

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632927>

Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы

В.Н. Ларина, Е.С. Щербина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Проблема взаимосвязи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остеопороза у мультиморбидного пациента актуальна в свете старения населения. Концепция «inflammaging» (воспалительного старения) позволяет рассматривать продолжительный процесс субклинического воспаления как адаптацию. В зависимости от положительного или отрицательного влияния этого фактора на организм человека результатом может быть здоровое долголетие или старение, сопровождающееся гериатрическими синдромами и возникновением различных патологий, включая развитие ХСН и остеопороза. В данной статье освещена проблема воспалительного старения как системного фактора в контексте развития ХСН и остеопороза: обсуждается функция воспалительных маркеров, а также роль инфламмосомы NLRP3 в иммуновоспалительном пути развития как ХСН, так и остеопороза посредством влияния на формирование провоспалительных цитокинов. Рассматриваются способы влияния на различные звенья патогенеза, что может лежать в основе разработки новых методов терапии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; остеопороз; воспалительное старение.

Для цитирования:

Ларина В.Н., Щербина Е.С. Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632927>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632927>

Role of inflammaging in the development of chronic heart failure and osteoporosis: A literature review

Vera N. Larina, Ekaterina S. Shcherbina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The interaction between heart failure (HF) and osteoporosis in a multimorbid patient is a relevant complication in the aging population. The concept of inflammaging (inflammatory aging) allows us to consider the prolonged process of subclinical inflammation as an adaptation. Depending on the positive or negative influence of inflammaging on the human body, it may induce healthy longevity or aging that is accompanied by geriatric syndromes and various pathologies, including HF and osteoporosis. In this review, we aimed to highlight the issue of inflammaging as a systemic factor in the development of HF and osteoporosis. The function of inflammatory markers, the role of the NLRP3 inflammasome in the immunoinflammatory pathway, and NLRP3's role in the development of both HF and osteoporosis via the formation of proinflammatory cytokines have been discussed. The influence on different pathogeneses have been considered to determine the development of new therapies.

Keywords: heart failure; osteoporosis; inflammaging.

To cite this article:

Larina VN, Shcherbina ES. Role of inflammaging in the development of chronic heart failure and osteoporosis: A literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(3):231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632927>

Received: 28.05.2024

Accepted: 25.08.2024

Published online: 29.08.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Демографическое изменение структуры общества приводит к глобальному старению населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году количество лиц в возрасте 60 лет и старше достигнет 1,4 миллиарда, а к 2050 году это число увеличится до 2,1 миллиарда человек [1]. Здоровое старение определяется не только как отсутствие заболеваний, но и как сохранение на должном уровне функциональных способностей, что повышает качество жизни пожилых людей [2].

Концепция воспалительного старения позволяет рассматривать продолжительный процесс субклинического воспаления как адаптацию, которая в итоге может иметь положительные или отрицательные последствия для организма. Генетические факторы и окружающая среда влияют на эту двойственность. В зависимости от того, какой путь преобладает у человека, результатом может быть здоровое долголетие или старение, сопровождающееся гериатрическими синдромами и возникновением различных патологий [3].

С возрастом растёт заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН), особенно с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и остеопорозом, что связано со снижением качества жизни, преждевременной госпитализацией и летальными исходами. За последние десятилетия отмечены значительные улучшения прогноза для пациентов с сердечной недостаточностью, осуществляемые благодаря глобальным программам профилактики и усовершенствования работы в системе здравоохранения. Тем не менее риск смерти остаётся значительным, достигая 30% в течение года, 75% в течение 5 лет [4]. В связи с этим в обществе возникает необходимость создания подходов к профилактике старения, улучшения качества жизни пожилых людей, сохранения функциональной активности таких пациентов с учётом патологических процессов, происходящих в организме.

Цель работы — анализ механизмов воспаления, а именно определение потенциальных мишеней для облегчения или нейтрализации этого патологического процесса, что, в свою очередь, поможет предложить варианты решения проблемы профилактики нездорового старения.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологический подход включал отбор оригинальных отечественных и зарубежных статей и обзоров литературы, опубликованных в электронной базе PubMed (MEDLINE) и библиотеке eLibrary.ru в период с 2014 по 2024 год, а также использование некоторых основополагающих полнотекстовых статей в открытом доступе за период с 2000 по 2014 год с учётом заголовков и следующих ключевых слов и их комбинаций (на русском и английском языке): «сердечная недостаточность», «остеопороз», «воспалительное старение», «heart failure», «osteoporosis», «inflammaging». По результатам поискового запроса было получено 2986 работ, после удаления дубликатов осталось 486 релевантных статей. При дальнейшем анализе были удалены публикации, в которых отсутствовал полный текст. В окончательный анализ несистематического обзора вошло 44 источника литературы, на основании которых можно предложить предварительные заключения и гипотезы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Физиология воспалительного старения

В 2000 году профессор С. Franceschi впервые описал явление, которое получило название «воспалительное старение» или «inflammaging». Оно характеризуется хроническим слабовыраженным воспалением, которое развивается у лиц старшего возраста и связано с нарушениями в их иммунной системе. Это воспаление может возникать без определённой инфекции и способствовать проявлениям других возрастных патологий [3]. Факторами, способствующими формированию воспаления, являются возраст-ассоциированное уменьшение влияния на вирусы адаптивной иммунной системы, вредные продукты, производимые микробиотой кишечника и ротовой полости, накопление адипозной ткани, ведущее к избыточному синтезу интерлейкинов-6, -12 (ИЛ-6, -12) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), а также активация системы коагуляции с возрастом (рис. 1) [5].



Рис. 1. Факторы воспаления, участвующие в старении.

Fig. 1. Inflammatory factors involved in aging.

С возрастом в иммунной системе происходят различные изменения: инволюция тимуса, сокращение интактных Т-клеток, изменения состава и качества пула зрелых лимфоцитов, увеличение содержания в крови различных воспалительных медиаторов, в том числе провоспалительных цитокинов [6, 7]. В этом процессе принимают участие и макрофаги: названные стареющими, они присутствуют в костном мозге и продуцируют многочисленные воспалительные цитокины, которые участвуют в развитии остеопороза и сердечной недостаточности [8, 9].

Другими механизмами, способствующими воспалению, являясь аутофагия и активация инфламмосом. Аутофагия рассматривается как клеточный процесс, устраняющий цитоплазматические отходы и повреждённые компоненты путём формирования аутофагосомы. Потеря эффективных аутофагических процессов с возрастом приводит к агрегации повреждённых белков [10]. Инфламмосома, являющаяся мультибелковым комплексом, обнаруживает такие белки и активизируется, что приводит к разрыву клетки или пироптозу с выделением провоспалительных цитокинов. В настоящее время в контексте сердечно-сосудистой патологии наиболее изучена инфламмосома NLRP3 (NLR family, pyrin domain-containing 3), являющаяся ключевым регулятором иммуновоспалительного пути развития сердечно-сосудистых заболеваний [11]. В американском исследовании формирования инфламмосомы на мышах, перенёвших острый инфаркт миокарда (ОИМ), было доказано её негативное влияние на ремоделирование желудочков, приводящее к развитию сердечной недостаточности [12]. Такое неблагоприятное влияние обуславливается следующими событиями. В ответ на повреждение при ишемии в ткань устремляются белые кровяные тельца врождённой иммунной системы — макрофаги. Вне повреждения они находятся в стабильном состоянии, но при сердечной недостаточности, ввиду диастолической дисфункции, количество макрофагов увеличивается за счёт системной мобилизации фагоцитов из отдалённых участков при активации кроветворения в костном мозге и селезёнке [9, 13]. Пытаясь «переварить» повреждённые клетки, макрофаги образуют фаголизому, которая при избыточном поглощении веществ способствует разрушению клеточной оболочки. Всё это приводит к активации NLRP3: меняя свою структуру при использовании адаптерного белка ASC (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий домен CARD), образуется инфламмосома — мультибелковый комплекс, необходимый для активации каспазы-1 и высвобождения ИЛ-1 β . Каспаза-1 является ключевым модулятором воспалительной реакции в ответ на повреждение ткани и участвует в стимулировании гибели клеток. Экспериментальные исследования на мышах с генетической делецией каспазы-1 идентифицировали ингибирование каспазы-1 как потенциальную мишень для фармакологического вмешательства при ОИМ [12].

В дополнение к активации инфламмосомы с возрастом клеточные компоненты накапливают активные формы кислорода, что приводит к повреждению ДНК, липидов и белков,

также способствуя хроническому системному воспалению [11]. Цитокины, включая ФНО-альфа, ИЛ-1 или ИЛ-6, индуцируют аутофагию, в то время как другие, такие как ИЛ-10 и ИЛ-13, оказывают ингибирующее действие. Длительное воздействие ИЛ-6 и секреция ФНО-альфа могут оказывать пагубное влияние на мышечную силу и массу в процессе саркопении у пожилых людей, что также способствует развитию остеопороза [14, 15]. Таким образом, анализ механизмов воспалительного старения может быть важным для изучения взаимосвязи ХСН и остеопороза и, как следствие, поиска новых способов лечения и улучшения качества жизни коморбидных пациентов.

Хроническая сердечная недостаточность: роль воспалительного старения

Старение завершается ремоделированием сердца, что приводит к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости среди пожилых людей, стимулируя внутриклеточные механизмы с последующим включением в деятельность провоспалительных цитокинов [16]. Сложный процесс повреждения сердечной мышцы в результате ОИМ с участием воспаления приводит к формированию сердечно-сосудистой недостаточности (рис. 2). Тем не менее роль инфламмосомы в кардиомиоцитах не ограничивается инфарктом и ишемией, а повреждение сердечной мышцы происходит также у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и другими формами аритмий.

При сердечной недостаточности возникают сложные изменения в ткани сердца, воздействующие как на клетки миокарда, так и на внеклеточные структуры. В зависимости от первоначальной проблемы, которая привела к развитию ХСН, могут быть активированы различные процессы ремоделирования посредством нейрогуморальных механизмов, включая симпатическую нервную и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, результатом чего являются гипертрофия миоцитов и изменения в генной экспрессии. Эти процессы в конечном итоге могут привести к гибели миоцитов, гиперплазии интерстициальной ткани и ремоделированию камер сердца.

Ремоделирование сердца и сосудов, начинаясь как адаптивный процесс в ответ на изменения условий гемодинамики, со временем приводит к расстройствам кровообращения из-за нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ФП выделяют следующие формы ремоделирования сердца: электрическое, структурное и механическое ремоделирование вегетативной нервной системы [17].

Недавние исследования показали, что иммунные клетки являются неотъемлемыми компонентами для поддержания гомеостаза в ткани сердца, в связи с чем в китайском обзоре Y. Yao и соавт. была предложена концепция иммунного ремоделирования, которое определяется как сложный патологический процесс, заключающийся в изменении состава и численности иммунных клеток. Авторы отмечают, что в таком случае

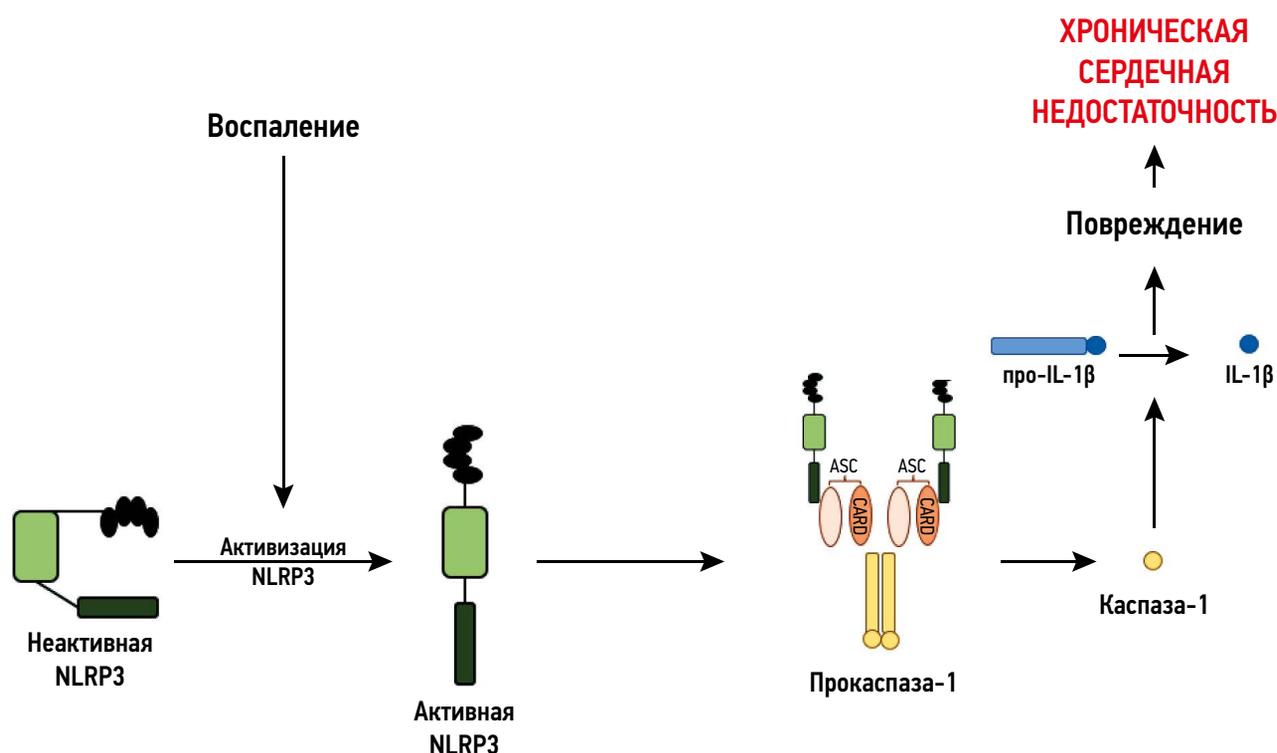


Рис. 2. Механизм повреждения сердечной мышцы при хронической сердечной недостаточности. На рисунке представлен баланс воспалительных и репаративных реакций макрофагов, что определяет клиническую траекторию сердечной недостаточности. Активация интерлейкина-1 β приводит к повреждению коллатеральных тканей, неблагоприятному ремоделированию желудочков и систолической дисфункции (модифицировано по [12]).

Fig. 2. Mechanism of cardiac muscle damage in chronic heart failure. The figure shows the balance of inflammatory and reparative reactions of macrophages, which determines the clinical trajectory of heart failure. Interleukin-1 β activation leads to collateral tissue damage, adverse ventricular remodeling and systolic dysfunction (modified from [12]).

иммунное ремоделирование не ограничивается только предсердиями, а может распространяться на всю сердечно-сосудистую систему, что позволяет рассматривать ФП как системное заболевание [18].

В ходе российского исследования, включающего 677 пациентов в возрасте от 35 до 65 лет и направленного на изучение уровня маркеров воспаления в крови у лиц с ФП в сочетании с метаболическим синдромом (МС), было обнаружено увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и ФНО-альфа в крови. Это явление было связано с ремоделированием сердца и увеличением толщины эпикардального жира у пациентов с МС, что, вероятно, может играть патогенетическую роль в увеличении риска развития ФП в данной группе больных [19].

Активация иммунной системы влияет на работу сердца путём выделения различных веществ, которые могут вызывать изменения в электрической активности предсердий. Одним из таких маркеров является галектин-3, который связан с ухудшением прогноза и частыми госпитализациями из-за активации миофибробластов и экспрессии трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) [9]. Различные виды иммунных клеток, такие как макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и Т-клетки, могут стимулировать фибробласты, вызывая изменения в структуре предсердий. Например, ФНО-альфа способствует развитию

фиброза в предсердиях путём активации ТФР- β и усиления секреции матриксных металлопротеиназ. Регуляция иммунной функции путём взаимодействия с нервной системой является важным аспектом, а изучение различных видов иммунного воздействия открывает новые возможности в лечении сердечной недостаточности [17].

В основополагающем исследовании R. Santhanakrishnan и соавт. от 2012 г. было проведено сравнение уровней четырёх физиологически различных биомаркеров. Один из них — фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), являющийся цитокином, ингибирующим макрофаги и отвечающим за воспаление. Среди других биомаркеров оказались стимулирующий фактор роста ST2, принадлежащий к семейству рецепторов интерлейкина-1 и отвечающий за ремоделирование желудочков, а также известные высокочувствительный тропонин Т (некроз миокарда) и натрийуретический пептид (напряжение стенки). По результатам исследования было выяснено, что все биомаркеры, кроме ST2, были выше в группах ХСН по сравнению с контролем. С увеличением диастолической (повышенный E/e') и систолической дисфункции (низкая ФВЛЖ) повышалось содержание всех биомаркеров. Уровень NT-проBNP и тропонина был выше у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ), что указывает на больший стресс на стенку сердца и повреждение миоцитов при данном состоянии.

Отношение NT-proBNP к GDF-15 позволяло лучше различать два типа сердечной недостаточности, подчёркивая важность повышенного напряжения стенки сердца при ХСНФВ и предполагая важную роль системного воспаления при ХСН с сохранённой ФВ (ХСНсФВ) [20].

Российскими авторами также уделяется внимание роли биомаркера GDF-15: после анализа ряда исследований был сделан вывод о его прогностической и диагностической значимости, так как повышенный уровень маркера оказался связан с увеличенным риском летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21]. Например, в рамках исследования PARADIGM-HF обнаружено, что уровень GDF-15 у 1935 пациентов был связан с увеличением риска общей летальности, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [22].

Результаты проспективного исследования российских авторов также подтвердили важность низкоинтенсивного воспаления, обусловленного повышенными уровнями GDF-15: было выявлено, что субклиническое воспаление, вызванное такими факторами, как курение, нарушение углеводного обмена и длительный стаж гипертонической болезни, связано с увеличением GDF-15 у пациентов с ХСНсФВ, что оказывает неблагоприятное влияние на течение ХСН, особенно при низкой степени приверженности пациентов лечению [23]. Проведение дальнейших исследований позволит более детально обозначить роль данного маркера в клинической практике.

В контексте кардиометаболических нарушений ИЛ-1 β и ИЛ-18 являются ключевыми медиаторами пагубных последствий ожирения и старения [24]. Жировая ткань активно способствует системному провоспалительному состоянию, характеризующемуся повышенными уровнями провоспалительных цитокинов в плазме крови [25]. Также имеются данные об усилении регуляции инфламماسомы NLRP3 в жировой ткани лиц с ожирением [26]. Роль инфламماسомы NLRP3 была также описана у пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формой ФП. В одном из исследований, где создана модель мыши с метаболическим синдромом и ХСН, была доказана

повышенная активность инфламماسомы, а также избыточная продукция ИЛ-1 β , ИЛ-18. Основываясь на экспериментальных и клинических доказательствах преимуществ иммуномодулирующей терапии при ХСНсФВ, нацеливание на инфламмасому NLRP3 может представлять собой многообещающий терапевтический подход, что описано в соответствующей главе данной статьи.

Остеопороз: роль воспалительного старения

Остеопороз является значительной проблемой общественного здоровья из-за риска переломов при минимальной травме. Согласно имеющимся данным, примерно 10% населения России, что составляет около 10 миллионов человек, страдает от остеопороза, а практически каждый пятый гражданин Российской Федерации имеет снижение минеральной плотности костей [27]. Особенно это касается переломов бедра, позвоночника и дистальной части предплечья. Одним из факторов, связанных с повышенным риском переломов, является саркопения, определяемая как прогрессирующая потеря мышечной массы и силы и связанная с риском неблагоприятных событий, таких как инвалидизация и смерть. Первоначально считалось, что взаимосвязь между саркопенией и переломами объясняется повышенным риском падений у пациентов с саркопенией. Однако в настоящее время доказана взаимосвязь, при которой на здоровье костной ткани может напрямую влиять функция мышц. При рассмотрении процесса старения мышечной ткани важно помнить, что нарушению функции способствует не только уменьшение массы мышц. Также играют роль другие факторы: аэробная способность, метаболизм, жировая инфильтрация, инсулинорезистентность, фиброз и активация нервной системы. Знание этих факторов может помочь выявить лиц со склонностью к развитию саркопении на раннем этапе жизни. Генетические и эндокринные факторы, образ жизни (уровень физической активности, курение и питание) оказывают двойное воздействие на мышечную и костную массу в долгосрочной перспективе (табл. 1) [28].

Существует явная связь между скелетными мышцами и костной массой на протяжении жизни. Так, в исследовании, проведённом с целью изучения саркопении

Таблица 1. Факторы риска старения мышц и костей (информация адаптирована из [28])

Table 1. Risk factors for muscle and bone aging (information is adapted from [28])

Конституциональные факторы	Факторы, связанные с образом жизни	Сопутствующие состояния
<ul style="list-style-type: none"> Женский пол Старший возраст Азиатская или европеоидная раса Дефицит половых гормонов Раннее старение Генетические факторы 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая масса тела Курение Чрезмерное употребление алкоголя Длительная иммобилизация Уменьшение потребления кальция с пищей Уменьшение потребления белка 	<ul style="list-style-type: none"> Предшествующий перелом из-за хрупкости костной ткани Семейный анамнез хрупких переломов Дефицит витамина D Использование глюкокортикостероидов Низкий уровень гормона роста Ревматологические заболевания Эндокринные нарушения: гиперпаратиреоз, гипертиреоз Синдром мальабсорбции Хроническая сердечная недостаточность

и переломов бедра, было показано, что у 75% участников с переломом была выявлена саркопения. В результате наблюдения в течение года было установлено, что у 56% лиц падения отмечались хотя бы один раз, 28% перенесли повторные падения, а у 12% произошёл новый перелом, включая 5% случаев переломов бедра [29].

Несмотря на наличие всех вышеперечисленных факторов риска развития остеопороза, воспалительное старение также играет значительную роль в этом процессе. Изучалась роль макрофагов в заживлении костей после переломов. Показано, что их удаление у трансгенной мыши привело к полному прекращению образования костных мозолей [30, 31]. В свою очередь, пожилые макрофаги менее чувствительны к стимуляции гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), что приводит к снижению пролиферации, хроническому воспалительному состоянию и нарушению заживления костей [32]. Также в исследовании L. Vi и соавт. макрофаги, выделенные от старых (в возрасте 20 месяцев) мышей и трансплантированные молодым (в возрасте 4 месяцев) животным, приводили к уменьшению объёмной доли кости и объёма кальцинированной мозоли после 4 недель заживления большеберцовой кости. Напротив, макрофаги, выделенные от молодых мышей и пересаженные старым животным, смогли восстановить нарушенную способность к заживлению [33].

Роль других воспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа, уровень которых достигает максимума в начале периода заживления костей, имеет решающее значение, поскольку это приводит к привлечению воспалительных клеток, управляя начальной фазой заживления переломов и сокращая продолжительность формирования хряща. ФНО-альфа способствует апоптозу остеоцитов, индукция ИЛ-6 необходима для минерализации и раннего ремоделирования костной мозоли при переломах. Индуцируя заживление, экспрессия провоспалительных цитокинов Т-клетками, а также В-клетками в мозоли опосредуется ИЛ-10 [34].

Помимо упомянутого воздействия ИЛ-6, существует ряд других параметров, с которыми связано повышение

уровня данного маркера: увеличение концентрации ИЛ-6 с возрастом может указывать на нарушение нормальной регуляции экспрессии генов этого цитокина, что негативно сказывается на процессах старения. Уровень ИЛ-6 повышается при старческой астении по сравнению с лицами того же возраста без признаков данного состояния. Повышенное содержание ИЛ-6 при ожирении коррелирует с последующим развитием сахарного диабета 2-го типа, а также с инсулинорезистентностью. Имеются данные о влиянии ИЛ-6 на когнитивную функцию: некоторые метаанализы показали связь между уровнем ИЛ-6 и развитием болезни Альцгеймера [35].

В ряде исследований, помимо доказанной роли воспалительных медиаторов в процессе старения, была освещена роль аномальной активации сигнальных путей, включая кинурениновый путь. Триптофан является ключевым питательным веществом, необходимым для образования витамина В₃ (ниацина), который играет важную роль в энергетическом обмене и синтезе ДНК. Изменения в метаболизме триптофана могут существенно влиять на процессы старения и здоровье опорно-двигательной системы. Кинурениновый путь, ответственный за разложение триптофана, регулируется факторами воспаления. Из-за нарушений в кинурениновом пути, вызванных хроническим воспалением и изменениями в кишечной микробиоте, наблюдается увеличение концентрации токсичных метаболитов в крови, что может способствовать развитию указанных состояний. Из-за воспаления повышаются уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β и интерферона γ , индуцируя высокие уровни активности индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1). В результате наблюдаются высокие концентрации кинуренина. Высокие уровни кинуренина, антралиновой кислоты и 3-гидроксикинуренина, низкие уровни хинолиновой кислоты, пиколиновой кислоты, 3-гидроксиантралиновой кислоты и NAD⁺ были связаны с изменениями в метаболизме костей, повышенным риском развития остеопороза и переломами. Эти изменения включали низкие уровни дифференцировки и функции остеобластов и высокие уровни адипогенеза костного мозга и резорбции кости остеокластами (рис. 3) [36].

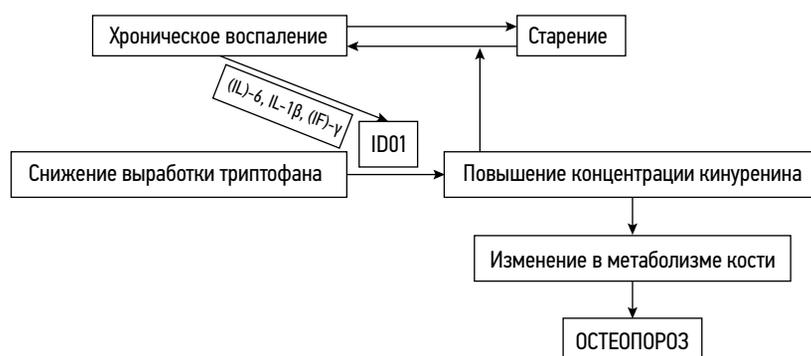


Рис. 3. Влияние кинуренинового пути на развитие остеопороза (информация адаптирована из [36]).

Примечание. ID01 — индоламин-2,3-диоксигеназа 1.

Fig. 3. Effect of the kynurenine pathway on the development of osteoporosis (information is adapted from [36]).

Note. ID01 — indolamine-2,3-dioxygenase 1.

Следует также упомянуть роль инфламмосомы NLRP3 в развитии остеопороза. NLRP3 способствует процессингу каспазы-1 и последующему созреванию, секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, вызывающих воспаление (см. подробный механизм выше). ИЛ-1 β играет важную роль в потере костной массы после дефицита эстрогена, стимулируя экспрессию активатора рецептора RANKL в остеобластах или мезенхимальных стволовых клетках костного мозга, а также генерацию остеокластов. ИЛ-18 и ИЛ-1 β тесно связаны, поскольку принадлежат к одному структурному семейству, имеют сходные трёхмерные структуры, а их предшественники остаются неактивными до тех пор, пока они не будут расщеплены внутриклеточной каспазой-1 [37]. ИЛ-18 также способствует дифференцировке остеокластов. Рядом авторов выдвинута гипотеза о том, что инфламмосома NLRP3 не только активирует нижестоящие факторы воспаления для участия в патогенезе остеопороза, но также индуцирует пироптоз, поддерживая или усугубляя воспаление [38].

Интересные данные получены в когортном исследовании OsteoLaus J. Fischer и соавт. от 2020 года, где были изучены показатели крови, такие как СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО-альфа, а также параметры плотности кости (минеральная плотность кости (МПК) и трабекулярный костный индекс (ТКИ)) у 1390 женщин в постменопаузе. В результате проведённого крупного исследования связи между *inflammaging* и визуализацией кости обнаружено не было. Однако авторы указывают и на некоторые ограничения: исследовали только женщин, продолжительность исследования составила 5 лет, не учитывался приём лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, статинов), измерялся ИЛ-6, а не sIL-6R или gp130, которые более стабильны, чем ИЛ-6, а также не проводилось измерение сывороточных маркеров кости (таких как β -перекрёстные сдвиги) или уровней витамина D [39]. Таким образом, необходимы дальнейшие крупные и контролируемые исследования для уточнения взаимосвязи между воспалительным старением и остеопорозом.

Терапевтические подходы

Старение является одним из ключевых факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, ассоциированных с высокой летальностью. Стареющие клетки могут секретировать провоспалительные цитокины, хемокины и протеазы внеклеточного матрикса, которые составляют секреторный фенотип, связанный со старением (SASP). Иммунная система регулирует количество и качество стареющих клеток, однако они являются жизнеспособными за счёт ряда антиапоптотических механизмов, способствующих их выживанию. Y. Zhu и соавт. проанализировали основные компоненты особенностей стареющих клеток и описали обоснование использования такого класса препаратов, как сенолитики, что потенциально может привести к новым терапевтическим подходам для стареющего населения [40].

На текущий момент обнаружено, что как минимум семь групп соединений обладают признаками сенолитической активности. Однако при применении таких препаратов можно столкнуться с рядом препятствий: побочными эффектами, низкой эффективностью и биодоступностью препаратов, а также возрастной потерей клеток в тканях. Потеря клеток в мышцах приводит к возрастной атрофии и саркопении, в мозге — к когнитивным дисфункциям, а уменьшение числа клеток в жизненно важных органах может ухудшить их состояние. Воздействие сенолитиков способно вызвать ускоренную гибель высококодифференцированных клеток [41].

Ряд метаанализов показал, что нестероидные противовоспалительные препараты могут замедлить процесс заживления переломов и ухудшить биомеханические свойства костей у животных. Тем не менее они также могут ингибировать активацию NF- κ B, что может способствовать более эффективной регенерации кости [35].

В настоящее время в лечении как ХСН, так и остеопороза не используются препараты, нацеленные на иммунную систему и снижение системного воспаления. Однако исследования и поиск доказательств эффективности данной терапии активно ведутся.

Из-за широкого участия инфламмосомы NLRP3 в различных заболеваниях и представленных доказательств преимуществ блокировки этого фермента несколько ингибиторов инфламмосомы NLRP3 находятся на разных стадиях исследований — от доклинических до клинических испытаний. Некоторые из них направлены на селективное подавление инфламмосомы NLRP3, в то время как другие обладают более общим воздействием, приводящим к косвенному подавлению сигналов, которые передаются через NLRP3 [42]. Целью является также уточнение роли угнетения NLRP3 в основе терапевтических преимуществ ингибирования ангиотензин-неприлизина при ХСНсФВ [43]. Одной из групп препаратов, активно используемых в последние годы при лечении пациентов с ХСН, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа. Рядом исследований было доказано, что позитивное воздействие этих препаратов на метаболизм в сердечной мышце связано с уменьшением воспаления за счёт подавления активации инфламмосомы NLRP3, что более экономически эффективно и вызывает меньше побочных эффектов по сравнению с непосредственной блокадой цитокинами. Таким образом, изучение влияния иммунитета на развитие ХСН несёт в себе новые способы лечения и продления жизни пациентам.

Оказывая двойное действие в патогенезе остеопороза, регуляция инфламмосомы NLRP3 может быть новой идеальной терапевтической мишенью. Используемые в настоящее время бисфосфонаты, аналоги паратиреоидного гормона и ингибиторы RANKL, могут либо уменьшать резорбцию кости, либо способствовать их образованию для достижения лечебного эффекта, а их долгосрочное применение сопряжено с определёнными проблемами

безопасности [44]. Новые лекарственные средства, включающие природные или синтетические молекулы, которые ингибируют созревание или высвобождение цитокинов семейства ИЛ-1 (например, инфламасома NLRP3 или ингибитор каспазы-1), в настоящее время находятся в стадии разработки и, вероятно, займут определённую нишу в лечении остеопороза [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время определена значимость воспалительного старения в патогенезе ХСН и остеопороза, а воспалительные процессы, связанные с возрастом, играют ключевую роль в развитии и прогрессировании этих заболеваний. Проводятся многочисленные исследования, доказывающие, что высокий уровень воспаления, характерный для старения, способствует развитию метаболических и структурных изменений как в сердце, так и в костной ткани. Тем не менее в рамках одного из крупных исследований не было обнаружено связи между концепцией *inflammaging* и снижением МПК и ТКИ по данным денситометрии при остеопорозе, что подчёркивает необходимость дальнейшего поиска доказательств или опровержений влияния воспаления на организм человека в этой области. Кроме того, можно сделать вывод, что длительный воспалительный ответ может инициировать иммунное ремоделирование сердца, которое проявляется не только локальными изменениями в сердечной мышце, но и как системный процесс, воздействующий на организм в целом из-за действия провоспалительных цитокинов. Это свидетельствует о важности не только лечения ХСН и остеопороза, но и управления воспалением как ключевого фактора в процессе старения.

Таким образом, в статье акцентируется внимание на необходимости дальнейших исследований в области воспалительного старения и его влияния на развитие различных заболеваний, что может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения для улучшения качества жизни пожилых людей.

Разработка новых иммуномодулирующих препаратов может представлять собой перспективное направление в лечении и профилактике таких заболеваний, как ХСН

и остеопороз. Исследования в этой области также могут привести к выявлению новых молекулярных механизмов, объединяющих эти два патологических процесса. Кроме того, необходимо обратить внимание на комплексный подход к лечению пациентов с сопутствующими сердечными и костными заболеваниями, так как взаимодействие между ними может оказывать значительное влияние на течение болезни и эффективность лечения. Дальнейшие исследования в этой области помогут разработать более эффективные стратегии лечения и улучшить прогноз пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Н. Ларина — концепция и дизайн, сбор материала, оформление окончательной версии статьи, ответственность за целостность всех частей; Е.С. Щербина — сбор и обработка материала, написание текста.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). V.N. Larina — concept and design, collection of material, design of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts; E.S. Shcherbina — collection and processing of material, writing of the text.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Overview of Ageing. B: World Health Organization [Internet]. Режим доступа: https://www.who.int/ru/health-topics/ageing#tab=tab_1 Дата обращения: 23.02.2024.
2. Decade of healthy ageing: baseline report, 2021. B: World Health Organization [Internet]. Режим доступа: <https://www.who.int/publicationsMem/9789240017900> Дата обращения: 23.02.2024.
3. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann N Y Acad Sci*. 2000. Vol. 908. P. 208–218. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
4. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of

epidemiology // *Cardiovasc Res*. 2023. Vol. 118, N. 17. P. 3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013

5. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии // *Медицинская иммунология*. 2020. Т. 22, № 3. С. 419–432. doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938.

6. Артемьева О.В., Греченко В.В., Громова Т.В., и др. Синдром старческой астении: неоднозначная роль воспалительного старения // *Иммунология*. 2022. Т. 43, № 6. С. 746–756. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-6-746-756

7. Montecino-Rodriguez E., Berent-Maoz B., Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N. 3. P. 958–965. doi: 10.1172/JCI64096
8. Bai L., Liu Y., Zhang X., et al. Osteoporosis remission via an anti-inflammatory effect by icariin activated autophagy // *Biomaterials*. 2023. Vol. 297. P. 122–125. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122125
9. DeBerge M., Shah S.J., Wilsbacher L., et al. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction // *Trends Mol Med*. 2019. Vol. 25, N. 4. P. 328–340. doi: 10.1016/j.molmed.2019.01.002
10. Mizushima N., Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues // *Cell*. 2011. Vol. 147, N. 4. P. 728–741. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026
11. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis // *Environ Mol Mutagen*. 2017. Vol. 58, N. 5. P. 235–263. doi: 10.1002/em.22087
12. Mezzaroma E., Toldo S., Farkas D., et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108, N. 49. P. 19725–19730. doi: 10.1073/pnas.1108586108
13. Hulsmans M., Sager H.B., Roh J.D., et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction // *J Exp Med*. 2018. Vol. 215, N. 2. P. 423–440. doi: 10.1084/jem.20171274
14. Liang Z., Zhang T., Liu H., et al. Inflammaging: The ground for sarcopenia? // *Exp Gerontol*. 2022. Vol. 68. P. 111931. doi: 10.1016/j.exger.2022.111931
15. Antuña E., Cachán-Vega C., Bermejo-Millo J.C., et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N. 23. P. 15039. doi: 10.3390/ijms232315039
16. Ajoolabady A., Pratico D., Vinciguerra M., et al. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature // *Trends Endocrinol Metab*. 2023. Vol. 34, N. 6. P. 373–387. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.005
17. Казанова П.В., Басиева М.А., Шварц В.А. Иммунное ремоделирование в патогенезе фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*. 2023. Т. 20, № 2. С. 119–130. doi: 10.15275/annaritmol.2023.2.7
18. Yao Y., Yang M., Liu D., et al. Immune remodeling and atrial fibrillation // *Front Physiol*. 2022. Vol. 13. P. 927221. doi: 10.3389/fphys.2022.927221
19. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Заславская Е.Л., и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 3. С. 4343. doi: 10.15829/15604071-2021-4343
20. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P., et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction // *Eur J Heart Fail*. 2012. Vol. 14, N. 12. P. 1338–1347. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130
21. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., и др. Фактор дифференцировки роста — 15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности // *Архив внутренней медицины*. 2023. Т. 13, № 1. С. 14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
22. Bouabdallaoui N., Claggett B., Zile M.R., et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial // *Eur J Heart Fail*. 2018. Vol. 20, N. 12. P. 1701–1709. doi: 10.1002/ejhf.1301
23. Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. Т. 23, № 2. С. 3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847
24. Ballak D.B., Stienstra R., Tack C.J., et al. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance // *Cytokine*. 2015. Vol. 75, N. 2. P. 280–290. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.005
25. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation // *Nat Rev Endocrinol*. 2017. Vol. 13, N. 11. P. 633–643. doi: 10.1038/nrendo.2017.90
26. Gao J., Xie Q., Wei T., et al. Nebivolol Improves Obesity-Induced Vascular Remodeling by Suppressing NLRP3 Activation // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019. Vol. 73, N. 5. P. 326–333. doi: 10.1097/FJC.0000000000000667
27. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2021. Т. 24, № 2. С. 4–47. doi: 10.14341/osteo1293
28. Curtis E., Litwic A., Cooper C., et al. Determinants of Muscle and Bone Aging // *J Cell Physiol*. 2015. Vol. 230, N. 11. P. 2618–2625. doi: 10.1002/jcp.25001
29. Lloyd B.D., Williamson D.A., Singh N.A., et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective study of incidence and risk factors from the Sarcopenia and Hip Fracture study // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009. Vol. 64, N. 5. P. 599–609. doi: 10.1093/gerona/glp003
30. Pajarinen J., Lin T., Gibon E., et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing // *Biomaterials*. 2019. Vol. 196. P. 80–89. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025
31. Raggatt L.J., Wulschleger M.E., Alexander K.A., et al. Fracture healing via periosteal callus formation requires macrophages for both initiation and progression of early endochondral ossification // *Am J Pathol*. 2014. Vol. 184, N. 12. P. 3192–3204. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.017
32. Sebastián C., Herrero C., Serra M., et al. Telomere shortening and oxidative stress in aged macrophages results in impaired STAT5a phosphorylation // *J Immunol*. 2009. Vol. 183, N. 4. P. 2356–2364. doi: 10.4049/jimmunol.0901131
33. Vi L., Baht G.S., Soderblom E.J., et al. Macrophage cells secrete factors including LRP1 that orchestrate the rejuvenation of bone repair in mice // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N. 1. P. 5191. doi: 10.1038/s41467-018-07666-0
34. Saul D., Khosla S. Fracture healing in the setting of endocrine diseases, aging, and cellular senescence // *Endocr Rev*. 2022. Vol. 43, N. 6. P. 984–1002. doi: 10.1210/edrev/bnac008
35. Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях // *Клиницист*. 2020. Т. 14, № 3–4. С. K633. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
36. Ballesteros J., Rivas D., Duque G. The role of the kynurenine pathway in the pathophysiology of frailty, sarcopenia, and osteoporosis // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N. 14. P. 3132. doi: 10.3390/nu15143132
37. Ge Y., Huang M., Yao Y.M. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis // *Cytokine Growth F R*. 2019. Vol. 45. P. 24–34. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.004
38. Jiang N., An J., Yang K., et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 752546. doi: 10.3389/fendo.2021.752546
39. Fischer J., Hans D., Lamy O., et al. "Inflammaging" and bone in the OsteoLaus cohort // *Immun Ageing*. 2020. Vol. 17. P. 5. doi: 10.1186/s12979-020-00177-x

40. Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T., et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. 2015. Vol. 14, N. 4. P. 644–658. doi: 10.1111/ace1.12344

41. Моргунова Г.В., Хохлов А.Н. Препараты с сенолитической активностью: перспективы и возможные ограничения // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2023. Т. 78, № 4. С. 278–284. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-4-3

42. Toldo S., Mezzaroma E., Buckley L.F., et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases // *Pharmacol Ther*. 2022. Vol. 236. P. 108053. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108053

43. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., et al. Investigators and committees. angiotensin-nepriylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381, N. 17. P. 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655

44. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N. 10169. P. 364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3

REFERENCES

1. Overview of Ageing. In: *World Health Organization* [Internet]. Available from: https://www.who.int/ru/health-topics/ageing#tab=tab_1 Accessed: 23.02.2024.
2. Decade of healthy ageing: baseline report, 2021. In: *World Health Organization* [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publicationsMem/9789240017900> Accessed: 23.02.2024.
3. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:208–218. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
4. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
5. Artemyeva OV, Gankovskaya LV, Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2020;22(3):419–432. doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938
6. Artemyeva OV, Grechenko VV, Gromova TV, et al. Frailty: a controversial role of inflammaging. *Immunologiya*. 2022;43(6):746–56. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-6-746-756
7. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):958–965. doi: 10.1172/JCI64096
8. Bai L, Liu Y, Zhang X, et al. Osteoporosis remission via an anti-inflammaging effect by icariin activated autophagy. *Biomaterials*. 2023;297:122–125. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122125
9. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, et al. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Trends Mol Med*. 2019;25(4):328–340. doi: 10.1016/j.molmed.2019.01.002
10. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011;147(4):728–741. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026
11. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235–263. doi: 10.1002/em.22087
12. Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(49):19725–19730. doi: 10.1073/pnas.1108586108
13. Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med*. 2018;215(2):423–440. doi: 10.1084/jem.20171274
14. Liang Z, Zhang T, Liu H, et al. Inflammaging: The ground for sarcopenia? *Exp Gerontol*. 2022;68:111931. doi: 10.1016/j.exger.2022.111931
15. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15039. doi: 10.3390/ijms232315039
16. Ajoobabady A, Pratico D, Vinciguerra M, et al. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(6):373–387. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.005
17. Kazanova PV, Basieva MA, Shvartz VA. Immune remodeling in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2023;20(2):119–130. doi: 10.15275/annaritm.2023.2.7
18. Yao Y, Yang M, Liu D, et al. Immune remodeling and atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2022;13:927221. doi: 10.3389/fphys.2022.927221
19. Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. doi: 10.15829/15604071-2021-4343
20. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1338–1347. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130
21. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(1):14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
22. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1701–1709. doi: 10.1002/ejhf.1301
23. Vitt KN, Kuzheleva EA, Tukish OV, et al. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847
24. Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, et al. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine*. 2015;75(2):280–290. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.005
25. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):633–643. doi: 10.1038/nrendo.2017.90
26. Gao J, Xie Q, Wei T, et al. Nebivolol Improves Obesity-Induced Vascular Remodeling by Suppressing NLRP3 Activation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73(5):326–333. doi: 10.1097/FJC.000000000000067
27. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. doi: 10.14341/osteo1293
28. Curtis E, Litwic A, Cooper C, et al. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol*. 2015;230(11):2618–2625. doi: 10.1002/jcp.25001
29. Lloyd BD, Williamson DA, Singh NA, et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective

- study of incidence and risk factors from the Sarcopenia and Hip Fracture study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(5):599–609. doi: 10.1093/gerona/glp003
- 30.** Pajarinen J, Lin T, Gibon E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. *Biomaterials*. 2019;196:80–89. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025
- 31.** Raggatt LJ, Wulschleger ME, Alexander KA, et al. Fracture healing via periosteal callus formation requires macrophages for both initiation and progression of early endochondral ossification. *Am J Pathol*. 2014;184(12):3192–3204. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.017
- 32.** Sebastián C, Herrero C, Serra M, et al. Telomere shortening and oxidative stress in aged macrophages results in impaired STAT5a phosphorylation. *J Immunol*. 2009;183(4):2356–2364. doi: 10.4049/jimmunol.0901131
- 33.** Vi L, Baht GS, Soderblom EJ, et al. Macrophage cells secrete factors including LRP1 that orchestrate the rejuvenation of bone repair in mice. *Nat Commun*. 2018;9(1):5191. doi: 10.1038/s41467-018-07666-0
- 34.** Saul D, Khosla S. Fracture healing in the setting of endocrine diseases, aging, and cellular senescence. *Endocr Rev*. 2022;43(6):984–1002. doi: 10.1210/endo/bnac008
- 35.** Topolyanskaya SV. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *Klinitsist*. 2020;14(3–4):K633. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
- 36.** Ballesteros J, Rivas D, Duque G. The role of the kynurenine pathway in the pathophysiology of frailty, sarcopenia, and osteoporosis. *Nutrients*. 2023;15(14):3132. doi: 10.3390/nu15143132
- 37.** Ge Y, Huang M, Yao YM. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis. *Cytokine Growth F R*. 2019;45:24–34. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.004
- 38.** Jiang N, An J, Yang K, et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:752546. doi: 10.3389/fendo.2021.752546
- 39.** Fischer J, Hans D, Lamy O, et al. "Inflammaging" and bone in the OsteoLaus cohort. *Immun Ageing*. 2020;17:5. doi: 10.1186/s12979-020-00177-x
- 40.** Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644–658. doi: 10.1111/accel.12344
- 41.** Morgunova GV, Khokhlov AN. Drugs with senolytic activity: prospects and possible limitations. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2023;78(4):278–284. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-4-3
- 42.** Toldo S, Mezzaroma E, Buckley LF, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2022;236:108053. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108053
- 43.** Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Investigators and committees. angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
- 44.** Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3

ОБ АВТОРАХ

Ларина Вера Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7825-5597;
eLibrary SPIN: 3674-9620;
e-mail: larinav@mail.ru

* **Щербина Екатерина Сергеевна**;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-8619-8123;
eLibrary SPIN: 6888-5050;
e-mail: semushinamarina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Vera N. Larina, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0001-7825-5597;
eLibrary SPIN: 3674-9620;
e-mail: larinav@mail.ru

* **Ekaterina S. Shcherbina**;
address: 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-8619-8123;
eLibrary SPIN: 6888-5050;
e-mail: semushinamarina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author