической патологии, но и являются материальным субстратом клинической симптоматики, факторами прогноза. Перспективным направлением является поиск препаратов, которые оказывали бы влияние на провоспалительные агенты. Нами было выяснено, что к настоящему времени в многочисленных исследованиях убедительно показана важная роль хронического вялотекущего воспаления как в процессе старения, так и при формировании сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Провоспалительные сигнальные молекулы вносят значительный вклад не только в патогенез гериатрической патологии, но и являются материальным субстратом клинической симптоматики, физикальной картины, факторами прогноза. Перспективным направлением современных нейроиммуноэндокринологии и фармакологии является поиск препаратов, которые оказывали бы влияние на провоспалительные агенты, которые могут использоваться как в профилактике преждевременного старения, так и в лечении уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого и старческого возраста.

---

**Ключевые слова:** воспаление, сердечно-сосудистая патология, пожилой возраст.

## NEYROIMMUNOENDOKRINNYE ASPECTS OF CHRONIC INFLAMMATION IN THE GENESIS CARDIOVASCULAR DISEASE IN OLDER PEOPLE

Prashchayeu K.I.<sup>1,2</sup>, Ilnitsky A.N.<sup>1,2</sup>, Zezyulin P.N.<sup>3</sup>, Filippov S.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ANO "Research Medical Center" GERONTOLOGY ", Moscow, Russia,

e-mail: prashchayeu@yandex.ru

<sup>2</sup> Institute of FMBA, Department of therapy and geriatric medicine, Moscow, Russia;

e-mail: prashchayeu@mail.ru, ilnitski@yandex.ru

<sup>3</sup>Sankt-Petersburgskiy Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia, e-

mail: zezulin@inbox.ru

---

**Presents a literature review on the issue of the role of indolent chronic inflammation in the aging process, and in the formation of cardiovascular disease in elderly and senile ful -. Proinflammatory signaling molecules contribute significantly not only in the pathogenesis of GE-retroceso pathology, but are the material substratum of clinical symptoms, facto-Rami predict. A promising direction is the search for drugs that would have an impact on Pro-inflammatory agents. We have found that to date, numerous studies have convincingly shown the important role of indolent chronic inflammation in the aging process, and in the formation of cardiovascular disease in elderly and old man-ski age. Proinflammatory signaling molecules contribute significantly not only in PA-tagines geriatric pathologies, but are the material substratum of clinical symptomatic-Ki, physical pattern, prognostic factors. A promising direction of modern neuroim-anandasangaree and pharmacology is the search for drugs that would have an impact on Pro-inflammatory agents that can be used in the prevention of premature hundred-rhenium, and in the treatment of existing cardiovascular disease in elderly and senile age.**

---

**Key words:** inflammation, cardiovascular disease, old age.

**Введение.** В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают многочисленные пептидные регуляторные факторы гомеостаза в норме и при патологии. Выявлено, что одни и те же молекулы участвует в обеспечении функционирования нервной, иммунной и эндокринной системы, обеспечивая их взаимосвязь на уровне регуляторных молекул и клеток в единую систему обеспечения жизнедеятельности организма. Нервные и иммунные клетки, наряду с эндокринными APUD-клетками, представлены в большинстве висцеральных органов, причем они продуцируют пептиды и биогенные амины, которые присущи центральным органам регуляции нервной (головной мозг) и иммунной (тимус) систем. Учитывая такую общность регуляторных клеток, появилось понятие «диффузная нейроиммуноэндокринная система». Последняя представляется исходной морфологической точкой в развитии нейроиммуноэндокринологии как интегральной

науки о сигнальных молекулах и клетках, их синтезирующих, а также закономерностях механизмов сигнальной регуляции гомеостаза [7].

Прикладным аспектом нейроиммуноэндокринологии является изучение изменений межклеточной сигнализации в условиях старения. В целом старение характеризуется [16, 16]: 1) нарастанием дезорганизации синтеза регуляторных сигнальных молекул на фоне общего снижения продукции регуляторных пептидов. Например, в пожилом возрасте при снижении синтеза основного фактора роста фибробластов увеличивается продукция тромбоцитарного фактора роста; 2) формированием дисфункции сигнальных путей, которая обусловлена негативным влиянием свободных радикалов на молекулы сигнализации – белки, нуклеиновые кислоты, липиды; 3) частичной потерей способности лимфоцитов образовывать радикалы, снижением количества «наивных» клеток, возрастанием количества клеток иммунной памяти; 4) увеличением реактивности организма при ответе на стресс за счет усиления продукции вазопрессина и кортикотропин-рилизинг-фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса; 5) формированием вялотекущего иммунного воспаления, что влечет за собой повышение продукции провоспалительных цитокинов.

Последнему фактору – иммунному воспалению - в пожилом и старческом возрасте, посвящено значительное количество исследований, в результате которых появляется все больше фактов, свидетельствующих о важности вклада воспалительного процесса в процесс старения и появления заболеваний, ассоциированных с возрастом, прежде всего, сердечно-сосудистых – атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность и пр. Необходимо отметить, что иммунная система активируется не только при воздействии инфекционного агента, но также и при ишемии, гемодинамических перегрузках, интоксикациях и прочее. У лиц пожилого и старческого возраста имеются все макроскопические и функциональные предпосылки для активации иммунного ответа и синтеза, соответственно, провоспалительных цитокинов [9]: гипоксические повреждения и возрастная функциональная перестройка диэнцефально-гипоталамических структур головного мозга; возрастные изменения симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем; возрастное снижение эластичности, ригидность и атеросклероз аорты и крупных артерий; склонность к вазоспастическим реакциям вследствие увеличения содержания в сосудистой стенке натрия, кальция и воды, а также под влиянием эмоций, болевых ощущений и физических нагрузок; ишемические изменения почек и сердца; ухудшение

гемореологии, микроциркуляции и кислородного обмена в тканях; увеличение с возрастом, избыточной массы тела, снижение физической активности, длительность вредных привычек (курение, алкоголь).

Провоспалительные цитокины играют немаловажную роль в регуляции продолжительности жизни, старении и долголетию. По принципу активации воспалительных реакций процесс старения может быть разделен на два типа: 1) физиологическое старение, при этом нет выраженных иммунных изменений, приводящих к клинически-значимому патологическому процессу; 2) патологическое старение, которое сопровождается различными заболеваниями, при которых имеет место активация иммунных процессов. Совместно с оксидативным стрессом при прогериях или заболеваниях, ассоциированных с возрастом, имеет место активация оксидативного стресса, что явилось предпосылкой для появления теории "молекулярного воспаления".

В пожилом возрасте к возникновению хронического вялотекущего иммунного воспаления с повышением циркуляции провоспалительных цитокинов приводит влияние средовых факторов, курение, инфекционные заболевания, ожирение, снижение содержания половых гормонов, генетические факторы. Возраст-ассоциированные заболевания приводят к усугублению этого феномена. Доказаны такие взаимосвязи как повышенный уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и возникновение атеросклероза, сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа. Интерлейкин-6 (IL) достоверно влияет на риск возникновения тромбоэмболических осложнений при сердечно-сосудистой патологии у пожилых.

В качестве важного провоспалительного фактора в пожилом возрасте рассматривают снижение синтеза половых гормонов. Например, у мужчин под влиянием тестостерона тормозится синтез IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ . Наблюдается и обратная зависимость – провоспалительные цитокины угнетают секрецию тестостерона как на центральном уровне (система гипоталамус – гипофиз), так и на периферии (половые железы). В отдельных исследованиях получены данные о том, что заместительная терапия тестостероном способна снизить уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, как у молодых, так и у пожилых пациентов. Однако эти данные нуждаются в дополнительном подтверждении, например, на модели антиандрогеновой терапии при метастатическом раке предстательной железы. Вероятно, что в

последующем применение тестостерона войдет в клиническую практику как вариант противовоспалительной терапии у пожилых.

К настоящему времени известно, что все виды нарушений углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе, постпрандиальная гипергликемия, сахарный диабет у пожилых достоверно сопряжены с воспалением, так как во всех этих случаях отмечены повышенные уровни TNF- $\alpha$ , С-реактивного белка, IL-6. При этом более высокие уровни гликозилированного гемоглобина ассоциированы с большей интенсивностью воспалительной реакции.

Частой патологией пожилого возраста является подагра. На примере выборки пациентов в возрасте от 65 до 95 лет (объем совокупности 957 пациентов) доказана взаимосвязь между повышенным уровнем мочевой кислоты и провоспалительных сигнальных молекул IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8.

Системное иммунное воспаление может быть индуцировано оперативным вмешательством, например, аортокоронарным шунтированием. Выявлено, что степень активации воспалительной реакции различная на этапах операции – индукции анестезии, после выполнения стернотомии и до начала манипуляций на коронарном русле, после окончания манипуляций, в раннем послеоперационном периоде, отдаленном послеоперационном периоде (3 и 6 месяцев). При этом интра- и послеоперационная воспалительная реакция может приводить в развитию фибрилляции предсердий, и это характерно для пациентов именно пожилого возраста. Доказано, что при аортокоронарном шунтировании не происходит колебаний уровня TNF- $\alpha$ , уровни IL-8 и С-реактивного белка повышались после операции, уровень IL-6 имел статистически достоверное повышение, при это пика он достигал по прошествии 6 часов после формирования анастомоза. Уровень IL-6 был достоверно выше в группе пациентов, у которых после операции возник пароксизм фибрилляции предсердий. Степень выраженности воспалительной реакции зависела от уровня кровопотери.

Иммунная система в пожилом возрасте испытывает на себе влияние ряда других факторов, например, в последние годы активно обсуждается роль цинка. Недостаточность цинка генетически предрасполагает к дисрегуляции иммунного ответа, повышению уровня провоспалительных агентов, снижает вероятность физиологического старения. Нарушения метаболизма цинка приводит к ускоренному развитию и прогрессированию атеросклероза. Обсуждается также роль дефицита цинка

в снижении функциональной активности нейтрофилов, ухудшении качества фагоцитоза и антиоксидантной активности при старении.

К настоящему времени проведено ряд исследований, имеющих цель выяснить в какой степени гиперцитокинемия ассоциирована с пожилым возрастом. Выявлено, что повышения сывороточного уровня таких сигнальных молекул как IL-6, IL-8, хемокинов - протеина, стимулирующего миграцию макрофагов (MSP-1), нейрональной молекулы адгезии (NCAM-1), sE-селектина, адипонектина достоверно ассоциировано с пожилым возрастом без учета факторов риска сердечно-сосудистой патологии [19].

В пожилом возрасте отмечается инверсия циркадианного ритма синтеза цитокинов. В эксперименте на мышах показано, что повышенный синтез рецепторов к цитокинам и, соответственно, повышение их концентрации увеличивается поздним вечером и уменьшается в дневное время.

Основные сигнальные молекулы, принимающие участие в реакциях иммунного воспаления при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. Доказано, что такие маркеры хронического воспаления как С-реактивный белок, фибриноген, внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM-1) являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста, а также кардиальных осложнений другой возрастной патологии, например, хронической обструктивной болезни легких.

К предикторам смертности в пожилом возрасте однозначно стали относить повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно IL-6 и TNF- $\alpha$ , прогностическое значение имеет также снижение уровня инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). TNF- $\alpha$  вызывает инсулинорезистентность, дисфункцию эндотелия; IL-6 является мощным прокоагулянт, их высокий уровень - мощный предиктор смертности и заболеваемости в пожилом возрасте [14].

TNF- $\alpha$  имеет патогенетическое значение как иммуномодулятор, обладает провоспалительным действием, проатерогенным эффектом, вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует экспрессию других провоспалительных цитокинов. По своему строению TNF- $\alpha$  представляет собой гомотример, который приобретает биологически-активные свойства при связывании с соответствующими мембранными рецепторами. Принято объединять в единую систему TNF- $\alpha$ , мембранную форму рецепторов к нему и растворимую форму рецепторов. Последняя субстанция рассматривается как маркер атеросклеротического поражения сосудов [3, 4].

К достаточно редко упоминаемой сигнальной молекуле относится цистамин С – биомаркер нарушения почечной функции, который имеет прогностическое значение в плане продолжительности жизни у лиц пожилого возраста. В исследовании «Health, Aging and Body Composition Study», в котором принимало участие 3 075 пожилых пациентов с хронической почечной патологией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями показано, что цистамин С наряду с С-реактивным белком, IL-6, TNF- $\alpha$  играет важную роль в поддержании воспалительных реакций.

В настоящее время все большее внимание уделяется воспалительной теории атеросклероза. Ассоциированная с возрастом цитокиновая экспрессия, оксидативный стресс, снижение эффективности эндотелиальной регуляции приводит к воспалительному изменению сосудов и атеросклерозу. Ключевыми сигнальными молекулами являются проатерогенные интерлейкины. IL-1 синтезируется эндотелиальными клетками, макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, глиальными клетками, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами. Как сигнальная молекула IL-1 обеспечивает межклеточные взаимодействия, которые в совокупности приводят к формированию воспалительной реакции посредством экспрессии белков острой фазы воспаления в гепатоцитах; активации нейтрофилов; воздействию на Т-хелперы и стимуляции, таким образом, каскада провоспалительных субстанций; прямому провоспалительному влиянию на эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и макрофаги; усилению адгезии лейкоцитов к эндотелию, обеспечению их миграции через сосудистую стенку; стимуляции экспрессии адгезивных молекул. IL-2 принимают участие в дифференциации Т-лимфоцитов с последующим их участием в формировании атеросклеротической бляшке. IL-3 синтезируется активированными Т-лимфоцитами, активирует миграцию воспалительных клеток через эндотелиальный слой, стимулирует неоангиогенез, пролиферацию гладкомышечных элементов сосудов [13]. IL-6 синтезируется фибробластами, адипоцитами, лимфоцитами, эндотелиоцитами. Этот интерлейкин является одним из мощнейших факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия, а также стимулирует синтез белков острой фазы [12]. IL-8 синтезируется большим количеством клеток, в том числе эндотелиальными, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, фибробластами, гепатоцитами и пр. Биологический смысл IL-8 как сигнальной молекулы заключается в следующих позициях: обладает хемоаттрактантной активностью в отношении нейтрофилов и лимфоцитов; стимулирует неоангиогенез; способен вызывать дестабилизацию

второсклеротической бляшки за счет металлопротеазной активности. IL-12 участвует в дифференцировке Т-лимфоцитов. IL-15 синтезируется в основном клетками эндотелия, способствует миграции лейкоцитов через сосудистую стенку, также принимает участие в продукции и дифференцировке Т-лимфоцитов. IL-17 является сигнальной молекулой, которая стимулирует синтез в эндотелиальных клетках других провоспалительных цитокинов. IL-18 экспрессирует синтез других провоспалительных цитокинов, в качестве сигнальной молекулы стимулирует синтез эндотелиальными клетками адгезивных молекул, осуществляющих межклеточные взаимодействия.

С-реактивный белок. Его продукция отражает процессы вялотекущего воспаления в стенке сосуда, сам белок рассматривается как универсальный воспалительный агент, синтез которого не зависит от этиологии воспаления. Представляет собой, наряду с гаптоглобином,  $\alpha$ 2-макроглобулином,  $\alpha$ 1-кислым гликопротеином, фибриногеном, амилоидами сыворотки крови А, Р и остеокальцином белок острой фазы воспаления. Выполняет нижеперечисленные биологические функции: активирует продукцию цитокинов, систему комплемента; ингибирует синтез оксида азота за счет снижения транскрипции NO-синтетазы; ускоряет апоптоз эндотелиальных клеток, блокирует ангиогенез; подавляет компенсаторный неоангиогенез при хронической ишемии за счет ингибирования эндотелиальных клеток-предшественников; активирует нуклеарный фактор транскрипции, стимулирует секрецию эндотелина-1, IL-6, увеличивает экспрессию молекул адгезии; стимулирует высвобождение моноцитами хемокинов, хемоаттрактантного белка-1, активируя, таким образом, миграцию лейкоцитов.

Клиническое значение С-реактивного белка следующее: маркер выраженности воспаления у пациентов с угрозой развития инфаркта миокарда, разрыва атеросклеротической бляшки; маркер активности резорбции некротизированной ткани в динамике инфаркта миокарда; маркер прогноза инфаркта миокарда; для оценки риска атеротромбоза сонных артерий [1, 10, 11].

Клиническая симптоматика и иммунное воспаление. Интересной областью современных исследований является изучение взаимосвязи между экспрессией отдельных сигнальных молекул и клинической симптоматикой сердечно-сосудистой патологии, некоторых общих физикальных признаков старения.

Общее самочувствие. Получены любопытные данные, согласно которым имеет место взаимосвязь между субъективным состоянием и уровнем провоспалительных



цитокинов у лиц пожилого возраста. Например, в любом возрасте у лиц старше 60 лет общее ощущение плохого самочувствия, недомогания ассоциировано с повышенным уровнем TNF- $\alpha$ , при этом, чем хуже самочувствие, тем выше содержание TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . С повышением возрастного ценза эта зависимость становилась все более разительной. Вероятно, описанные данные представляют собой биологическую основу «диффузного» характера жалоб пожилых пациентов.

Саркопения (сенильная гипотрофия мышц, развивается также при хронической сердечной недостаточности). Адаптация поперечно-полосатой мускулатуры к изменившимся условиям жизни стареющего организма является важной проблемой современной геронтологии. Морфологическим субстратом изменения мышц у пожилых является изменение размеров, типа фибрилл и уровня метаболизма в них. Регуляторами размера мышечной ткани являются следующие сигнальные молекулы: IGF-1, десмин, кальцинейрин, миогенин. На степень атрофии прямое влияние оказывают провоспалительные цитокины: TNF- $\alpha$ , а также миостатин, компоненты убиквитина, ангиотензинпревращающий фермент,  $\alpha$ -актин 3, брадикинин, цилиарный нейротрофический фактор, IL-15, IGF-2, миостатин, витамин D. Конкретный вклад каждой сигнальной молекулы еще предстоит выяснить, но роль иммунных процессов в генезе возрастных изменений поперечно-полосатой мускулатуры бесспорна.

Дефицит массы тела. Доказано, что у пожилых пациентов с низкой массой тела уровни TNF- $\alpha$  достоверно выше по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Патологические механизмы этого явления до настоящего времени не раскрыты, обсуждается вопрос создания лекарственных противовоспалительных препаратов для применения при кахексии различной этиологии у лиц пожилого и старческого возраста.

Снижение уровня физической активности. Высокое содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови ассоциировано со снижением уровня физической активности, выраженностью суставного болевого синдрома при ходьбе, чувством усталости при физической нагрузке. Однако эта симптоматика, характерная для лиц пожилого возраста не ассоциирована с содержанием С-реактивного белка, растворимых рецепторов к IL-6 (IL-6sR) и IL-2 (IL-2sR). В исследовании "Invecchiare in Chianti" доказано, что хроническое воспаление является биологическим механизмом, опосредующим снижение уровня физической активности у пациентов пожилого возраста. В исследовании принимало участие 1020 лиц в возрасте 65 лет и старше. Состояние физической работоспособности оценивалось по скорости ходьбы и

динамометрически с одновременным определением уровня маркеров воспаления. В плане снижения активности ходьбы наибольшее значение имело повышение уровня С-реактивного белка, IL-6, IL-1, снижение показателей кистевой динамометрии было ассоциировано с повышением уровней С-реактивного белка и IL-6.

Нарушения микроциркуляции. В пожилом возрасте описана дисфункция микроваскулярных эндотелиальных клеток, которая обусловлена рецепторными нарушениями к TNF- $\alpha$  [22], повышением уровня самого TNF- $\alpha$ , а также нарушений метаболизма матричных металлопротеиназ. Нарушения микроциркуляции ассоциированы с такой гериатрической патологией как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, а также саркопенией.

Анемия и другие гематологические синдромы. Анемический синдром достаточно часто встречается в пожилом и старческом возрасте, в том числе при кардиальной патологии. Полагают, что IL-6, содержание которого увеличивается при старении, негативно влияет на гемопоэз путем ингибирования эритропоэза и снижения экспрессии рецепторов к нему. Возможно, общая патогенетическая база – хроническое иммунное воспаление, приводит к той закономерности, что анемия пожилого возраста ассоциирована с повышенным риском смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости, когнитивных расстройств, остеопорозом, патологическими переломами. Повышенное содержание лейкоцитов, а также отдельных компонентов белой крови - нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов ассоциировано с повышением продукции IL-1 в пожилом возрасте. Моноциты в целом расцениваются как важное звено провоспалительной активности [17]. Факторы коагуляции также взаимосвязаны с повышением продукции цитокинов.

Катаракта. Показано, что гиперцитокинемия, прежде всего увеличение продукции IL-6 и ICAM-1 ассоциирована с нуклеарной старческой катарактой, достоверных взаимосвязей между провоспалительными сигнальными молекулами и кортикальной/задней субкапсулярной катарактой не выявлено.

Нейродегенеративная патология. В основе нейродегенеративной патологии также находится хроническое иммунное воспаление. При болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, возрастной макулярной дегенерацией происходит активация микроглии, астроцитов. Основным деструктивным элементом является мембран-атакующий комплекс комплемента и свободные радикалы, синтез которых опосредуются цитокины. Когнитивные нарушения при этом обусловлены

патологическими изменениями глии, что подтверждено экспериментальными данными - наибольшее содержание IL-1 в гиппокампе, но не коре больших полушарий или ликворе. Наибольшая активность провоспалительных цитокинов отмечена в гиппокампе и черной субстанции. В гиппокампе на фоне повышения маркеров воспаления в пожилом возрасте падает концентрация противовоспалительных цитокинов, в частности, IL-4. В экспериментах на животных показано, что повышение уровня IL-6 в мозге является манифестацией нормального, физиологического старения.

Дегенеративная патология печени. В пожилом возрасте отмечается ряд изменений печени: снижение интенсивности печеночного кровотока; уменьшение метаболического клиренса; уменьшение потенциала восстановления ткани; усиление провоспалительной молекулярной активности. Доказано, что в пожилом возрасте увеличивается синтез аполипопротеина E (ApoE) в печени, а также провоспалительного цитокина IL-6.

Возрастные изменения кожи. В инициации и пролонгировании иммунного воспаления в коже являются клетки Лангерганса, при этом они мигрируют из эпидермиса в регионарные лимфатические лимфоузлы с антигеном. Этот процесс регулируется TNF- $\alpha$ . При подкожной инъекции TNF- $\alpha$  пожилому пациенту происходит подавление миграции этих клеток из эпидермиса, что снижает эффективность элиминации антигена и запускает воспалительный процесс.

Депрессия. К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о том, что депрессия является не просто функциональной патологией, но имеет очерченную морфологическую основу. Вследствие нейротоксического влияния кортикотропин-релизинг фактора происходит атрофия гиппокампа и миндалевидного тела. В свою очередь это происходит ввиду повышения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, повышается количество нейтрофилов и моноцитов, увеличивается продукция С-реактивного белка, повышается титр антител к различным микроорганизмам, вирусам герпеса и цитомегаловируса. Завершенные исследования по поводу воспалительного генеза депрессии, в том числе пожилого возраста, имеют зачастую противоречивые результаты по конкретным молекулам: в одних описывается повышение синтеза IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ; в других показано повышение содержания IL-1 $\beta$  при снижении IL-6 на фоне неизменного уровня TNF- $\alpha$ . В любом случае однозначно выявлена тенденция к активации иммунных

воспалительных изменений, а разность результатов следует отнести скорее к различным методикам проведения исследований.

Остеопороз. В основе остеопороза находится нарушение ремоделирования костной ткани, обусловленное нарушением взаимодействия остеокластов, макрофагов и фибробластов. Причиной этих нарушений является повышенная продукция провоспалительных цитокинов, которые в результате стимулируют остеокластогенез, повышенную резорбцию костной ткани и потерю массы костной ткани. Показана, например, способность TNF- $\alpha$ , IL-1 усиливать экспрессию сигнальных молекул адгезии на остеобластах посредством интегриновых рецепторов VLA-4, что приводит к накоплению предшественников остеокластов в зонах формирования костной ткани. Обсуждается роль представителя суперсемейства рецепторов TNF- $\alpha$  остеопротегерина, который способен ингибировать активность лиганда остеопротегерина, индуцирующего резорбцию костной ткани, вызывать эктопическую кальцификацию, например, сосудистой стенки при декальцификации костей. В настоящее время считается, что остеопороз в пожилом возрасте патогенетически ассоциирован с атеросклеротическим процессом и, соответственно, сердечно-сосудистой патологией.

Иммунное воспаление и отдельные нозологические формы. В исследовании Health ABC Study принимало участие 3045 пациентов пожилого возраста (70 – 79 лет), которые были разделены на три группы: 1) лица, страдающие сердечно-сосудистой патологией в клинически манифестной форме – хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания периферических артерий, инфаркт мозга; 2) лица с сердечно-сосудистой патологией «субклинического течения» - неспецифические изменения на ЭКГ, симптоматика перемежающейся хромоты, признаки стенокардии, выявленные по опроснику Роуза; 3) лица с отсутствием сердечно-сосудистой патологии.

Выявлено, что при наличии сердечно-сосудистых заболеваний имеется повышение уровня маркеров хронического иммунного воспаления. Так, в первой и второй группах отмечено повышение уровня содержания IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови без достоверного повышения С-реактивного белка, повышение которого, однако, было ассоциировано с хронической сердечной недостаточностью. Авторы исследования делают вывод о том, что цитокины имеют более тесную корреляцию с сердечно-сосудистой патологией по сравнению с С-реактивным белком.

Вялотекущий воспалительный процесс ассоциирован с развитием сосудистой деменции при артериальной гипертензии в пожилом возрасте, при этом у страдающих ею пациентов выявлены повышенные уровни TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . Повышение уровня IL-6 не является специфическим для сосудистой деменции, а скорее ассоциирован с атеросклеротическим процессом, повышенный уровень IL-10 характерен для лиц пожилого возраста в целом и также неспецифичен. Вялотекущий воспалительный процесс отмечен при артериальной гипертензии вне зависимости от повышения систолического или диастолического давления [9].

Уровни TNF- $\alpha$ , IL-6, С-реактивного белка повышены также и при хронической сердечной недостаточности по сравнению со здоровыми волонтерами (охвачен контингент лиц в возрасте от 70 до 90 лет). Изучена взаимосвязь между наличием хронической сердечной недостаточности и продукцией TNF- $\alpha$  липополисахарид-индуцированными макрофагами. По результатам исследования все пациенты были разделены на две группы – первая группа расценена как низкорезактивная (даже высокий уровень липополисахаридов не вызывал значительного увеличения продукции TNF- $\alpha$ ) и высокорезактивная (незначительное повышение концентрации липополисахаридов приводило к значительному увеличению уровня TNF- $\alpha$ ). Доказано, что пациенты второй группы имели более высокий возрастной ценз и большую градацию функционального класса сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Имеются предположения о влиянии TNF- $\alpha$  на состояние диастолической функции левого желудочка. Активное расслабление сердечной мышцы является результатом скопления ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, этот процесс опосредуется кальциевой АТФ-азой и фосфолалебеном. Известно, что TNF- $\alpha$  способен влиять на деятельность этих белков, соответственно, изменять состояние диастолического расслабления. Вместе с тем, *in vivo* этот процесс не получил подтверждения: при сравнении сопоставимых групп пожилых пациентов с артериальной гипертензией (учитывались толщина межжелудочковой перегородки, размеры задней стенки левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, фракция выброса, величина креатинина плазмы и тактика лечения) с диастолической дисфункцией миокарда и без нее достоверной разности в содержании TNF- $\alpha$  не выявлено. Вместе с тем, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. В любом возрасте повышение степени инсулинорезистентности и развитие метаболического

синдрома ассоциировано с повышением уровней маркеров воспаления (на примере 1147 больных в возрасте от 22 до 104 лет). Степень инсулинорезистентности коррелировала с С-реактивным белком, IL-6, IL-1.

Прикладная нейроиммуноэндокринология: вопросы лечения и реабилитации.

Физическая реабилитация и модификация образа жизни. С сожалением следует констатировать факт, что исследований, посвященных эффективности немедикаментозного вмешательства в плане противовоспалительной терапии немного и полученные данные разноречивы. Обсуждается эффективность аэробных физических тренировок у пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа и артериальной гипертензией (метаболический синдром). Например, изучено влияние умеренно-интенсивных программ физической реабилитации пожилых пациентов с диабетом второго типа, при этом группа исследования была немногочисленна и включала 16 больных диабетом с ожирением, которые добровольно согласились принимать участие в 6-месячной программе реабилитации с частотой тренировок 2 раза в неделю. Выявлено, что по окончании тренировок достоверно снизились уровни Р-селектина и ICAM-1, в то время как концентрация С-реактивного белка и TNF- $\alpha$  не претерпела изменений. Это свидетельствует об определенном противовоспалительном эффекте таких программ. Одновременно отмечена положительная динамика уровня мочевой кислоты (снижение на 33%) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (повышение на 12%). В снижении уровня цитокинемии важное значение имеет именно аэробные физические нагрузки. При сравнении двух групп больных – первая получала аэробные физические упражнения, а вторая упражнения силового плана (средний возраст испытуемых составил 64 года). В обеих группах занятия проводились 3 раза в неделю, продолжительность составила 45 минут, суммарная продолжительность – 10 месяцев. У пациентов первой группы достоверно снизилось содержание С-реактивного белка, IL-6, IL-18 по сравнению со второй группой; уровень TNF- $\alpha$  снизился в обеих группах. Таким образом, более эффективными в плане противовоспалительного влияния оказались аэробные тренировки.

Степень выраженности иммунного воспаления уменьшается также и при использовании сочетанных программ реабилитации, которые включают в себя аэробные тренировки и диетические рекомендации. Проведено рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности диеты (1 группа), физических упражнений (2 группа) и сочетания диеты и физических упражнений (3

группа) среди женщин от 50 до 70 лет с метаболическим синдромом, которые были рекомендованы на протяжении 14 недель. Выявлено, что максимальный эффект в плане снижения массы тела отмечен в 1 и 3 группах, эффективность только физических упражнений была незначительной. Вместе с тем, во всех группах отмечено достоверное снижение уровня С-реактивного белка (приблизительно на 15%), уровни лептина снизились только в 1 и 3 группах. Изменения содержания TNF- $\alpha$ , адипонектина и резистина не произошло. Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде имеет место определенная динамика содержания ряда провоспалительных сигнальных молекул.

Медикаментозная противовоспалительная терапия. Назначение специфических противоцитокиновых препаратов при сердечно-сосудистой патологии в пожилом возрасте должно производиться с учетом следующих факторов: большая степень выраженности коморбидности по сравнению с молодыми; применение большого количества медикаментов; повышение частоты возникновения инфекционной патологии.

В этой связи открытым остается вопрос соотношения безопасности/эффективности терапии, которое может меняться в зависимости от возраста и быть различным в 65, 75 лет и у лиц старше 80. Для принятия решения о научной обоснованности назначения противоцитокиновых препаратов необходимы серьезные исследования, выполненные с позиций медицины, основанной на доказательствах [21].

Антицитокиновым эффектом обладают многие хорошо известные врачам-кардиологам лекарственные препараты.

Ингибиторы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Выявлено, что на фоне проводимой терапии хронической сердечной недостаточности ингибиторами АПФ существенно снижается уровень TNF- $\alpha$  и IL-6. Изменения плазменного уровня N-терминальной фракции натрийуретического фактора мозга (NT-proBNF) являются разнонаправленными. Значительное влияние на динамику этих показателей оказывает выбор конкретного препарата группы ингибитора АПФ.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов. В исследовании Tsutamoto et al. применение кандесартана у больных сердечной недостаточностью приводило к достоверному снижению уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1. Среди возможных механизмов этого эффекта обсуждается блокада AT<sub>1</sub> рецепторов, а также

компенсаторная стимуляция  $AT_2$  рецепторов кардиомиоцитов, которые могут быть ответственны за экспрессию цитокинов.

Статины. При оценке динамики морфофункциональных параметров сердца и провоспалительных цитокинов на фоне терапии симвастатином у больных хронической сердечной недостаточностью было выявлено, что дополнительный к стандартной терапии прием симвастатина сопровождался снижением концентрации  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ , уменьшением размеров и объемов левого желудочка и возрастанием фракции выброса. Снижение концентрации  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$  на фоне терапии симвастатином ассоциировалось с клиническим улучшением состояния больных, уменьшением функционального класса сердечной недостаточности и стенокардии, увеличением толерантности к физическим нагрузкам.

Антицитокиновый эффект описан у бета-блокаторов, дигоксина. применение метопролола пролонгированного действия у больных с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью ассоциировалось с достоверным снижением концентрации растворимого компонента рецептора  $IL2$  [2].

Изучение вопроса иммунного воспаления в формировании сердечно-сосудистой патологии позволило применять новые классы препаратов - ингибиторы синтеза  $TNF-\alpha$  - пентоксифиллин, веснаринон; ингибиторы активности  $TNF-\alpha$  - энтерасепт [7].

Принципиально иным способом воздействовать на содержание  $TNF-\alpha$  является этанерсепт (ENBREL, Immunex) – препарат, созданный в основном для ревматологической практики. Его молекула представляет собой димер внеклеточной части  $TNF-75P$ , конъюгированный с фрагментом Fc человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1). Эта молекула «захватывает» циркулирующий в крови  $TNF-\alpha$ , препятствуя его взаимодействию с мембранным рецептором.

Пептидные тимомиметики. Тимус является центральным органом иммунной системы, который подвергается в пожилом возрасте инволютивным изменениям с проявлениями иммунной недостаточности [8]. Впервые тканеспецифические комплексы пептидов, регулирующие межклеточные взаимодействия и клеточный гомеостаз, были выделены из тканей животных в 1971 г. В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном. Впоследствии было показано, что они играют важную роль в регуляции клеточного иммунитета, процессов воспаления и регенерации [5, 6]. Представителем пептидных тимомиметиков является дипептид вилон (Lys-Glu), который был получен путем направленного химического синтеза на основании анализа аминокислотной



последовательности комплексного препарата тимуса-тималина, иммунобиологических и физико-химических свойств аминокислот. Вилон является фрагментом таких пептидов, как IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, интерферон  $\alpha$ , спленин, спленопентин (SP-5), тимозин  $\alpha_1$ , тимозины  $\beta_4, \beta_7 - \beta_{14}$ , тимопоэтин I, тимопоэтин II, мотилин, паратиреоидный гормон, соматолиберин [8]. При изучении иммуномодулирующих свойств вилона было установлено, что этот пептид стимулирует клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма, а так же оказывает выраженное стимулирующее действие на макрофаги и нейтрофилы. Механизм действия вилона связан с его активирующим влиянием на Т-клетки, что, вероятно, способствует более быстрому их взаимодействию с гаптенем и детерминантой главного комплекса гистосовместимости, расположенной, расположенной на поверхности клеток макрофагов. В свою очередь активированные макрофаги, продуцируя IL-1, а также IL-6, TNF- $\alpha$  оказывают влияние на различные стадии активации Т-лимфоцитов.

Витамин D. Установлено, что активные метаболиты витамина D ингибируют синтез IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , снижают уровень С-реактивного белка, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов, которые оказывают протективное действие на костную ткань (IL-4 и IL-10) Т-хелперами.

Заместительная гормональная терапия. Экспериментальные данные показали, что повышение с возрастом продукции IL-6 происходит в результате снижения секреции дегидроэпиандростерона (DHEA). Заместительная терапия DHEA снижает интенсивность иммунного воспаления, снижает вероятность развития IL-6 опосредованных состояний - опухолевый рост, ревматоидный артрит, аллергические реакции, системный склероз за счет либо воздействия на синтез андрогенов и эстрогенов, либо активации  $\alpha$ -рецептора - активатора пероксисом с одновременным ингибированием субъединицы нуклеарного фактора kB (NF-kB) [7].

Комплексные ферментные препараты. Изучено влияния комплексного ферментного препарата «Флогэнзим» на динамику уровня липидов, острофазных белков, гемодинамику у больных с острым инфарктом миокарда. 30 пациентам с 3-х суток инфаркта миокарда в состав комплексной терапии ( $\beta$ -блокаторы, аспирин, нитраты, ингибиторы АПФ) был включен «Флогэнзим» в курсовой дозе по 2 таблетки 3 раза в день в течение 28 суток. Результаты показали, что это привело к потенцированию противовоспалительного эффекта, улучшению показателей центральной гемодинамики. Благодаря воздействию системной энзимотерапии на важные звенья патогенеза

улучшается течение острого инфаркта миокарда, уменьшаются проявления сердечной недостаточности.

**Заключение.** Таким образом, к настоящему времени в многочисленных исследованиях убедительно показана важная роль хронического вялотекущего воспаления как в процессе старения, так и при формировании сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Провоспалительные сигнальные молекулы вносят значительный вклад не только в патогенез гериатрической патологии, но и являются материальным субстратом клинической симптоматики, физикальной картины, факторами прогноза. Перспективным направлением современных нейроиммуноэндокринологии и фармакологии является поиск препаратов, которые оказывали бы влияние на провоспалительные агенты, которые могут использоваться как в профилактике преждевременного старения, так и в лечении уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого и старческого возраста.

#### Список литературы.

1. Алекперов Р.Т. Ассоциация уровня С-реактивного белка с клиническими проявлениями при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, А.А. Баранов, Н.Е. Абайтова // Тер. архив. - 2006. - № 6.- С. 30 – 35.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев С.Т. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии. - М.: "ГеотарМедиа", 2006. - 432 с.
3. Иванова С.М. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли у больных системной красной волчанкой / С.М. Иванова, Н.Н. Вейно, Т.А. Рязанцева, А.И. Сперанский // Клин. лабор. диагностика. - 2004. - № 3. - С. 21 – 30.
4. Ильина А.Е. Растворимые рецепторы фактора некроза опухолей: связь с атеросклеротическим поражением сосудов при системной красной волчанке у мужчин / А.Е. Ильина, И.Г. Клюквина, Е.Н. Александрова. // Тер. архив. - 2006. - № 6. - С. 20 – 24.
5. Мороз Б.Б., Кендыш И.Н. Радиобиологический эффект и эндокринные факторы. - М.: "Атомиздат", 1975. - 230 с.
6. Морозов В.Г. Влияние экстрактов из гипоталамуса на процессы заживления ожоговых ран в эксперименте / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон // Экспериментальная хирургия и анестезиология. - 1974. - № 2.- С. 49 - 51.

7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. - М.: "ОАО "Издательство "Медицина", 2006. - 384 с.
8. Полякова В.О., Кветной И.М. Тимус и старение. Нейроиммуноэндокринные механизмы.- СПб.: "Система", 2004. - 102 с.
9. Прощаев К.И., Баллюзек М.Ф. Артериальная гипертензия и операционный стресс у пожилых. - СПб.: "Система", 2004.- 180 с.
10. Титов В.Н. Диагностическое значение повышение уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В.Н. Титов // Клин. лабор. диагностика. - 2004. - № 6.- С. 3 – 10.
11. Титов В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение / В.Н. Титов, О.П. Близнюков // Клин. лабор. диагностика. - 2004. - № 4. - С. 3 – 9.
12. Bhagat K. Infection, inflammation and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? / K. Bhagat, P. Vallance // Lancet. - 1997. - № 349. - P. 1391 - 1392.
13. Brizzi M.F. Human IL-3 stimulates endothelial cell motility and promotes in vivo new vessel formation / M.F. Brizzi // J. Immunol. - 1999. - № 163. - P. 2151 - 2159.
14. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in elderly populations / Bruunsgaard H. // Eur Cytokine Netw. - 2002. - Vol. 4, № 13. - P. 389 - 391.
15. Cai D. Age-associated impairment in TNF-alpha cardioprotection from myocardial infarction / D. Cai, M. Xaymardan, J.M. Holm [et al.]. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2003. - № 2. - P. 463 - 469.
16. Gangemi S. Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans / S. Gangemi, G. Basile, D. Monti [et al.]. // Mediators Inflamm. - 2005. - № 4. - P. 245 - 247.
17. Kipar A. Age-related dynamics of constitutive cytokine transcription levels of feline monocytes / A. Kipar, K. Baptiste, M.L. Meli [et al.]. // Exp Gerontol. - 2005. - Vol. 3, № 40. - P. 243 - 248.
18. Kohut M.L. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults / M.L. Kohut, D.A. McCann, D.W. Russell [et al.]. // Brain Behav Immun. - 2006. - Vol. 3, № 20. - P. 201 - 209.
19. Miles E.A. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations / E.A. Miles, D. Rees, T. Banerjee [et al.]. // Atherosclerosis. - 2006. - № 20. - P. 27 - 36.

20. Miyoshi N. Age-dependent cell death and the role of ATP in hydrogen peroxide-induced apoptosis and necrosis / N. Miyoshi, H. Oubrahim, P.B. Chock [et al.]. // Proc Natl Acad Sci USA. - 2006. - Vol. 6, № 103. - P. 1727 - 1731.
21. Ornetti P. Anti-Tumour Necrosis Factor-alpha Therapy for Rheumatoid and Other Inflammatory Arthropathies : Update on Safety in Older Patients / P. Ornetti, H. Chevillotte, A. Zerrak [et al.]. // Drugs Aging. - 2006. - Vol. 11, №. 23. - P. 855 - 860.

#### References.

1. Alekperov R.T., Baranov A.A., Abajtova N.E. *Ter. arhiv.* 2006, no. 6, pp. 30 – 35.
2. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev S.T. *Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': iz-brannye lekicii po kardiologii* [Chronic heart failure: Selected lectures in cardiology]. M.: "GeotarMedia", 2006. 432 p.
3. Ivanova S.M., Vejno N.N., Rjazanceva T.A., Speranskij A.I. *Klin. labor. diagnostika.* 2004, no. 3, pp. 21 – 30.
4. Il'ina A.E., Kljukvina I.G., Aleksandrova E.N. *Ter. arhiv.* 2006, no. 6, pp. 20 – 24.
5. Moroz B.B., Kendysh I.N. *Radiobiologicheskij jeffekt i jendokrinnye faktory* [Radiobiological effect and endocrine factors]. M.: "Atomizdat", 1975. 230 p.
6. Morozov V.G., Havinson V.H. *Jeksperimental'naja hirurgija i anesteziologija.* 1974, no. 2, pp. 49 - 51.
7. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M. *Rukovodstvo po nejroimmunojendokrinologii* [Guide neyroimmunoendokrinologii]. M.: "OAO "Izdatel'stvo "Medicina", 2006. 384 p.
8. Poljakova V.O., Kvetnoj I.M. Timus i starenie. *Nejroimmunojendokrinnye mehanizmy* [Thymus and aging. Neyroimmunoendokrinnye mechanisms]. SPb.: "Sistema", 2004. 102 p.
9. Proshhaev K.I., Balljuzek M.F. *Arterial'naja gipertenzija i operacionnyj stress u pozhilyh* [Hypertension and operational stress in the elderly]. SPb.: "Sistema", 2004. 180 p.
10. Titov V.N. *Klin. labor. diagnostika.* 2004, no. 6, pp. 3 – 10.
11. Titov V.N., Bliznjukov O.P. *Klin. labor. diagnostika.* 2004, no. 4, pp. 3 – 9.
12. Bhagat K., Vallance P. *Lancet.* 1997, no. 349, pp. 1391 - 1392.
13. Brizzi M.F. *J. Immunol.* 1999, no. 163, pp. 2151 - 2159.
14. Bruunsgaard H. *Eur Cytokine Netw.* 2002, Vol. 4, no. 13, pp. 389 - 391.
15. Cai D., Xaymardan M., Holm J.M., Zheng J., Kizer J.R., Edelberg J.M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003, no. 2, pp. 463 - 469.

16. Gangemi S., Basile G., Monti D., Merendino R.A., Di Pasquale G., Bisignano U., Nicita-Mauro V., Franceschi C. *Mediators Inflamm.* 2005, no. 4, pp. 245 - 247.
17. Kipar A., Baptiste K., Meli M.L., Barth A., Knietsch M., Reinacher M., Lutz H. *Exp Gerontol.* 2005, Vol. 3, no. 40, pp. 243 - 248.
18. Kohut M.L., McCann D.A., Russell D.W., Konopka D.N., Cunnick J.E., Franke W.D., Castillo M.C., Reighard A.E., Vanderah E. *Brain Behav Immun.* 2006, Vol. 3, no. 20, pp. 201 - 209.
19. Miles E.A., Rees D., Banerjee T., Cazzola R., Lewis S., Wood R., Oates R., Tallant A., Cestaro B., Yaqoob P., Wahle K.W., Calder P.C. *Atherosclerosis.* 2006, no. 20, pp. 27 - 36.
20. Miyoshi N., Oubrahim H., Chock P.B., Stadtman E.R. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006, Vol. 6, no. 103, pp. 1727 - 1731.
21. Ornetti P., Chevillotte H., Zerrak A., Maillefert J.F. *Drugs Aging.* 2006, Vol. 11, no. 23, pp.855 - 860.