

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-43>

УДК: 616-097:612.017:612.6:57

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ПРИ СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

Мовсисян М.Р.

ЕГМУ, Кафедра клинической аллергологии

ЕГМУ, Научно-образовательный центр фундаментальных исследований мозга «КОБРЕЙН»

Получена: 22.02.2024, рецензирована: 01.04.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: иммуностарение, старение, гуморальный иммунитет, вакцинация, противовирусный иммунитет, инфламейджинг, возрастные изменения.

Мировое население стремительно стареет и, согласно прогнозам, к 2050 году существенно возрастет число лиц в возрасте 60 лет и старше, особенно в странах с формирующейся экономикой [47].

Старение – это сложный и многогранный процесс, включающий множество механизмов, описанных многочисленными исследователями в последние годы. Несмотря на значительные успехи в наших познаниях, мы все еще далеки от полного понимания сути этого явления. Старение является неизбежной частью жизни, оно затрагивает каждую систему нашего организма, включая и иммунную систему. В связи с глобальными демографическими изменениями существует потребность в тщательном изучении механизмов, лежащих в основе старения иммунной системы.

Имуностарение (англ. immunosenescence) – это сложное явление, характеризующееся значительными изменениями в иммунной системе, которые влияют на различные ее компоненты у людей пожилого возраста. В центре концепции старения лежит явление «инфламэйджинга» – состояния хронического вялотекущего воспаления, связанного с иммуностарением [20]. Понимание нюансов инфламэйджинга крайне важно для выяснения его влияния на функционирование иммунной системы. Не исключено, что по мере нашего продвижения в понимании этого процесса появятся возможности для целенаправленных вмешательств, которые будут способствовать более здоровому процессу старения.

В данном обзоре рассматриваются детали иммуностарения и проливается свет на возрастные

изменения в иммунной системе с акцентом на изменения в адаптивной иммунной системе. Был проведен литературный обзор 54 статей на английском языке, опубликованных до 2024 года. В поисковом портале PubMed для поиска соответствующей литературы были использованы ключевые слова: иммуностарение (immunosenescence), старение (aging), гуморальный иммунитет (humoral immunity), вакцинация (vaccination), противовирусный иммунитет (antiviral immunity), инфламейджинг (inflammaging), возрастные изменения (age-related changes). В обзор были включены экспериментальные и клинические исследования, а также обзоры и метаанализы.

Возрастные изменения в иммунной системе

По мере старения иммунная система проходит через постепенный процесс угасания, известный как иммуностарение. Этот процесс влияет на состав и функции всех звеньев иммунной системы: органов, клеток и цитокинов [38]. Иммуностарение – это многогранный и постепенно развивающийся процесс, который отражает длительный путь реструктуризации в иммунной системе на протяжении всей жизни человека [17]. Различные факторы, такие как генетика, пищевые привычки, физическая активность, воздействие патогенов, биологический пол и даже носительство цитомегаловируса (ЦМВ) человека, способствуют прогрессированию иммуностарения [45]. Это возрастное снижение функций иммунной системы приводит к изменениям в популяциях иммунных клеток, в частности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK-клетки), дендритных клеток, нейтрофилов и макрофагов, что способствует появлению таких возраст-ассоциированных заболеваний, как нейродегенеративные, онкологические, сердечно-сосудистые, аутоиммунные расстройства, повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям (COVID-19 и т.д.) [53]. Несмотря на сложность процесса иммуностарения, существуют его признанные маркеры: истощение пула стволовых клеток, нарушенная коммуникация клеток,

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

М.Р. Мовсисян

ЕГМУ, Кафедра клинической аллергологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: drmariam.movsisyan@gmail.com

Тел.: (+374) 55 24 74 54

геномная нестабильность, укорочение теломеров, эпигенетические модификации, нарушение белкового баланса, изменения в чувствительности к питательным веществам, дисфункция митохондрий и клеточное старение [33].

Инфламейджинг, характеризующийся хроническим вялотекущим воспалением, является важным признаком старения. Повышенные уровни провоспалительных медиаторов: интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка (CRP), часто наблюдаются у пожилых людей, даже при отсутствии клинически диагностированных возрастных заболеваний таких, как болезни сердца, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет 2 типа или онкология [40].

Как известно, при воздействии различных стрессовых факторов клетки входят в стабильное состояние, характеризующееся прекращением пролиферации, но в то же время, они активно метаболизируют и выделяют различные молекулы в окружающую среду. Клетки приобретают так называемый секреторный фенотип, ассоциированный со старением (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP); они высвобождают провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста и протеазы [12]. Роль SASP, в непосредственном процессе старения является сложной и не до конца понятной, но SASP может вносить свой вклад в развитие инфламейджинга, вероятно, из-за увеличения числа стареющих клеток с хронологическим старением в различных тканях и выделением ими провоспалительных цитокинов [51]. SASP играет двойственную роль, поскольку он принимает участие в заживлении ран и репарации тканей, но может вносить свой вклад и в развитие возраст-зависимых состояний, например, онкологических заболеваний [24, 11].

Иммуностарение влияет на все органы иммунной системы. Так, например, возрастная инволюция тимуса характеризуется постепенным сокращением его клеточного компонента и нарушением микросреды. Это приводит к нарушению дифференцировки коркового и мозгового вещества, уменьшению числа кортикальных и медуллярных эпителиальных клеток, разрастанию фибробластов и изменениям в периваскулярном пространстве. В результате нарушается нормальное развитие тимоцитов, что приводит к уменьшению числа ранних предшественников Т-лимфоцитов и двойных положительных клеток, а также увеличению числа двойных негативных клеток [41]. Дополнительные проблемы возникают из-за снижения уровней трофических цитокинов (например, IL-7) и снижения секретор-

ной функции в медуллярных клетках эпителия тимуса [3]. В результате стареющий тимус производит меньше наивных Т-лимфоцитов, уменьшается репертуар Т-клеточных рецепторов (TCR – англ. T-cell receptor), что подрывает способность иммунной системы бороться с патогенами.

В то же время изменения происходят и в селезенке. В ней увеличивается экспрессия IL-6, который препятствует рекрутированию Т-клеток и затрудняет фагоцитоз макрофагами в маргинальной зоне. Возрастные изменения в костном мозге влияют на гемопоэз и изменяют состав предшественников иммунных клеток [53]. В лимфатических узлах, важных для координации иммунного ответа, происходят определенные изменения в составе лимфоцитов: увеличение числа В-лимфоцитов, CD4⁺ Т-клеток памяти, снижение числа наивных CD4⁺ Т-клеток, В-лимфоцитов, секретирующих IgM, изменения в фолликулярных дендритных клетках, снижение продукции IgM и IgG, уменьшение их аффинности к антигенам [53, 7].

Возрастные изменения в линии Т-клеток

Как уже упоминалось ранее, тимус претерпевает инволюционные изменения на протяжении всей жизни, несомненно влияя на пул Т-лимфоцитов. Многими исследователями инволюция тимуса обозначается “ключевым процессом”, играющим главную роль в возрастных изменениях иммунной системы. Было показано, что тимусная инволюция у пожилых людей приводит к снижению количества наивных Т-клеток. Это снижение особенно выражено у лиц в возрасте 55 лет и старше, где наблюдается минимальное производство новых наивных Т-клеток, достигая практически нулевого уровня к 70 годам [36].

По мере старения уменьшение генерации новых Т-лимфоцитов тимусом приводит к адаптивному механизму, известному как гомеостатическая экспансия Т-клеток [50]. Этот механизм в какой-то мере компенсирует снижение наивного пула, однако, он происходит независимо от антигенной стимуляции. Этот процесс помогает поддерживать общее количество Т-клеток, но имеет последствия в виде снижения разнообразия TCR, так как в конечном итоге остаются олигоклональные Т-клетки.

Исследования показывают, что у молодых людей в возрасте до 30 лет более 65% TCR обнаруживаются с очень редкой частотой, приблизительно 1 на 20 миллионов населения. Оставшиеся 35% имеют частоту около 1 на 200 000, что поддерживает концепцию гоме-

остатической антиген-независимой экспансии наивных Т-клеток. Это разнообразие сохраняется до возраста 65 лет, после чего оно заметно снижается. К 75 годам наивные Т-клетки находятся с частотой ≥ 1 на 200 000, что указывает на то, что у пожилых людей сохраняется лишь 1% первоначального репертуара TCR [36, 23]. Кроме того, параллельно продолжается переход наивных Т-клеток в Т-клетки памяти. Таким образом, хотя эти механизмы помогают поддерживать общее количество Т-клеток в определенной степени, важно отметить, что разнообразие TCR склонно снижаться с возрастом, что способствует проблемам, возникающим в связи со старением иммунной системы [22].

Влияние старения на функции В-клеток

Изменения в качестве и потенциале гемопоэтических стволовых клеток, в частности склонность развития по миелоидному пути, способствуют возраст-зависимым изменениям популяции В-лимфоцитов [31]. Все пулы В-лимфоцитов, включая созревающие клетки, зрелые, наивные и В-клетки памяти, подвержены модификациям, ассоциированным со старением. Многие из этих процессов идентичны у людей и мышей.

В развивающихся В-лимфоцитах происходит перераспределение генов иммуноглобулинов на стадиях про- и пре-В-клеток, экспрессируя полный В-клеточный рецептор (BCR, B-cell receptor) на стадии незрелых клеток.

Незрелые клетки покидают костный мозг и проходят через переходные стадии развития прежде, чем поселиться в В-зависимых зонах. Пул наивных В-лимфоцитов достигает своего потенциала в период ранней молодости, что поддерживается непрерывным поступлением клеток из костного мозга. Там же проходят механизмы отбора В-клеток, которые включают в себя прохождение через критические контрольные точки. Эти контрольные точки представляют из себя процессы, связанные с успешной перестройкой генов иммуноглобулина и сигнализацией через пре-рецепторы клеток В. Сигнализация через BCR в пуле незрелых В-клеток играет ключевую роль в определении, какие клетки отбираются для дальнейшего развития. Этот процесс приводит либо к редактированию В-клеточного рецептора, либо к запрограммированной клеточной гибели. В конечном итоге, примерно 90% развивающихся В-клеток погибают до их выхода из костного мозга. Еще одна важная контрольная точка возникает на переходной стадии, где ауто- и поли-реактивные клетки В подвергаются отрицательному отбору. Этот

процесс отбора определяется специфичностью BCR и моделируется цитокином под названием BlyS (B lymphocyte stimulator, стимулятор лимфоцитов В) [31].

Связанные со старением изменения в производстве, отборе и поддержании первичных В-клеток наблюдаются как у мышей, так и у людей.

Так, гемопоэз смещается в сторону увеличения продукции миелоидных клеток, что приводит к снижению способности гемопоэтической стволовой клетки генерировать В-лимфоциты [9]. Этот процесс сопровождается многочисленными внутриклеточными изменениями, такими как снижение экспрессии ключевых факторов транскрипции, снижение уровней генов активации рекомбинации (RAG-Recombination Activating Genes) и нарушением экспрессии легкой цепи. Изменения в микроокружении костного мозга, включая снижение продукции IL-7 стромальными клетками костного мозга, способствуют возрастному снижению продукции В-клеток [34, 37, 10]. Несмотря на эти изменения, общее количество В-клеток на периферии остается относительно постоянным в течение жизни. Это достигается за счет увеличения продолжительности жизни зрелых В-клеток, гомеостатической экспансии клеток, прошедших через стимуляцию антигеном, снижения разнообразия репертуара и увеличения роли В1-субпопуляции у мышей [5].

У людей ситуация менее ясна с индивидуальными вариациями числа зрелых В-клеток, снижением доли и числа общих В-клеток с возрастом, а также менее разнообразным периферическим репертуаром В-клеток, коррелирующим с плохим общим здоровьем [27].

Также относительно недавно был описан новый подтип В-клеток, называемый В-лимфоцитами, ассоциированными со старением (ABC, англ. aging-associated B cells). Согласно исследованиям, В-лимфоциты, ассоциированные со старением – это уникальная подгруппа В-клеток, которая накапливается с возрастом; они могут быть обнаружены в периферической крови человека. ABC производятся фолликулярными В-клетками через образование иммунологического синапса, включающего CD40/CD40L и главный комплекс гистосовместимости класса II (MHC-II); их можно выделить из других В-лимфоцитов по таким маркерам, как CD11b, CD11c и T-bet, а также сигнальным путям – TLR7. ABC, прошедшие через соматическую гипермутацию и секретирующие аутоантитела, часто ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями. С возрастом уровень ABC повышается, особенно их много у пожилых женщин с аутоиммунными расстройствами, например, си-

стемной красной волчанкой и ревматоидным артритом [53]. Хотя ABC экспрессируют рецепторы к BlyS, их способность к выживанию не зависит от способности связываться с этим фактором, в отличие от обычных В-клеток, что способствует изменениям в гомеостазе В-клеток с возрастом. Постепенно накапливающиеся ABC, которые не зависят от BlyS для выживания, занимают существенную долю, которая в норме занята наивными фолликулярными и маргинальными В-клетками [27].

Роль продукции антител в ответ на вирусную инфекцию

Иммунный ответ против вирусных инфекций в общем происходит по следующему сценарию.

Когда организм сталкивается с вирусной инфекцией, иммунный ответ инициируется механизмами врожденной иммунной системы. Зараженные клетки высвобождают интерфероны и провоспалительные цитокины, активируя НК-клетки для ликвидации вирусной угрозы. Параллельно зараженные клетки экспрессируют вирусные антигены на своей поверхности, стимулируя миграцию профессиональных антиген-представляющих клеток, таких как дендритные клетки. Дендритные клетки взаимодействуют с вирусными антигенами через паттерн распознающие рецепторы, затем способствуют созреванию наивных Т-хелперов в различные субпопуляции (Th1, Th17, Th2 и Treg), тем самым регулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Адаптивная иммунная система вступает в игру, когда происходит дифференцировка и клональная экспансия цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Т-киллеры напрямую нацеливаются на вирусные частицы и зараженные клетки для их уничтожения. Т-хелперы играют роль в привлечении иммунных клеток и дифференциации В-лимфоцитов.

В свою очередь, В-лимфоциты играют решающую роль в первичном и вторичном иммунном ответе. Они дифференцируются в два подтипа: плазматические клетки и клетки-памяти. Плазматические клетки производят вирусоспецифические антитела, которые нейтрализуют вирусные частицы, активируют каскад комплемента и осуществляют опсонизацию. В-клетки памяти, остающиеся в лимфатических узлах, играют ключевую роль в поддержании быстрого и более эффективного ответа при повторном контакте с патогеном. Во время повторного заражения эти клетки-памяти дифференцируются в активные плазматические клетки, вырабатывают антитела и быстро активируют

адаптивную иммунную систему, часто предотвращая клинические симптомы и обеспечивая более быстрое разрешение инфекции.

Антитела выполняют различные важные функции в иммунной системе. Вот некоторые из основных ролей антител:

- ◆ **Нейтрализация:** антитела могут нейтрализовать патогены (вирусы и бактерии), связываясь с ними и препятствуя инфицированию клеток “хозяина”. Эта нейтрализация может происходить путем блокирования входных ворот вируса или деактивации токсинов;
- ◆ **Опсонизация:** антитела помечают патогены для облегчения уничтожения иммунными клетками, например, макрофагами и нейтрофилами. Этот процесс маркировки, известный как опсонизация, улучшает распознавание и фагоцитоз помеченных патогенов;
- ◆ **Активация системы комплемента:** антитела могут активировать систему комплемента. Эта активация может привести к формированию мембраноатакующего комплекса и гибели патогена;
- ◆ **Антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC):** Антитела могут привлекать иммунные клетки, например, НК-клетки для выявления маркированных клеток. Связываясь с молекулами иммуноглобулинов на поверхности патогена, НК-клетки высвобождают цитотоксические вещества, чтобы индуцировать их апоптоз (программированную клеточную гибель);
- ◆ **Преципитация:** антитела могут связывать патогены вместе. Этот процесс, называемый агглютинацией, облегчает уничтожение группы патогенов фагоцитирующими клетками.

Антитела играют решающую роль в адаптивном иммунном ответе организма на патогенные вирусы, причем нейтрализация вирусов является ключевым механизмом антитело-опосредованной защиты.

Антивирусная активность антител дополнительно усиливается рядом механизмов: комплемент-опосредованным лизисом инфицированных клеток, фагоцитозом и ADCC. Нейтрализация происходит когда молекулы антител связываются с эпитопами на поверхности вирусной частицы, блокируя тем самым присоединение вируса к клеточным рецепторам и предотвращая вход в клетки хозяина. Это многофункциональное действие в конечном итоге приводит к потере вирулентности вирионов.

Трудности в противовирусной защите у пожилых людей

На примерах вируса гриппа и ЦМВ рассмотрим проблемы, возникающие при защите от вирусных возбудителей, у людей старшей возрастной группы.

Одним из основных факторов, вносящих свой вклад в заболеваемость и смертность пожилых людей, является сезонная циркуляция вирусов гриппа, при этом изменения в их иммунной системе способствуют этому явлению. Во-первых, значительные возраст-зависимые изменения происходят в эпителиальных клетках полости носа, первичном очаге инфекции. Как было показано исследованиями, уровни репликации вируса в назальных эпителиальных клетках (nasal epithelial cells, hNEC) пожилых людей остаются сопоставимыми с уровнями у более молодых людей, что позволяет предположить, что возраст не способствует репликации вируса. Более того, есть свидетельства о том, что hNEC людей старшего возраста высвобождают аналогичные или даже более высокие уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов по сравнению с таковыми более молодых людей. Возрастные изменения иммунной функции становятся очевидными и в других аспектах. Например, hNEC пожилых людей экспрессируют значительно меньше белка главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC-I), а также мРНК и белков, участвующих в процессинге антигена, что потенциально влияет на презентацию вирусных антигенов иммунным клеткам. Кроме того, уровни противовирусных медиаторов-IFITM1 и MX1, снижаются в эпителиальных клетках носа у пожилых людей, что потенциально ставит под угрозу врожденный иммунный ответ на грипп [8].

Что касается остальных звеньев иммунного ответа, то старение связано со снижением пролиферации специфичных для гриппа цитотоксических Т-клеток (CTL) и снижением реакции антител на вакцинацию против гриппа. Это предполагает нарушение адаптивного иммунного ответа, особенно в выработке специфичных для гриппа CTL, которые играют решающую роль в элиминации инфицированных вирусом клеток [43].

ЦМВ представляет собой серьезную проблему для иммунной системы пожилых людей. ЦМВ инфицированы большинство людей в возрасте до 40 лет [4]. Как представитель группы бета-герпесвирусов он создает пожизненную стойкую инфекцию путем интеграции в ДНК человека (виром человека) [28]. Обычно симптомы заболевания проявляются только у людей с

ослабленной иммунной системой, тогда как у здоровых симптомы зачастую не проявляются даже в пожилом возрасте. Однако исследования показали, что бессимптомное носительство ЦМВ на протяжении всей жизни связано с ускоренным иммуностарением, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и более высоким общим уровнем смертности среди пожилых людей [1].

Считается, что во время персистенции ЦМВ в организме хозяина происходят периодические фазы реактивации, которые остаются бессимптомными, так как контролируются иммунными механизмами памяти у здоровых людей [16]. Хотя эти периоды реактивации клинически латентны, исследования выявили наличие ДНК ЦМВ в моче [49] и слюне [13] пожилых людей, что позволяет предположить, что у таких пациентов могут наблюдаться иммунологические дефекты при нейтрализации данного вируса.

Иммунологические изменения, наблюдаемые у пациентов, инфицированных ЦМВ, включают значительные изменения в различных популяциях Т-клеток независимо от возраста. Серопозитивность при данной инфекции коррелирует со снижением количества наивных CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также с увеличением количества высококодифференцированных Т-клеток, характеризующихся потерей экспрессии CD28 [18]. У серопозитивных лиц ЦМВ-специфические Т-клетки могут значительно увеличиваться, составляя до 10% компартментов памяти CD4 и CD8 в крови, а в некоторых случаях достигать до 50% [26, 29].

Тесты, измеряющие специфические уровни IgG против поверхностных антигенов ЦМВ таких, как gB и белки пентамерного комплекса, не выявили существенных различий между молодыми и пожилыми пациентами, однако во всех анализах наблюдалась тенденция к снижению титров у пожилых людей [13].

Серопозитивность ЦМВ также связана со снижением иммунного ответа на вакцинацию против гриппа как у пожилых, так и у молодых людей, что подчеркивает ее негативное влияние на эффективность вакцинации [18].

Возрастные иммунные изменения делают вакцины менее эффективными и способствуют появлению побочных эффектов

Вакцины играют решающую роль в укреплении как индивидуального, так и общественного здоровья, особенно в борьбе с высокоинфекционными вирусными заболеваниями, которые способны поражать все

возрастные группы населения [54]. Влияние этих заболеваний особенно значимо среди пожилых лиц в возрасте 65 лет и старше, где наблюдается более высокий уровень госпитализаций [2].

Вакцинация в настоящее время является наиболее эффективным методом борьбы с сезонными вспышками гриппа, она особенно рекомендована для групп высокого риска [30]. Однако у пожилых людей выявлена определенная проблема с ответом иммунной системы на вакцину: проявляется более низкая реакция по сравнению с таковой у молодых. В качестве возможных причин этого явления было идентифицировано несколько процессов. Так, показано, что пожилые люди производят меньше высокоаффинных антител, возможно, из-за снижения способности их В-клеток проходить через процесс соматической гипермутации и переключения изотипа секретируемых иммуноглобулинов, что предполагает потенциальный дефект в генерации индуцированной активации цитидиндеаминазы (англ. activation-induced cytidine deaminase, AID). AID необходима для изменения класса секретируемых иммуноглобулинов, процесса, имеющего решающее значение для дифференцировки В-лимфоцитов [19]. Ограниченная эффективность инактивированной гриппозной вакцины у пожилых людей также связана со снижением продукции вакциносpezifических антител [44]. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что причиной тому является общее снижение количества плазматических клеток, а не уровень секретируемых отдельными клетками антител [44, 21].

Было также показано, что пожилые люди демонстрируют другой клонотипический состав в ответ на вакцинацию от гриппа, характеризующийся доминированием клонотипов перекрестно-реактивных антител и меньшим количеством реактивных клонотипов H1 или H3, выявленных с помощью высокопроизводительного секвенирования транскриптов, кодирующих рецепторы В-клеток [21, 25].

Изменения иммунного ответа на вакцины могут сделать их не только менее эффективными, но и повысить вероятность возникновения серьезных побочных действий.

Например, вакцина против желтой лихорадки (ЖЛ) используется для ее профилактики с 1937 года, с того момента было введено более 500 миллионов доз [32]. Живая аттенуированная вакцина против ЖЛ 17D считается одной из самых безопасных и эффективных вакцин [35]. Серьезные побочные реакции на вакцину 17D наблюдаются очень редко; они включают

два синдрома, известных как нейротропное заболевание, связанное с вакциной против ЖЛ (англ. yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, YEL-AND) и висцеротропное заболевание, связанное с вакциной против ЖЛ (англ. yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, YEL-AVD). Пожилой возраст был идентифицирован как фактор риска появления побочных эффектов, вызванных вакциной против ЖЛ [32].

Исследования показывают, что все группы вакцинированных, даже пожилые люди, сохраняли титры серопротективных антител спустя десять лет после первоначальной вакцинации против ЖЛ. Средние геометрические титры через 10 лет не выявили существенных различий между группой пожилых людей и более молодыми субъектами. Это говорит о том, что вакцина против ЖЛ способствует формированию устойчивого и длительного иммунитета даже у пожилых людей [46].

Другое исследование показало, что начальный период после вакцинации различен у молодых и пожилых людей. Гуморальный иммунный ответ на вакцину против ЖЛ, по-видимому, прогрессирует более постепенно у пожилых людей по сравнению с молодыми. С возрастом ослабленный иммунный ответ на вакцину против ЖЛ позволяет аттенуированному вакцинному штамму вируса вызывать более высокие уровни виремии, что потенциально повышает риск серьезных нежелательных явлений. Так, у людей в возрасте 60 лет и старше наблюдается более медленное развитие гуморального ответа и более высокий уровень виремии по сравнению с молодыми людьми. Защитные уровни антител достигаются только у половины пожилых вакцинированных через десять дней после вакцинации, в отличие от более чем трех четвертей вакцинированных в группе молодых людей. Кроме того, средние геометрические титры нейтрализующих антител были значительно ниже через 10 и 14 дней после вакцинации у пожилых людей, что указывает на потенциальную корреляцию с возникновением висцеротропного заболевания, связанного с вакциной против ЖЛ (YEL-AVD) [42]. Были отмечены различные изменения в иммунном ответе, в том числе менее разнообразный репертуар специфических антител за счет более интенсивной, но менее эффективной гипермутации в активированных клональных линиях В-лимфоцитов [14]. Однако точное влияние этих изменений на эффективность и безопасность вакцин остается неясным.

Пожилые люди более уязвимы к инфекционным заболеваниям, поэтому эффективная вакцинация

становится важнейшим инструментом для защиты от болезней. Хотя вакцины предполагают потенциальное решение, однако изменения, лежащие в основе старения иммунной системы, делают пожилых людей неспособными обеспечить себе необходимый иммунный ответ. Несколько исследований показали, что уровень иммунной защиты у пожилых людей намного ниже, особенно после ревакцинации. Более низкие концентрации антител и повышенные темпы снижения уровня до достижения серопротективного порога связаны с иммуностарением – естественным ослаблением иммунной системы с возрастом. Органы здравоохранения различных стран, включая Австрию, рекомендуют пожилым людям делать повторные прививки через более короткие промежутки времени в связи с более быстрой утратой необходимого протективного уровня антител в организме людей возрастных групп [52].

Заключение

Таким образом, иммуностарение представляет собой серьезную проблему для здоровья и благопо-

лучия пожилого населения во всем мире. Возрастные изменения в иммунной системе, включая инволюцию тимуса, изменения в линии В-клеток и снижение иммунного ответа на вакцинацию, способствуют повышению восприимчивости к инфекциям и возрастным заболеваниям. Понимание механизмов, лежащих в основе иммуностарения, имеет решающее значение для разработки целенаправленных мер по поддержке здорового старения и повышению эффективности вакцин у пожилых людей. Стратегии, направленные на укрепление здоровья иммунитета, такие как изменение образа жизни, диетические вмешательства и новые виды иммунотерапии, предвещают улучшить иммунную функцию и снизить бремя возрастных заболеваний. Продолжение исследований в этой области имеет важное значение для углубления нашего понимания механизмов иммуностарения и разработки эффективных подходов для содействия безболезненному старению и улучшению качества жизни пожилых людей во всем мире.

ЛИТЕРАТУРА

- Aiello A.E., Chiu Y.L., Frasca D. How does cytomegalovirus factor into diseases of aging and vaccine responses, and by what mechanisms? *GeroScience*, 39(3), 261–271, 2017
- Allsup S., Haycox A., Regan M. & Gosney M. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? A randomised controlled trial. *Vaccine*, 23(5), 639–645, 2004
- Andrew D., Aspinall R. Age-associated thymic atrophy is linked to a decline in IL-7 production. *Exp. Gerontol.*, 2002, 37(2-3):455–63
- Bate S.L., Dollard S.C. & Cannon M.J. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. *Clin. Infect. Dis.*, 50, 1439–1447, 2010
- Blanco E., Pérez-Andrés M., Arriba-Méndez S., Contreras-Sanfeliciano T., Criado I., Pelak O., Serra-Caetano A., Romero A., Puig N., Remesal A., Canizales J.T., López-Granados E., Kalina T., Sousa A.E., van Zelm M., van der Burg M., van Dongen J.J. M., Orfao A. EuroFlow PID group. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 141(6), 2208–2219, 2018
- Buffa S., Bulati M., Pellicano M., Dunn-Walters D.K., Wu Y.C., Candore G., Vitello S., Caruso C., Colonna-Romano G. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. *Biogerontology*, 12(5), 473–483, 2011
- Cakala-Jakimowicz M., Kolodziej-Wojnar P. & Puzianowska-Kuznicka M. Aging-Related Cellular, Structural and Functional Changes in the Lymph Nodes: A Significant Component of Immunosenescence? An Overview. *Cells*, 2021, 10(11), 3148
- Chason K.D., Jaspers I., Parker J., Sellers S., Brighton L.E., Hunsucker S.A., Armistead P.M., Fischer W.A. "Age-Associated Changes in the Respiratory Epithelial Response to Influenza Infection." *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(12), 1643–1650, 2018
- Cho R.H., Sieburg H.B., Muller-Sieburg, C.E. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood*, 111(12), 5553–5561, 2008
- Clark M.R., Mandal M., Ochiai K. & Singh H. Orchestrating B cell lymphopoiesis through interplay of IL-7 receptor and pre-B cell receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 14(2), 69–80, 2014
- Coppé J.-P., Desprez P.-Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann. Rev. Pathol.*, 5, 99–118, 2011
- Coppé J.-P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Muñoz D.P., Goldstein J., Nelson P.S., Desprez P.-Y., Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*, 6(12), 2853–2868, 2008
- Davies E.L., Noor M., Lim E.Y., Houldcroft C.J., Okecha G., Atkinson C., Reeves M.B., Jackson S.E., Wills M.R. HCMV carriage in the elderly diminishes anti-viral functionality of the adaptive immune response resulting in virus replication at peripheral sites. *Front Immunol.*, 13, 1083230, 2022
- Davydov A.N., Obratsova A.S., Lebedin M.Y., Turchaninova M.A., Staroverov D.B., Merzlyak E.M., Sharonov G.V., Kladova O., Shugay M., Britanova O.V., Chudakov D.M. Comparative Analysis of B-Cell Receptor Repertoires Induced by Live Yellow Fever Vaccine in Young and Middle-Age Donors. *Front Immunol.*, 9, 2309, 2018
- Dugan H.L., Henry C. & Wilson P.C.. Aging and influenza vaccine-induced immunity. *Cell Immunol*, 2020, 348, 103998
- Dupont L., Reeves M.B. Cytomegalovirus latency and reactivation: Recent insights into an age old problem. *Rev. Med. Virol.*, 26(2), 75–89, 2016
- Franceschi C., Monti D., Barbieri D., Grassilli E., Troiano L., Salvioli S. et al. Immunosenescence in humans: deterioration or remodelling? *Int. Rev. Immunol.*, 12(1), 57–74, 1995
- Frasca D., Blomberg B. B. Aging, cytomegalovirus (CMV) and influenza vaccine responses. *Hum Vaccin Immunother*, 12(3), 682–690, 2016
- Frasca D., Diaz A., Romero M., Landin A.M., Phillips M., Lechner S.C., Ryan J.G., Blomberg B.B. Intrinsic defects in B cell response to seasonal influenza vaccination in elderly humans. *Vaccine*, 28(51), 8077–8084, 2010
- Fulop T., Larbi A., Pawelec G., Khalil A., Cohen A.A., Hirokawa K., Witkowski J.M. & Franceschi C. Immunology of Aging: The Birth of Inflammaging. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2023, 64(2), 109–122, 2023

21. Gonzalez KJ., Strauch E.M. Decreased vaccine protection of egg-based influenza vaccine in the elderly and nonhemagglutinin-focused immunity. *J. Clin. Invest.*, 131(15), e151732, 2021
22. Goronzy J.J., Fang F., Cavanagh M.M., Qi Q., Weyand C.M. Naïve T cell maintenance and function in human aging. *J. Immunol.*, 194(9), 4073–4080, 2015
23. Guimond M., Fry T.J., Mackall C.L. Cytokine signals in T-cell homeostasis. *J. Immunother.*, 28(4), 289–294, 2005
24. Jun J.-I., Lau L.F. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat. Cell Biol.*, 2010, 12(7), 676–685
25. Jung J., Mundle S.T., Ustyugova I.V., Horton A.P., Boutz D.R., Pougatcheva S., Prabakaran P., McDaniel J.R., King G.R., Park D., Person M.D., Ye C., Tan B., Tanno Y., Kim J.E., Curtis N.C., DiNapoli J., Delagrave S., Ross T.M., Ippolito G.C., Kleanthous H., Lee J., Georgiou G. Influenza vaccination in the elderly boosts antibodies against conserved viral proteins and egg-produced glycans. *J. Clin. Invest.*, 131(13), e148763, 2021
26. Klenerman P., Oxenius A. T-cell responses to cytomegalovirus. *Nat. Rev. Immunol.*, 16, 367, 2016
27. Kogut I., Scholz J.L., Cancro M.P. & Cambier J.C. B cell maintenance and function in aging. *Seminars in Immunology*, 24(5), 342–349, 2012
28. Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. The healthy human virome: From virus-host symbiosis to disease. *Curr. Opin. Virol.*, 47, 86–94, 2021
29. Klenerman P., Oxenius A. T-cell responses to cytomegalovirus. *Nat. Rev. Immunol.*, 16, 367, 2016
30. Lang P.O., Mendes A., Socquet J., Assir N., Govind S., Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin. Interv. Aging*, 7, 55–64, 2012
31. LeBien T.W., Tedder T.F. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570–1580, 2008
32. Lindsey N.P., Schroeder B.A., Miller E.R., Braun M.M., Hinckley A.F., Marano N., Slade B.A., Barnett E.D., Brunette G.W., Horan K., Staples J.E., Kozarsky P.E., Hayes E.B. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*, 26(48), 6077–6082, 2008
33. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217, 2013
34. Ma S., Wang C., Mao X., Hao Y. B Cell Dysfunction Associated with Aging and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.*, 10, 318, 2019
35. Monath T.P. Yellow fever vaccine. *Expert Rev. Vaccines*, 4(4), 553–574, 2005
36. Naylor K., Li G., Vallejo A.N., Lee W.W., Koetz K., Bryl E., Witkowski J., Fulbright J., Weyand C.M., Goronzy J.J. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J. Immunol.*, 174(11), 7446–7452, 2005
37. Northrup D.L. & Allman D. Transcriptional regulation of early B cell development. *Immunol. Res.*, 42(1–3), 106–117, 2008
38. Pawelec G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Exp. Gerontol.*, 105, 4–9, 2018
39. Prosch S., Staak K., Stein J., Liebenenthal C., Stamminger T., Volk H.D., Kruger D.H. Stimulation of the human cytomegalovirus IE enhancer/promoter in HL-60 cells by TNFalpha is mediated via induction of NF-kappaB. *Virology*, 208, 197–206, 1995
40. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarż M., Wiczerowska-Tobis K., Nadrowski P., Chudek J., Slusarczyk P., Skalska A., Jonas M., Franek E., Mossakowska M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun. Ageing*, 13, 21, 2016
41. Rezzani R., Nardo L., Favero G., Peroni M. & Rodella L.F. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age (Dordr)*, 2014 36(1), 313–351
42. Roukens A.H., Soonawala D., Joosten S.A., de Visser A.W., Jiang X., Dirksen K., de Grijter M., van Dissel J.T., Bredenbeek P.J., Visser L.G. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: a prospective controlled cohort study. *PLoS One*, 6(12), 27753, 2001
43. Samy R.P., Lim L.H.K. “DAMPs and influenza virus infection in ageing.” *Ageing Research Reviews*, 24 (Part A), 83–97, 2015
44. Sasaki S., Sullivan M., Narvaez C.F., Holmes T.H., Furman D., Zheng N.Y., Nishtala M., Wrammert J., Smith K., James J.A., Dekker C.L., Davis M.M., Wilson P.C., Greenberg H.B., He X.S. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies. *J. Clin. Invest.*, 121(8), 3109–3119, 2011
45. Santoro A., Bientinesi E. & Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res. Rev.*, 2021, 71, 101422
46. Schnyder J. L., de Jong H.K., Bache E.B., Schaumburg F., Grobusch M.P. Long-term immunity following yellow fever vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 12(3), 445–456, 2024
47. Shetty P. Grey Matter: Ageing in Developing Countries. *The Lancet*, 379(9823), 1285–1287, 2012
48. Simpson R.J., Lowder T.W., Spielmann G., Bigley A.B., LaVoy E.C., Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res. Rev.*, 11:404–420, 2012
49. Stowe R.P., Kozlova E.V., Yetman D.L., Walling, D.M., Goodwin, J.S., Glaser, R. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp. Gerontol.*, 42(6), 563–570, 2007
50. Surh C.D. & Sprent J. Homeostatic T Cell Proliferation. *J. Exp. Med.*, 192(4), 9–14, 2000
51. Waaijer M.E.C., Parish W.E., Strongitharm B.H., van Heemst D., Slagboom P.E., de Craen A.J.M., Sedivy J.M., Westendorp R.G.J., Gunn D.A., Maier A.B. The number of p16INK4a positive cells in human skin reflects biological age. *Ageing Cell*, 11(4), 722–725, 2012
52. Wagner A., Garner-Spitzer E., Jasinska J., Kollaritsch H., Stiasny K., Kundi M., Wiedermann U. “Age-related differences in humoral and cellular immune responses after primary immunisation: indications for stratified vaccination schedules.” *Scientific Reports*, 8(1), 9825, 2018
53. Wang Y., Dong C., Han Y., Gu Z., Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol.*, 13:94279, 2022
54. Woods B., Revill P., Sculpher M., Claxton, K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value Health*, 19(8), 929–935, 2016

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԾԵՐԱՑՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ

Մովսիսյան Մ.Ր.

ԵՊԲՀ, կլինիկական ալերգոլոգիայի ամբիոն

ԵՊԲՀ, «ԶՈՐԵՅՆ» ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ իմունոսենեսենս, ծերացում, հումորալ իմունիտետ, պատվաստում, հակավիրուսային իմունիտետ, իմունոբորոքում, տարիքային փոփոխություններ:

Հաշվի առնելով համաշխարհային ժողովրդագրական փոփոխությունները՝ առաջանում է իմունային համակարգի ծերացման երևույթի հիմքում առկա մեխանիզմների մանրակրկիտ ուսումնասիրության անհրաժեշտություն:

Տարիքին զուգընթաց իմունային համակարգը անցնում է աստիճանական անկման գործընթացի միջով, որը հայտնի է որպես իմունոսենեսենս: Այս գործընթացն ազդում է իմունային համակարգի բոլոր բաղադրիչների՝ օրգանների, բջիջների և ցիտոկինների կազմի և գործառնության վրա: Իմունային ծերացումը բազմակողմանի և աստիճանական գործընթաց է, որն արտացոլում է մարդու կյանքի ընթացքում իմունային համակարգի վերակազմավորման երկար ճանապարհը:

Սույն հոդվածը ներկայացնում է իմունային ծե-

րացման մանրամասները, և լույս է սփռում իմունային համակարգի տարիքային փոփոխությունների վրա՝ կարևորելով հարմարվողական իմունային համակարգի փոփոխությունները:

Իմունային համակարգում տարիքային փոփոխությունները՝ ներառյալ ուրցագեղձի ինվոլյուցիան, B բջիջների փոփոխությունները և պատվաստումների նկատմամբ իմունային արձագանքի նվազումը, հանգեցնում են վարակների և տարիքային հիվանդությունների նկատմամբ զգայունության մեծացմանը: Իմունոսենեսենսի հիմքում առկա մեխանիզմների ըմբռնումը կարևոր նշանակություն ունի նպատակային միջամտությունների մշակման համար՝ աջակցելու առողջ ծերացմանը և բարելավելու պատվաստանյութի արդյունավետությունը տարեցների շրջանում:

SUMMARY

AGE-RELATED CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM DURING AGING

Movsisyan M.R.

YSMU, Department of Clinical Allergology

YSMU, "COBRAIN" Scientific and Educational Center for Fundamental Brain Research

Keywords: immunosenescence, aging, humoral immunity, vaccination, antiviral immunity, inflammaging, age-related changes.

Due to global demographic changes, there is a need for a thorough study of the mechanisms underlying the phenomenon of aging of the immune system.

As we age, the immune system goes through a gradual process of decline known as immunosenescence. This process affects the composition and functions of all parts of the immune system - organs, cells and cytokines. Immunosenescence is a multifaceted and gradually developing process that reflects a long path of restructuring in the immune system throughout a person's life.

This review examines the details of immunosenescence and sheds light on age-related changes in the immune system, with an emphasis on changes in the adaptive immune system.

Age-related changes in the immune system, including thymic involution, changes in B cell lineage, and decreased immune response to vaccination, contribute to increased susceptibility to infections and age-related diseases. Understanding the mechanisms underlying immunosenescence is critical to develop targeted interventions to support healthy aging and improve vaccine effectiveness in older adults.