

УДК 612.017.1-053.9(470.11)

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА СЕВЕРЕ

© 2017 г. Е. В. Сергеева, А. И. Леванюк

Институт физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики РАН, г. Архангельск

Проведен сравнительный анализ иммунологической реактивности у пожилых и старых людей и лиц среднего возраста, родившихся и всю жизнь проживающих на Севере. Анализируя уровни различных клинических проявлений недостаточности иммунной защиты в зависимости от возраста, можно сказать, что с возрастом нарастает частота регистрации хронических воспалительных процессов, а также болезней, в патогенезе которых лежат гиперчувствительность замедленного типа и высокого уровня аутоиммунные реакции. Выявлено, что увеличение концентраций в крови гликопротеинов муцинового типа с увеличением возраста связано с необходимостью более эффективной защиты со стороны покровного эпителия слизистых путем активизации эпителиоцитов, неспецифических функций барьерных органов и местных реакций иммунитета. Содержание и состав клеток мукозоассоциированной ткани пополняется миграцией нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, натуральных киллеров. Складывается впечатление, что уровни активности фагоцитов, особенно это касается нейтрофилов, зависят от концентраций микроорганизмов на барьерных органах и регулируются функциональным состоянием клетки в паракринном сообществе. В тех случаях, когда реакции врожденного иммунитета не справляются с патогенным влиянием микрофлоры, данное паракринное сообщество клеток инициирует развитие специфических реакций адаптивного иммунитета. Повышение содержания цитокинов, цитотоксических лимфоцитов, лимфопролиферация являются отражением тех реакций, которые направлены на сохранение гомеостаза в условиях снижения или утраты порога нормы или нарастания резистентности к тормозящему влиянию гомеостатических стимулов.

Ключевые слова: иммунитет, антигены, старение, Север

IMMUNOLOGICAL RESPONSIVENESS OF THE AGED IN THE NORTH

E. Sergeeva, A. Levanuk

Institute of Environmental Physiology, Federal Center for Integrated Arctic Research,
Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The comparative analysis of immunological responsiveness in the elderly and old people and middle-aged persons, born and lived in the north has been carried out. Analyzing levels of various clinical manifestations of immune protection insufficiency depending on the age, one can say that the frequency of registration of chronic inflammatory processes, and also diseases in which pathogenesis hypersensitivity of delayed type and high level autoimmune reactions lie increase with age. It has been revealed that densification of mucin glycoproteins in blood with age increase was connected with necessity of more effective protection of the surface epithelium of the mucous by epitheliocytes activation, nonspecific barrier function and local immunity reactions. The content and the structure of cell-associated mucous tissue are refilled by migration of neutrophils, mid cells / macrophages, natural killer cells. One gets the impression that the levels of phagocytic activity, especially neutrophils depend on microorganisms concentration in the barrier organs and are regulated by functional state of the cells in paracrine community. In cases when response of innate immunity cannot cope with the influence of pathogenic microflora, this community of paracrine cells initiates the development of specific reactions of adaptive immunity. Content increasing of cytokines, cytotoxic lymphocytes, lymphoproliferation are a reflection of those reactions, which are aimed at preservation of homeostasis in conditions of decrease or loss of threshold standards, or resistance increase to the inhibitory effect of homeostatic stimuli.

Keywords: immunity, anti-genes, aging, North

Библиографическая ссылка:

Сергеева Е. В., Леванюк А. И. Иммунологическая реактивность людей пожилого и старческого возраста на Севере // Экология человека. 2017. № 1. С. 34–40.

Sergeeva E., Levanuk A. Immunological Responsiveness of the Aged in the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 1, pp. 34-40.

Многочисленные теории старения фактически сводятся к двум мнениям. Одно рассматривает процесс старения как закономерный, генетически запрограммированный процесс и логическое следствие дифференцировки, роста, созревания. Другое считает решающим накопление случайных мутаций. Сегодня большинство исследователей предпочитают первый вариант, хотя решающих доказательств за или против указанных мнений всё ещё нет.

В этиологии и патогенезе старения можно отдать предпочтение механизмам иммунного характера. Для этого существует достаточно много неопровержимых закономерностей: возрастная инволюция центрального органа иммунитета тимуса, снижение эффективности защиты от вирусной репликации и генетически программируемого иммунного распознавания, расстройства функции клеточно-опосредованной защиты. Центральным звеном в патогенезе

многих связанных со старением болезней, таких как аутоиммунные, сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность и даже расстройства центральной нервной системы, является недостаточность иммунных функций.

Методы

Проанализированы результаты иммунологического обследования 514 человек, родившихся и проживающих в г. Архангельске: 255 лиц в возрасте от 60 до 93 лет, 259 — в возрасте от 45 до 59 лет.

Обследованные лица были разделены на группы согласно Схеме возрастной периодизации развития человека, учитывающей анатомические, физиологические, социальные факторы, которая была принята на VII конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии в 1965 году. В ней выделяют 12 возрастных периодов. Согласно предложенной классификации обследованных разделили на 4 возрастных периода: период зрелости (45–59 лет), пожилой (60–74), старческий (75–89) и долгожители (90 и более).

Обследование проводили с письменного согласия респондентов и соблюдением основных норм биоэтической этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями на 2008 год).

Исследование выполнено в соответствии с комплексным планом НИР Института физиологии природных адаптаций УрО РАН «Выявление иммунных, эндокринных и метаболических маркеров возрастных перестроек функций человека, разработка методов сохранения работоспособности и продления активного периода жизни. Разработка методов активизации клеточного противоракового иммунитета» (регистрационный номер 0120.0.951605) и при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» 2008–2012; программы Президиума УрО РАН (постановление № 1–5 от 21.01.2010).

Для исследования брали периферическую венозную кровь (10 мл) из локтевой вены утром натощак. Исследовали кал, мочу, отделяемое зева; активность фагоцитоза, содержание фенотипов Т- и В-лимфоцитов, уровень раково-эмбрионального антигена, содержание иммуноглобулинов, цитокинов и сорбционную активность эпителия слизистых. Цитограмму, фагоцитоз изучали в мазках, которые фиксировали по Маю — Грюнвальду и окрашивали по Романовскому — Гимзе; подсчет производили из расчета на 100 клеток при увеличении в 900 раз. Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Воупт (1976). Для фенотипирования лимфоцитов использовали непрямую иммунопероксидазную реакцию с применением моноклональных антител (НПЦ «Мед-БиоСпектр» г. Москва). Количественное определение

сывороточных иммуноглобулинов проводили методом радиальной иммунодиффузии (Manchini C. V. et al., 1965). Учет результатов проводили на спектрофотометре «MULTISKAN MS» фирмы LABSYSTEMS (Финляндия). Фагоцитарную активность нейтрофилов и концентрации циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) определяли с помощью тест-набора «Реакомплекс» (г. Чита). В сыворотке крови методом «конкурентного» иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание гликопротеидов, иммуноглобулинов и цитокинов с реактивами «BIOSOURCE», США. Оценку состава и количества микрофлоры производили микроскопией и бактериологическими методами. Для характеристики активности эпителия слизистых изучали сорбционную способность эпителия в отношении аутомикрофлоры из расчёта среднего содержания бактерий на клетку. Результаты исследования обработаны статистически с определением средних величин и представлены как средняя арифметическая \pm ошибка средней ($M \pm m$), значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость присваивалась при $p < 0,05$. Корреляции между показателями выявлены с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением коэффициента корреляции (r) и оценкой его значимости. Использовался пакет компьютерной программы «Microsoft Excel MX» и «Statistica 6.0».

Результаты

В возрасте 60–74 лет снижается содержание циркулирующих в периферической крови нейтрофильных гранулоцитов (41,25 %). В дальнейшем эта ситуация исправляется: уровни выявления нейтропении и дефицита фагоцитарной активности нейтрофилов среди лиц старше 75 лет оказываются близкими к таковым в возрастной группе лиц 45–59 лет. С возрастом по мере снижения доли активных фагоцитов растёт фагоцитарное число ($r = 0,62$). Это даёт возможность заключить, что в старости недостаточность фагоцитарной защиты компенсируется повышением интенсивности фагоцитоза.

Данная закономерность прослеживается при обследовании людей разных возрастных групп. Условно приняв за увеличение интенсивности фагоцитоза величину фагоцитарного числа (не менее 10), установили, что данная компенсаторная реакция развивается у 213 из 306 обследуемых лиц первой возрастной группы (69,61 %); у пожилых и старых людей увеличение интенсивности фагоцитоза в случаях низкой активности фагоцитов наблюдали у 78 из 162 обследуемых (48,15 %). Итак, дефицит активности фагоцитов компенсируется повышением интенсивности фагоцитоза; уровень компенсаторного повышения эффективности фагоцитарной защиты регистрируется и у лиц среднего возраста в $(69,61 \pm 1,78)$ % случаев, и у старых людей в $(48,15 \pm 1,35)$ % случаев. Таким образом, с возрастом снижается не только удельный вес активно фагоцитирующих гранулоцитов периферической

крови, но и уровень компенсаторного повышения интенсивности фагоцитоза этими клетками.

Дефицит содержания IgA (22,91 %) в крови ассоциирован с низкой сорбционной способностью эпителия, и нет никаких оснований полагать, что сорбционная способность клеток эпителия может компенсировать недостаток IgA. Скорее всего, именно дефицит иммуноглобулинов данного класса способствует снижению сорбционной активности эпителия.

Анализируя состояние врожденного иммунитета в пожилом и старческом возрасте, можно сказать, что старость, скорее всего, сопряжена со снижением функциональной активности нейтрофилов, моноцитов, натуральных киллеров. Есть все основания полагать, что снижение функциональной активности клеток, определяющих неспецифическую иммунную защиту, компенсируется повышением их количества и сдвигом влево с увеличением молодых форм. Резервные возможности увеличения эффективности работы клеток, выполняющих барьерные функции, имеются в старости, что подтверждается повышением доли активных фагоцитов при иммуностимуляции полисахаридами ламинарии и повышением сорбционной способности покровного эпителия. Можно полагать, что повышение концентрации в крови гликопротеинов муцинового типа с увеличением возраста связано с необходимостью более эффективной защиты со стороны покровного эпителия слизистых, которая обеспечивает путем активизации эпителиоцитов неспецифические функции барьерных органов и местные реакции адаптивного иммунитета [7, 9, 10].

В процессе старения повышается уровень системного влияния цитокинов на состояние иммунного статуса; старение характеризуется увеличением удельного веса лиц с повышенными концентрациями IL-1 β (с 16,21 до 22,22 %), IL-2 (с 31,08 до 41,66 %), IL-4 (с 18,92 до 22,45 %), IL-6 (с 20,27 до 26,53 %), TNF α (с 18,48 до 26,53 %) в период 60–74 лет с последующим снижением частоты регистрации высоких уровней содержания и средних концентраций у лиц более старших возрастных групп.

Изучение спектра цитокинов в периферической крови у людей в зависимости от возраста позволило в целом заключить, что с увеличением продолжительности жизни концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и количество лиц с повышенными концентрациями различных цитокинов растут. Установлено, что эффекты цитокинов зависят от исходного состояния: при лимфопении уровни пролиферации и порог чувствительности выше, что требует менее значительных доз интерлейкина [15]. Наиболее высокие уровни выявлены в возрасте 60–74 лет: IL-1 β ($1,98 \pm 0,06$) пг/мл; IL-2 ($8,35 \pm 0,09$) пг/мл; IL-4 ($16,34 \pm 0,13$) пг/мл; IL-6 ($15,94 \pm 0,11$) пг/мл; TNF α ($19,68 \pm 0,04$) пг/мл. В дальнейшем прослеживается четкая тенденция к их снижению. Так, в возрасте 75–89 и 90 и более лет концентрации цитокинов составили соответственно: IL-1 β ($1,58 \pm 0,06$) и ($1,47 \pm 0,09$) пг/мл; IL-2

($7,67 \pm 0,08$) и ($7,34 \pm 0,12$) пг/мл; IL-4 ($8,23 \pm 0,15$) и ($9,04 \pm 0,14$) пг/мл; IL-6 ($12,52 \pm 0,19$) и ($7,32 \pm 0,15$) пг/мл; TNF α ($11,47 \pm 0,18$) и ($5,64 \pm 0,16$) пг/мл. Возрастная динамика изменения среднего содержания цитокинов в целом характеризуется повышением. Максимальные концентрации для большинства исследуемых цитокинов регистрируются у лиц возрастной группы 60–74 лет. Исключение составляет интерферон-гамма, содержание которого становится наиболее высоким ($7,43 \pm 0,11$) пг/мл у людей 75–89 лет. Концентрация IL-2 ($8,35 \pm 0,09$) пг/мл, повысившись в возрасте 60–74 лет, в дальнейшем остается фактически на том же уровне. Динамика изменения остальных цитокинов характеризуется заметным снижением их уровня в дальнейшем, после резкого увеличения в возрастной период 60–74 лет. Наиболее резко (в 2–4 раза) в этот период повышаются IL-4 ($16,34 \pm 0,13$) пг/мл и TNF α ($19,68 \pm 0,04$) пг/мл. Динамика уровня заболеваемости и цитокиновой активности не совпадает: вне зависимости от нозологии с возрастом растет частота регистрации заболеваемости, в том числе хронических воспалительных процессов (с 46,54 до 80,70 %), аутоиммунных (с 14,47 до 33,33 %) и онкологических (с 15,09 до 24,56 %) заболеваний.

Шединг, с помощью которого появляются дополнительные концентрации гликопротеинов в крови, ассоциируется с активизацией клетки. Есть мнение, что раково-эмбриональный антиген (РЭА) повышает сопротивляемость и барьерные функции слизистых, в том числе у пациентов пожилого возраста с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. Шединг ассоциируют с активизацией клетки, но повышение экспрессии дифференцировочных молекул не всегда влечет за собой увеличение содержания их внеклеточных форм, ибо они могут быть связаны в ЦИК и содержат значительные концентрации иммуноглобулинов [6].

У клинически здоровых на момент обследования людей старше 60 лет в 16,66 % случаев отмечаются повышенные концентрации РЭА, в то время как в группе обследуемых 45–59 лет частота регистрации повышенных уровней РЭА была в 2,5 раза меньше (6,89 %). В дальнейшем с возрастом увеличение частоты регистрации повышенных концентраций РЭА не выявляется. Частота повышенного содержания в крови СА19-9, образующегося в пищеварительном тракте, протоках поджелудочной железы и печени, а также эпителиальными клетками бронхов, наиболее высока в возрастной группе обследуемых 75–89 лет (7,89 %). СА72-4, как и СА19-9, продуцируется эпителием органов желудочно-кишечного тракта; повышенные его уровни содержания заметно нарастают с 60 до 89 до лет (5,56 %). СА15-3 и СА125 также являются продуктом эпителия желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и поверхностным антигеном покровного эпителия протоков молочных желез. Наиболее часто повышенные их концентрации реги-

стрировали в возрасте 60–74 лет (11,11 и 13,88 % соответственно).

Динамика изменения среднего содержания онкофетальных антигенов характеризуется четким повышением концентрации у лиц группы 60–74 лет ($2,54 \pm 0,185$) нг/мл. Привлекают внимание более значимые концентрации СА19-9 ($23,14 \pm 0,73$) ед./мл по сравнению с содержанием других изучаемых в работе маркеров (таблица), что, вероятно, может быть объяснено наличием липидного компонента в его составе и преимущественным синтезом данного гликопротеида эпителием кишечника.

Среднее содержание онкофетальных антигенов в сыворотке крови в зависимости от возраста ($M \pm m$)

Изучаемый параметр, пределы физиологического уровня	45–59 лет (n=58)	60–74 года (n=36)	75–89 лет (n=39)	>90 лет (n=36)
РЭА, до 5 нг/мл	$1,96 \pm 0,14$	$2,54 \pm 0,18^*$	$2,08 \pm 0,26$	$1,97 \pm 0,19$
СА19-9, до 30 МЕ/мл	$16,39 \pm 0,52$	$23,14 \pm 0,73^{**}$	$19,36 \pm 0,69^*$	$18,95 \pm 0,75$
СА 72-4, до 3 нг/мл	$0,38 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,11^{**}$	$0,42 \pm 0,07^{**}$	$0,45 \pm 0,09$
СА 125, до 30 МЕ/мл	$9,38 \pm 0,32$	$8,36 \pm 0,55$	$7,24 \pm 0,64$	$7,46 \pm 0,47$
СА 15-3, до 22 МЕ/мл	$7,65 \pm 0,38$	$9,74 \pm 0,43$	$8,35 \pm 0,51$	$7,22 \pm 0,47$

Примечание. Значимость различий показателей: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Наиболее высокий уровень шединга гликопротеинов ($3,35 \pm 0,28$) нг/мл наблюдается при колитах, без существенных различий их концентраций в случаях наложения аутоиммунных реакций при колите Крона ($3,98 \pm 0,21$) нг/мл.

С возрастом увеличивается и сорбционная способность эпителия (цитoadгезия) слизистых оболочек. Сорбционная способность клеток покровного эпителия, конечно, связана только с увеличением концентрации микроорганизмов на покровных тканях у пожилых людей, поскольку сорбционная способность хоть и зависит от концентрации бактерий, но практически одинакова в отношении не только живых, но и мертвых микроорганизмов и ассоциируется с выработкой клетками эпителия фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β и каспазы-1 [17]. Так, в 45–59 лет среднее количество бактерий на клетку эпителия слизистой толстого кишечника составляет $125,34 \pm 11,36$, в возрастной группе 60–74 лет уровень сорбированных бактерий возрастает до ($154,27 \pm 12,43$) бакт./кл., оставаясь в дальнейшем практически на этом же уровне в возрасте 75–89 лет и более 90 лет (соответственно ($159,54 \pm 13,83$) и ($149,36 \pm 14,54$) бакт./кл.).

В каловых массах практически здорового взрослого человека содержится 10^{6-8} различных клеток/мл. В клеточном составе преобладают клетки эпителия, лимфоциты составляют в среднем ($15,25 \pm 1,23$) %,

лимфоретикулярных клеток в норме несколько меньше ($13,25 \pm 0,87$) %, макрофаги составляют всего ($6,42 \pm 0,51$) %, плазматические клетки встречаются редко – ($2,37 \pm 0,34$) %. Эпителиальные клетки обладают способностью к цитoadгезии. Уровень дефицита сорбционной способности эпителия кишечника резко повышается уже в возрасте 45–59 лет ($15,68 \pm 1,13$) до ($38,04 \pm 2,35$) %, но в дальнейшем даже у долгожителей остается на том же уровне ($38,89 \pm 2,06$) %. Имеется четкая прямая взаимосвязь активности фагоцитарной защиты с сорбционной способностью эпителия ($r = 0,61$), а также с содержанием sIgA ($r = 0,53$). Взаимосвязь уровней фагоцитарной защиты и сорбционной активности эпителия вполне понятна, поскольку сорбция на клетке является одним из этапов фагоцитоза. Зависимость сорбционной способности эпителия от иммуноглобулинов класса А может быть объяснена с нескольких позиций. Клетки врожденного иммунитета мукозоассоциированной ткани слизистых оболочек (макрофаги (CD11b+), дендритные клетки (CD103+, CD11c/CD11b+) и лимфоциты (ILC) контролируют синтез полипотентного IgA посредством противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β [14, 15].

Содержание дифференцированных и активированных Т-лимфоцитов в периферической крови с возрастом практически не меняется. Так, содержание Т-хелперов в различные возрастные периоды жизни составляет 0,68 (0,52–0,76) и 0,65 (0,51–0,79) $\times 10^9$ кл./л.

Повышается активность лимфопротекции с увеличением количества CD10+ (0,36 (0,31–0,65) и 0,49 (0,32–0,59) $\times 10^9$ кл./л), активность дифференцировки иммунокомпетентных клеток фактически не меняется: содержание CD4+ и CD8+ не изменяется с возрастом – 0,68 (0,52–0,76) – 0,65 (0,51–0,79) $\times 10^9$ кл./л и 0,39 (0,25–0,61) – 0,48 (0,33–0,69) $\times 10^9$ кл./л. соответственно. Практически неизменное содержание дифференцированных (CD4+ и CD8+) Т-лимфоцитов в процессе старения несколько противоречит устоявшемуся мнению. Однако устоявшееся мнение о снижении функциональной активности Т- и В-лимфоцитов тоже неоднозначно. Наряду с мнением о снижении активности реакций гиперчувствительности [12] есть сведения и о повышении уровня этих реакций у стариков [4, 16]. Имеются также сведения о том, что не существует очевидных связанных с возрастом внутренних дефектов в популяции клеток предшественников костного мозга в отношении генерирования функциональных Т-клеток памяти [11, 18]. Появляются данные о довольно высокой реакции лимфоцитов с увеличением содержания в крови Т-лимфоцитов (до 81,3 %), в том числе Т-хелперов (69,2 %), Т-супрессоров (30,8 %) при ишемической болезни сердца [5], инсульте и гипертонической болезни в старческом возрасте. Кроме того, известно, что с возрастом наблюдается повышение количества Т-клеток в костном мозге, селективный хоминг-эффект зрелых CD8+ лимфоцитов

и изменение соотношения CD4+ и CD8+. Вероятно, это необходимо для контроля над процессами пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток путем контактных взаимодействий или через продукцию цитокинов.

Трансферрин поддерживает клеточную пролиферацию, обеспечивая клетки железом для осуществления важнейших метаболических реакций. При различных лимфопролиферативных процессах лимфоциты сами начинают автономный синтез трансферрина или утилизируют железо трансферриннезависимым путем. Экспрессия рецепторов CD71+ обеспечивает клетку дополнительной энергией для активизации секреции IL-2 и последующей дифференцировки. Увеличение частоты содержания повышенных концентраций с 6,52 % в возрасте 45–59 лет до 11,12 у лиц старше 75 лет фактически свидетельствует об увеличении энергетических затрат для сохранения иммунного гомеостаза.

Старение сопровождается повышением концентраций сывороточных IgM (с 22,82 до 41,56 г/л), IgG (16,37 и 25,00 г/л), IgA (18,48 и 28,58 г/л) и особенно IgE (20,65 и 36,11 г/л) на фоне выраженного нарастания аутоенсибилизации с увеличением концентраций и расширения спектра аутоантител [3]. При этом не снижается, и даже нарастает активность антителообразования с акцентом на аутоенсибилизацию и переключение синтеза на IgE, что свидетельствует о процессе снижения толерантности к собственным антигенам. Наиболее высокие уровни повышенных концентраций антител установлены в группе лиц пожилого возраста (60–74 года) с четким увеличением числа повышенных уровней аутоантител к двухспиральной ДНК (33,78 %), рибонуклеопротеину (16,33 %), липопротеидам низкой плотности (25,68 %), фосфатидиловой кислоте (28,38 %) и фосфатидил-инозитолу (22,97 %). Изменение числа повышенных уровней содержания аутоантител в возрастном аспекте характеризуется также снижением аномально высоких концентраций в старших возрастных группах, особенно 90 лет и более. Указанная закономерность выявляется в отношении всех изучаемых в работе аутоантител, но особенно антител к фосфатидил-серину, да и снижение уровня содержания этих аутоантител регистрируется раньше, уже среди лиц пожилого возраста. Известно, что основным индуктором синтеза реактинов является ФНО- α , который значительно повышается в пожилом и старческом возрастных периодах [2].

В возрасте 60–89 лет снижается содержание в крови CD95+ лимфоцитов 0,43 (0,39–0,55) – 0,35 (0,31–0,57) $\times 10^9$ клеток/л на фоне активизации лимфопролиферации и достаточно высокого уровня дифференцированных Т-клеток (CD4+ CD8+ соответственно 0,68 (0,49–0,77) и 0,48 (0,33–0,69) $\times 10^9$ клеток/л. Численность CD95+ у лиц в возрасте 45–59 лет составляет 0,43 (0,39–0,55) $\times 10^9$ кл./л, в более старшей возрастной группе (60–74 года) медиана содержания данных клеток снижается до

0,36 (0,35–0,59) $\times 10^9$ кл./л, а в возрасте 75–89 лет она составляет 0,35 (0,31–0,57) $\times 10^9$ кл./л. Содержание активированных Т-лимфоцитов и особенно пролиферирующих в данной возрастной динамике нарастает: частота повышенных концентраций составляет соответственно 9,78; 14,86 и 14,29 %. Известно, что апоптоз и экспрессия CD95+ наиболее выражены на дифференцированных, зрелых клетках и минимальны в отношении молодых клеток. В этом есть биологический смысл элиминации клеток, выполнивших свою функцию, и сохранения молодых элементов [13]. Торможение апоптоза, индуцированного внешним путем у старых людей, вероятно, тоже имеет смысл для сохранения достаточного уровня активности иммунокомпетентных клеток. Возможно, снижение активности внешнего пути инициации апоптоза лимфоцитов у старых людей объясняется повышенным уровнем шединга костимулирующих рецепторов и CD95 [1].

В возрасте 60–74 лет доля активных фагоцитов составила в среднем (46,12 \pm 5,27) %, снизившись с (51,34 \pm 4,56) %. Подобная закономерность выявлена и относительно нейтропении (соответственно (2,87 \pm 0,32) и (3,28 \pm 0,29) $\times 10^9$ кл./л). В этот период заметно выше концентрации и частота регистрации повышенных концентраций С-реактивного белка (18/24,32 %), IL-1 β (1,98 \pm 0,06) %, провоспалительных цитокинов IL-4 (14/18,92 %) и IL-6 (15/20,27 %). Учитывая интенсивность метаболических процессов микроорганизмов и закономерности влияния филогенетических взаимоотношений, мы склонны считать, что в этот возрастной период наиболее активны реакции превентивного воспаления.

Частота регистрации повышенных концентраций провоспалительных IL-4 и IL-6 (9,04 \pm 0,14) и (7,32 \pm 0,15) пг/мл соответственно заметно снижается у лиц старше 90 лет. Скорее всего, в повышении содержания указанных цитокинов в крови у людей возрастных групп 60–74 лет (16,34 \pm 0,13) и (15,94 \pm 0,11) пг/мл и 75–89 лет (8,23 \pm 0,15) и (12,52 \pm 0,19) пг/мл соответственно играют роль именно болезни. Тем более что у лиц старше 90 лет заметно снижаются и средние концентрации TNF α (5,64 \pm 0,16) пг/мл, и доля повышенных уровней TNF α (22,22 %). Имеется достаточно много литературных данных о повышении содержания именно этих цитокинов при атеросклерозе, ожирении, метаболическом синдроме, ишемической болезни сердца и гипертензии. Именно эти болезни, к сожалению, сопровождают старость.

Рост уровня заболеваемости начинается с 60 лет и постепенно нарастает, в том числе и у долгожителей: растет удельный вес хронической патологии (46,54 и 80,70 %), аутоиммунных болезней (14,47 и 33,33 %), злокачественных новообразований (15,09 и 24,56 %). Исключение составляет ГЧНТ, доля которой заметно снижается у людей в возрасте 75 и более лет (17,04 и 8,77 %), несмотря на повышение в эти периоды содержания в крови реактинов.

При увеличении продолжительности жизни людей во всем мире существенно возрастает роль хронических воспалительных процессов. Так, заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями кишечника за последние 50 лет возросла с 8–14 на 100 тыс. населения до 120–200/100 тыс., уровень заболеваемости болезнью Крона возрос с 6–15 до 50–100/100 тыс. [8]. Эндогенные инфекции более чем в половине случаев протекают субклинически и выявляются только по существенным уровням соответствующих антител.

Обсуждение результатов

Наиболее ответственным периодом формирования иммунного статуса у пожилых и старых людей является возраст 60–74 лет, когда резко снижаются защитные функции врожденного иммунитета и возрастает частота регистрации нейтропении (41,65 %), дефицита фагоцитарной защиты (48,64 %) и IgA (22,91 %) на фоне интенсивной колонизации слизистых оболочек микроорганизмами. В возрасте 60–74 лет повышается уровень системного влияния цитокинов, что проявляется увеличением удельного веса лиц с повышенными концентрациями IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ , TNF α с последующим снижением частоты их регистрации у людей старше 75 лет. Снижение защитной барьерной функции слизистых у пожилых людей обуславливает соответствующие компенсаторные реакции: сохранение интенсивности сорбционной способности эпителиоцитов и активности фагоцитоза, а также повышение концентраций РЭА и IgE. При старении адаптивный иммунитет обеспечивается достаточно высоким уровнем активизации и пролиферации иммунокомпетентных клеток, а также дифференцированных Т- и В-лимфоцитов. При старении не снижается и даже нарастает активность антителообразования, в том числе IgE и аутоантител, что свидетельствует о снижении толерантности к собственным антигенам. Снижение активности апоптоза Т-лимфоцитов на фоне относительно высоких концентраций цитотоксических лимфоцитов и Т-хелперов у пожилых людей создает достаточный уровень их содержания для обеспечения адаптивного иммунного ответа.

Список литературы

1. Добродеева Л. К., Поletaева А. В., Карякина О. В. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2014. 200 с.
2. Добродеева Л. К., Сенькова Л. В., Репина В. П., Ставинская О. А. Физиологическая роль IgE // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. № 2. С. 32–33.
3. Добродеева Л. К., Сенькова Л. В., Лютфалиева Г. Т. Содержание аутоантител у практически здоровых людей // Физиология человека. 2006. № 1. С. 99–107.
4. Пальцев А. И., Кузнецова Е. А. Клинико-иммунологические особенности ранних форм абдоминальной ишемической болезни у военнослужащих // Медико-фармацевтический журнал. 2007. № 7. С. 226–227.

5. Самодова А. В., Добродеева Л. К. Роль шеддинга в активности иммунокомпетентных клеток с реактивным механизмом защиты // Физиология человека. 2012. № 3. С. 114.

6. Bristow C. L., Lyford L. K., Stevens D. P., Flood P. M. Elastase is a constituent product of T-cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. Vol. 181. P. 232–236.

7. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Secsik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. 2011. Vol. 40, N 6. P. 1785–1794.

8. Demaria S., Schwab R., Gottensman S. R., Buskin Y. Soluble beta 2-macroglobulin-free class I heavy chains are reared from that surface of activated and leukemia cells by a metalloprotease // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. P. 6689–6694.

9. Hwang C., Gatanaga M., Granger G., Gatanaga T. Mechanism of release of soluble forms of tumor necrosis factor/lymphotoxin receptors by phorbol myristate acetate-stimulated human THP-1 ctlls in vitro // J. Immunol. 1993. Vol. 151. P. 5631–5638.

10. Eaton Sheri M., Maue Alexandr C., Swain Susan L., Haynes Laura. Bone marrow precursor cells from aged mice generate CD4 Tcells that function well in primary and memory responses // J. Immunol. 2008. Vol. 181, N 7. P. 4825–4831.

11. Green D. R., Reed J. C. Mitochondria and apoptosis // Science. 1998. Vol. 281. P. 1309–1312.

12. Koleva Georgieva D. N., Sivkova N. P., Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL1 β , IL-6, TNF α and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy // Folia. med. 2011. Vol. 53, N 2. P. 44–50.

13. Macpherson A. J., Geuking M. B., MacCoy K. D. Ho meland security: IgA at the frontiers of the body // Trends Immunol. 2012. Vol. 33. P. 160–167.

14. Mantis N. J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgAs complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut // Mucosal Immunol. 2011. Vol. 4. P. 603–611.

15. Palmer M. J., Mahajan V. S., Chen J., Irvine D. J., Lauffenburger D. A. Signaling thres Bholds governheterogeneity in IL-7-receptor-mediated responses of naïve CD8+ T-cells // Immunol. and cell Biol. 2011. Vol. 89, N 5. P. 581–594.

16. Roberts-Thomson I. C., Whittingham S., Young-chaiyud U., McKay I. R. Ageing, immune response and mortality // Lancet. 1974. Vol. 2. P. 368–370.

17. Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. Cytoadherence-dependent induction of inflammatory response by Mycoplasma pneumonia // Immunology. 2011. Vol. 133, N 1. P. 51–61.

18. Stutman O. Cell-mediated immunity and aging // Fed. Proc. 1974. Vol. 33. P. 2028–2032.

References

1. Dobrodeeva L. K., Poletaeva A. V., Karyakina O. V. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [Interactions in the immune system]. Yekaterinburg, 2014, 200 p.
2. Dobrodeeva L. K., Senkova L. V., Repina V. P., Stavinskaya O. A. Physiological role of IgE. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoj akademicheskoi nauki* [Messenger of the Ural medical academic science]. 2009, 2, pp. 32–33. [in Russian]
3. Dobrodeeva L. K., Senkova L. V., Lyutfaliyeva G. T. Content of autoantibodies in healthy people. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology]. 2006, 1, pp. 99–107. [in Russian]
4. Paltsev A. I., Kuznetsova E. A. Clinical and immunological features of early forms of abdominal ischemic disease in military

- personnel. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal* [Medico-pharmaceutical magazine]. 2007, 7, 226 p. [in Russian]
5. Samodova A. V., Dobrodeeva L. K. Wedding Role in the activity of immunocompetent cells with reagenic protection mechanisms. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology]. 2012, 3, 114 p. [in Russian]
6. Bristow C. L., Lyford L. K., Stevens D. P., Flood P. M. Elastase is a constituent product of T-cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991, 181, pp. 232-236.
7. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Secsik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011, 40 (6), pp. 1785-1794.
8. Demaria S., Schwab R., Gottensman S. R., Buskin Y. Soluble beta 2-macroglobulin-free class I heavy chains are released from that surface of activated and leukemia cells by a metalloprotease. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, pp. 6689-6694.
9. Hwang C., Gatanaga M., Granger G., Gatanaga T. Mechanism of release of soluble forms of tumor necrosis factor/lymphotoxin receptors by phorbol myristate acetate-stimulated human THP-1 cells in vitro. *J. Immunol.* 1993, 151, pp. 5631-5638.
10. Eaton Sheri M., Maue Alexandr C., Swain Susan L., Haynes Laura. Bone marrow precursor cells from aged mice generate CD4 T cells that function well in primary and memory responses. *J. Immunol.* 2008, 181 (7), pp. 4825-4831.
11. Green D. R., Reed J. C. Mitochondria and apoptosis. *Science*. 1998, 281, pp. 1309-1312.
12. Koleva Georgieva D. N., Sivkova N. P., Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL1 β , IL-6, TNF α and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy. *Folia. med.* 2011, 53 (2), pp. 44-50.
13. Macpherson A. J., Geuking M. B., MacCoy K. D. Homeland security: IgA at the frontiers of the body. *Trends Immunol.* 2012, 33, pp. 160-167.
14. Mantis N. J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgAs complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2011, 4, pp. 603-611.
15. Palmer M. J., Mahajan V. S., Chen J., Irvine D. J., Lauffenburger D. A. Signaling thresholds govern heterogeneity in IL-7-receptor-mediated responses of naive CD8+ T-cells. *Immunol. and cell Biol.* 2011, 89 (5), pp. 581-594.
16. Roberts-Thomson I. C., Whittingham S., Young-chaiyud U., McKay I. R. Ageing, immune response and mortality. *Lancet*. 1974, 2, pp. 368-370.
17. Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. Cytoadherence-dependent induction of inflammatory response by *Mycoplasma pneumoniae*. *Immunology*. 2011, 133 (1), pp. 51-61.
18. Stutman O. Cell-mediated immunity and aging. *Fed. Proc.* 1974, 33, pp. 2028-2032.

Контактная информация:

Сергеева Елена Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики РАН

Адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: sergeeva0901@mail.ru