

УДК 577.1+612.673.9+57.081.2+615

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-2

МОДИФИКАЦИЯ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА И СПОСОБЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ

¹Крукиер И.И., ¹Саркисян О.Г., ²Кудаев А.Е., ^{2,3}Ходарева Н.К., ¹Летуновский А.В.,
¹Селютина С.Н., ²Барсукова Л.П., ¹Левкович М.А.

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия;

²Медицинский центр инновационных технологий «Артемиды»,

³ГБУ РО «Лечебно-реабилитационный центр №1», Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация.

Цель работы заключалась в изучении уровней интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-23, ИЛ-13) в сыворотке крови подопытных животных и влиянии действия информационных препаратов (ИП) на процессы старения у животных. Исследование проводили на белых экспериментальных крысах-самцах, разделенных на 3 основные и контрольную группы. I-я группа состояла из стареющих особей, в остальные группы вошли зрелые животные. На крыс I и II групп оказывали воздействие информационными препаратами. В опыте животные III группы находилась под воздействием программ «Активационная терапия» аппарата «Артемиды-Дом» (набор слабых электромагнитных сигналов для коррекции физиологических нарушений). Наибольшие изменения обнаружены в продукции ИЛ-1 β и ИЛ-23, уровень которых до лечения был повышен в разной степени, а продукция ИЛ-13 была снижена. После лечения информационными препаратами было зарегистрировано снижение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-23. При этом, наибольшее снижение указанных интерлейкинов обнаружено в III-й группе; в ней же отмечали повышение ИЛ-13 относительно контрольных величин. Авторами сделаны выводы, что цитокиновый баланс в процессе старения экспериментальных животных характеризуется накоплением провоспалительных и падением продукции противовоспалительных цитокинов (до лечения). Показано, что зафиксированные изменения цитокинового профиля могут участвовать в нарушении процессов клеточной регуляции. Это играет важную роль в развитии синдрома эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе формирования самых разных патологических процессов. Восстановление же баланса интерлейкинов (после лечения) позволяет предотвратить последствия старения у крыс. Отмечено положительное влияние информационных препаратов на процессы старения у исследованных лабораторных животных.

Ключевые слова: старение, крысы, интерлейкины, информационные препараты.

MODIFICATION OF THE LEVEL OF INTERLEUKINS IN THE PROCESS OF AGING OF THE ORGANISM AND METHODS OF ITS CORRECTION

¹Krukier I.I., ¹Sarkisyan O.G., ²Kudaev A.E., ^{2,3}Khodareva N.K., Letounovski A.V.,
¹Selyutina S.N., ²Barcukova L.P., ¹Levkovich M.A.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia.

²Medical Center innovation technology «Artemida», Rostov-on-Don

³Rostov region medical rehabilitation centre № 1, Rostov-on-Don.

The aim of the work was to study the levels of interleukins (IL-1 β , IL-23, IL-13) in the blood serum of experimental animals and the effect of information drugs on the aging processes in animals. The object of the study were white experimental male rats, which were divided into 3 main and control groups. Rats of groups I and II were exposed to informational drugs. In the experiment, group III was under the influence of the "Activation Therapy" programs of the Artemis-Dom apparatus (a set of weak electromagnetic signals for the correction of physiological disorders). The greatest changes were found in the production of IL-1 β and IL-23. Their level before treatment was increased to varying degrees. IL-13 production turned out to be reduced. After treatment with informational drugs, a decrease in the level of IL-1 β and IL-23 was registered. The greatest decrease in these interleukins was found in group III; in it, an increase in IL-13 was noted relative to the control values. The authors have shown that the cytokine balance in the aging process of experimental animals is characterized by the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory molecules. The accumulation of levels of some and a sharp decrease in others (before treatment), contributes to the development of cellular hypoxia and so-called "oxidative stress". This will have negative consequences for the aging body. It is concluded that the recorded changes in the cytokine profile may be involved in the violation of cellular regulation processes, which plays an important role in the development of endothelial dysfunction syndrome, which forms a variety of pathological processes. The authors have shown that the noted changes in the cytokine profile can participate in the violation of cellular regulation processes, which plays an important role in the development of endothelial dysfunction syndrome, which forms various forms of pathologies. Restoring the balance of interleukins (after treatment) helps to prevent the effects of aging in rats. The positive effect of information preparations on the aging processes in the studied laboratory animals was noted.

Keywords: aging, rats, interleukins, informational drugs,

Введение Возрастные, половые и индивидуальные особенности организма определяют границы его функциональных возможностей, степень приспособления его к условиям окружающей среды. Старение человеческого организма является не только физиологическим процессом, а в силу разных причин в большинстве случаев происходит по преждевременному типу и характеризуется более ранним развитием возрастных изменений, наличием выраженной неоднородности в старении различных систем и органов, что может привести к неполному использованию видового биологического предела жизни. Возрастные, половые и индивидуальные особенности организма определяют границы его функциональных возможностей, степень приспособления его к условиям окружающей среды [1].

Исследования старения включают в себя кроме центральных догматов и теорий, многие научные проекты, запущенные в лабораториях всего мира. Ведущий специалист Европейского проекта Genetics of Healthy Aging GENA. Клаудио Франчески считает основными механизмами старения воспаление, адаптацию к стрессу, эпигенетику, структурные повреждения макромолекул и регенерацию стволовых клеток [2]. С точки зрения физиологии старение есть нарушение согласованности работы гомеостаза, причиной чего может быть хронический аутовоспалительный процесс [3]. Если рассматривать кровь, как орган, фокусирующий на себя многие патогенетические и саногенные механизмы в

организме человека, то её можно использовать в качестве объекта или материала для поиска маркеров преждевременного старения. В этой связи изучают морфологические элементы крови, биомаркеры воспаления и сигнальные молекулы нейроиммуноэндокринной системы [4].

Биологическая роль цитокинов известна и продолжает изучаться как в межсистемных и межклеточных взаимодействиях, так и в самостоятельной системе регуляции.

В эксперименте доказано, что в биологических жидкостях продукция цитокинов может изменяться при различных функциональных и патологических состояниях [5]. Показано, что уровень интерлейкинов в сыворотке крови отвечает за их баланс в тканях и органах человека, поэтому определение уровня последних, имеет в процессах онтогенеза высокую информативную ценность [6,7]. Научно доказано, что значительным изменениям цитокиновая сеть подвергается в период старения. Так, одним из первых в ответную защитную реакцию организма включается ИЛ-1 β . Также следует отметить, что ИЛ-23, являясь значимым фактором воспалительной реакции, стимулирует ангиогенез [8]. Определяемый авторами ИЛ-13, известен своей способностью подавлять провоспалительную продукцию цитокинов [9]. Этот факт позволяет считать его маркером противовоспалительного процесса. Из приведенных здесь данных и известных научных разработок можно заключить, что несмотря на сходство механизмов старения тканей и органов на клеточном уровне, нельзя отрицать различие этих механизмов в условиях целого организма. Этот вывод позволяет считать полезным изучение процесса старения на разных уровнях биообъектов - клеточном, тканевом, органном и организменном.

Цель исследования заключалась в определении продукции интерлейкинов (ИЛ-23, ИЛ-13, ИЛ-1 β) в сыворотке крови подопытных животных и влиянии информационных препаратов на процессы старения.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования стали сыворотки крови белых беспородных крыс-самцов, выращенных в питомнике лабораторных животных Столбовая ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (МО, г.Чехов) и местном виварии. До начала эксперимента биологические объекты использовались в процессах воспроизводства. Исследования над лабораторными крысами, с целью изучения физиологических состояний и патологий у человека, проводились согласно «Общим этическим принципам эксперимента над животными». Учитывая новые подходы и требования к биомедицинским исследованиям,

количество экспериментальных животных было взято авторами достаточно-минимальным. При ранжировании крыс по возрастным периодам использовали подходы, предложенные в обзорном исследовании Котерова А.Н. и соавт [10]. Авторами данного исследования проводилось наблюдение за особями крыс двух возрастов: зрелыми и стареющими.

Нами были отобраны 37 животных-самцов, наиболее ревалентных запросу. После месячного карантина крыс разделили на 4 группы: контрольную и три основные группы. Общая продолжительность научного эксперимента на основе информационных технологий составила 4 недели. Последовательность эксперимента представлена в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн экспериментального исследования					
Группы	№№ групп крыс	Кол-во крыс в группе (n)	Возраст и масса тела животных	Оказанное воздействие информационными препаратами (ИП)	Специализированная аппаратура для биорезонансного копирования марки «Артемида»
Опыт-основные группы	I	10	Стареющие (15-18 мес., m = 350-450 г)	Вода для выпаивания + ИП1	«Артемида-Про-М»
	II	9	Зрелые (8-10 мес., m = 250-370 г)	Вода для выпаивания + ИП 2	«Артемида-Про-М»
	III	10	Зрелые (8-10 мес., m = 250-370 г)	Последовательность 4-х программ «Активационная терапия» (АТ)	«Артемида Дом»
Контроль	IV	8	Зрелые (8-10 мес., m = 250-370 г)	Обычная вода для выпаивания, не содержащая ИП	Воздействие не оказывалось

На животных I и II группы (19 крыс) оказывали воздействие информационными препаратами - ИП1 и ИП2 соответственно. ИП являются электронными копиями микроэлементов, полученные методом биорезонансного копирования на специализированном аппаратном комплексе «Артемида-Про-М». ИП1 и ИП2 в виде ампул с физраствором подвергали обработке, затем каждую помещали в бутылочку с водой для

выпаивания животных. Ампулы в поилках находились круглосуточно в течении всего периода эксперимента; животные IV группы пили обычную воду.

III группа крыс в количестве 10 штук находились под воздействием программ «Активационная терапия» (АТ) аппарата «Артемида-Дом» (набор слабых электромагнитных сигналов для коррекции физиологических нарушений). В данном эксперименте авторами была выбрана последовательность применения 4-х АТ-программ; из них две программы были системного и две – гетеропротекторного действия. Каждому животному из группы проводилось воздействие одной из программ (через день). Время экспозиции в индивидуальной клетке, оборудованной электродами аппаратного комплекса «Артемида-Про» составляло 18 минут. Этот цикл эксперимента был повторен три раза.

Контрольная группа (IV) состояла из 8 крыс-самцов зрелого возраста, находившихся на обычном рационе вивария и не получавших ИП, а также не испытывавших воздействия программами «Активационная терапия». Регулярно оценивался внешний вид животных всех групп, т.е. состояние шерстяного покрова, склер глаз, активность и масса их тела. Из опыта крыс выводили методом декапитации при слабом эфирном наркозе.

Для определения уровня интерлейкинов (IL1 β , IL23 и IL13) в сыворотке крови животных использовали наборы фирмы «BenderMedsystems» (Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа. Эти наборы обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Образцы сыворотки крови животных хранились в морозильной камере («Sanyo», Япония) при температуре (- 80С°).

Данные, полученные в эксперименте, статистически обрабатывали с помощью прикладных программ (и «Statistica 10.0»). При определении статистической значимости различий пользовались критерием Стьюдента (t - критерий) для независимых выборок. Результаты представили в виде среднего арифметического (M) \pm стандартная ошибка (m).

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование показало, что до лечения во всех трех опытных группах животных уровень изученных интерлейкинов сыворотки крови был повышен, но в разной степени. Наибольшие изменения в сыворотке крови на фоне проведенной терапии информационными препаратами были обнаружены в содержании ИЛ-1 β . Результаты исследования уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови крыс представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика содержания ИЛ-1 β (пг/мл) на фоне проведенной терапии ИП

Показатели	Группа I ИП1	Группа II ИП2	Группа III АТ	Группа IV Контроль
До лечения	1	2	3	4
	53,40 \pm 3,12*	42,10 \pm 2,70*	40,10 \pm 7,16*	22,80 \pm 2,14
После лечения	38,40 \pm 2,48*	37,20 \pm 2,50*	30,6 \pm 1,90*	20,80 \pm 2,14

* - Статистическая значимость различий между показателями в 1, 2 и 3 гр. и группой сравнения (контрольной).

До лечения информационными препаратами уровень цитокина ИЛ-1 β в 1 группе был увеличен по сравнению с контрольной группой. Показательного во второй и третьей группах был повышен соответственно контролю на 84% и 75%.

Если говорить о внутригрупповых отличиях этого цитокина, то уровень его после лечения снизился во всех группах: в 1-й – на 20%, во 2-й - на 13% и в 3-й –на 31%.

Значительные изменения наблюдались и в уровне ИЛ-23, что отражено авторами в таблице 3.

Таблица 3

Динамика содержания ИЛ-23(пг/мл) на фоне проведенной терапии ИП

Показатели	Группа I ИП1	Группа II ИП2	Группа III АТ	Группа IV Контроль
До лечения	1	2	3	4
	1,80 \pm 0,09*	1,38 \pm 0,09*	1,46 \pm 0,09*	0,98 \pm 0,12
После лечения	1,40 \pm 0,87	1,25 \pm 0,80*	1,12 \pm 0,11*	1,50 \pm 0,98

*- Статистическая значимость различий между показателями в 1, 2 и 3 гр. и контролем.

Так, наибольшее повышение ИЛ-23 зафиксировали в 1 группе (на 83,6%), во 2 и 3 группах увеличение показателя составило 40,8% и 48,9%, соответственно группе контроля.

После лечения препаратами уровень интерлейкинов снижался: наибольшее его падение отмечено в 3-й группе (на 34%), во 2-й – на 20%, и в 1-й – на 7% относительно контроля, что подтверждает эффективность проведенной терапии.

В плане внутригрупповых отличий авторами было замечено, что после лечения содержание ИЛ-23 снижалось во всех опытных группах, включая и 4-ю – контрольную. На 53% (контроль), 29% (1 гр), 10% (2 гр) и 30% (3 гр). Содержание ИЛ-23 у животных 3-й группы превысило аналогичный показатель в группе сравнения на 20,5%.

Результаты исследования уровня ИЛ-13 в сыворотке крови крысы на фоне проведенной терапии информационными препаратами отражены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика содержания ИЛ-13 (пг/мл) на фоне проведенной терапии ИП

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
	ИП1	ИП2	АТ	Контроль
	1	2	3	4
До лечения	14,86±1,12*	15,10±2,50	21,10±1,90*	17,50±0,67
После лечения	25,40±3,00	28,80±2,80	33,60±2,50*	23,80±2,70

* - Статистическая значимость различий между показателями в 1, 2 и 3 гр. и группой сравнения (контроль).

До лечения информационными препаратами уровень интерлейкина ИЛ-13 был зафиксирован сниженным в 1 и 2 группах - на 18% и 16% относительно контрольных значений. Однако, после серий проведенного терапевтического лечения уровень этого противовоспалительного интерлейкина более всего повышался в 3-й группе - на 41,2%, а в 1-й и 2-й - лишь на 7% и 21%, соответственно. Внутригрупповые показатели в содержании этого интерлейкина оказались повышенными, особенно это касается 2-й группы (на 91%). В сыворотке крови животных 1-й группы этот показатель был повышен на 71,6%, а в 3-й группе - на 59%.

Заключение. Цитокиновый баланс в процессе старения организма характеризуется продукцией провоспалительных и противовоспалительных молекул. Накопление уровня провоспалительных цитокинов, и напротив – падение противовоспалительных (до лечения)

Свидетельствует о нарушении клеточной регуляции и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, имеющей отрицательные последствия в процессах старения. Восстановление же баланса интерлейкинов (после лечения) позволяет предотвратить последствия старения у животных. Полученные авторами данные свидетельствуют о положительном влиянии информационных препаратов на процессы старения у подопытных животных.

Список литературы

1. Прошкина Е.Н., Соловьев И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции//Молекулярная биология.2020. Т.54. №6. С.883-921. DOI: 10.31857/S0026898420060099
2. Ахмадиев Г.М. Разработка научных основ и принципов оценки, прогнозирования и повышения жизнеспособности человека, животных и птиц // Научное обозрение. Биологические науки. 2016. № 1. С. 5-23;URL: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=980> (дата обращения: 16.07.2024).
3. Фоменко А.Н., Баранова А.В., Митницкий А.Б., Жикривецкая С.О., Москалёва А.А. Биомаркеры старения человека. СПб:Изд-во «Европейский Дом», 2016.– 264с.
4. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M., Lobo T.F., Peixoto A.B., Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge//Arch Gynecol Obstet. 2017 May. Vol.295.Is.5. P.1061-1077.DOI: 10.1007/ s00404-017-4341-9.
5. Кит О.И., Владимиров Л.Ю., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю., Тишина А.В., Дженкова Е.А., Новикова И.А., Шульгина О.Г., Закарян К.М., Ульянова Е.П., Сторожакова А.Э., Удаленкова И.А., Шапошников А.В. Динамика цитокинового профиля крови больных с метастатическим колоректальным раком при проведении анти-EGFR терапии// Современные проблемы науки и образования. 2024. № 4.;URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33487> (дата обращения: 14.07.2024).DOI: 10.17513/spno.33487
6. Агарков Н.М., Жернакова Н.И., Негребецкий В.А. Системные цитокины у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19 в ранние сроки выздоровления//Медицинская иммунология. 2023.Т.25. №6. С.1417-1422. DOI: 10.15789/1563-0625-SCI-2669

7. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Петров Ю.А., Левкович М.А., Галусяк А.В., Кравченко Л.В., Григорьянц А.А. Дисбаланс интерлейкинов и его значение в развитии задержки роста плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21. №6. С.29-34.

DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-29-34

8. Gaffen S.L., Jain R, Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 Immune Axis: from mechanisms to therapeutic testing//Nature Reviews Immunology. 2014 Sep. Vol. 14.Is.9. P.585–600.DOI:org/10.1038/nri3707.

9. Bryant A.H., Spencer-Harty S., Owens S., Jones R. H., Thornton C.A. Interleukin 4 and interleukin 13 down regulate the lipopolysaccharide-mediated inflammatory response by human gestation-associated tissues//Biology of Reproduction. 2017. Vol. 96.Is.3. P.576–586.

10. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных//Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Том 63. № 1. С. 5–27.DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014

Статья поступила в редакцию 16 августа 2024 г.

Поступила после доработки 26 августа 2024 г.

Принята к печати 3 сентября 2024 г.

Received 16, August, 2024

Revised 26, August, 2024

Accepted 3, September, 2024