

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI642739>

Клеточные и гуморальные механизмы иммунного старения

И.В. Нестерова^{1,2}, С.В. Ковалева¹, Г.А. Чудилова¹, Е.А. Поезжаев¹, А.И. Пирогова¹,
В.Н. Чапурина¹, Л.В. Ломтатидзе¹, Ю.В. Тетерин¹, С.Н. Пиктурно¹, А.Д. Сафонцева¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;

² Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Несмотря на достигнутый успех в увеличении средней продолжительности жизни, всё ещё актуальны проблемы повышения качества жизни людей пожилого и старческого возраста, профилактики и терапии возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов. Важнейшую роль в процессе старения играет иммунная система, функционирование которой претерпевает широчайший спектр изменений, в совокупности называемых «иммуностарением». Старение клеток иммунной системы связано с укорочением теломерных участков хромосом, утратой гомеостаза белков (протеостаза), митохондриальной дисфункцией, повреждением ДНК, оксидативным стрессом. Стареющие клетки характеризуются устойчивостью к апоптозу, блоком клеточного цикла и аномальной продукцией провоспалительных цитокинов, приводящих к развитию хронического низкоинтенсивного воспаления. При этом эффекторные механизмы иммунного ответа истощаются, что сопровождается низкой способностью иммунной системы адекватно отвечать на антигенный стимул. Происходят атрофия тимуса, истощение состава костномозговых ниш, смещение гемопоза в сторону миелоидного ростка, изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов. Кроме того, нарушаются эффекторные функции нейтрофильных гранулоцитов, однако характер изменения их функционирования при иммуностарении изучен недостаточно, поэтому требуются дополнительные исследования, направленные на установление характера дисфункций нейтрофильных гранулоцитов при иммуностарении.

Ключевые слова: иммуностарение; старение; врождённый иммунитет; нейтрофильные гранулоциты; адаптивный иммунитет.

Как цитировать:

Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Поезжаев Е.А., Пирогова А.И., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В., Тетерин Ю.В., Пиктурно С.Н., Сафонцева А.Д. Клеточные и гуморальные механизмы иммунного старения // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 2. С. 82–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/CI642739>

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci642739>

Cellular and humoral mechanisms of immune aging

Irina V. Nesterova^{1,2}, Svetlana V. Kovaleva¹, Galina A. Chudilova¹, Elisey A. Poezhaev¹, Anna I. Pirogova¹, Valeria N. Chapurina¹, Lyudmila V. Lomtatidze¹, Yuriy V. Teterin¹, Svetlana N. Pikturno¹, Anastasia D. Safontseva¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

ABSTRACT

Despite significant advancements in extending average life expectancy, challenges persist in enhancing the quality of life for elderly and senile individuals, preventing and treating age-associated diseases and managing geriatric syndromes. The immune system plays a crucial role in aging, undergoing extensive functional changes collectively referred to as immunosenescence. Cellular aging within the immune system is associated with telomere shortening, proteostasis loss, mitochondrial dysfunction, DNA damage, and oxidative stress. Senescent cells are characterized by resistance to apoptosis, cell cycle arrest, and abnormal production of pro-inflammatory cytokines, leading to chronic low-grade inflammation. Concurrently, the effector mechanisms of the immune response become depleted, resulting in a reduced ability of the immune system to adequately respond to antigenic stimuli. Thymic atrophy, depletion of bone marrow niches, a shift in hematopoiesis toward the myeloid lineage, and alterations in lymphocyte subpopulation ratios occur. Additionally, the effector functions of neutrophil granulocytes are impaired. However, the nature of these functional changes in immunosenescence remains insufficiently studied, requiring further research to determine the specific dysfunctions of neutrophil granulocytes in aging.

Keywords: immunosenescence; aging; innate immunity; neutrophil granulocytes; adaptive immunity.

To cite this article:

Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, Poezhaev EA, Pirogova AI, Chapurina VN, Lomtatidze LV, Teterin YuV, Pikturno SN, Safontseva AD. Cellular and humoral mechanisms of immune aging. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(2):82–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci642739>

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря достижениям современной науки и медицины средняя продолжительность жизни человека ежегодно возрастает, что сопровождается увеличением доли людей пожилого и старческого возраста в человеческой популяции. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, количество лиц пожилого и старческого возраста к 2020 году достигло 1 млрд человек, а при сохранении существующей тенденции к 2030 году оно превысит 1,4 млрд человек, составив к 2050 году 2,1 млрд человек [1]. Однако вместе с продолжительностью жизни растёт и распространённость возраст-ассоциированных заболеваний, приводящих к снижению качества жизни, ограничению физических возможностей человека, утрате способности к самообслуживанию и нередко обуславливающих летальный исход [2]. Для разработки подходов к профилактике и терапии заболеваний, связанных с возрастом, а также к повышению качества жизни лиц пожилого и старческого возраста необходимо прежде всего детально изучить патогенетические механизмы, лежащие в основе старения.

В настоящее время не вызывает сомнений вовлечённость иммунной системы в процесс старения, причём происходящие в ней с возрастом изменения имеют настолько широкий спектр, что их совокупность рассматривают в контексте иммуностарения (*immunosenescence*). Иммуностарение — это комплексный процесс, характеризующийся реорганизацией (ремоделированием) органов и клеток иммунной системы, а также изменением регуляторных процессов, влияющих как на врождённый, так и на адаптивный иммунитет [3].

Одной из наиболее современных и теоретически обоснованных концепций, объясняющих механизмы иммуностарения, является концепция воспалительного старения (*inflammaging*), предложенная С. Franceschi в 2000 году. *Inflammaging* — состояние хронического асептического неразрешающегося воспаления низкой степени активности, возникающее вследствие накопления в организме иммунных клеток с аномальным фенотипом и, как следствие, нарушенным функционированием — стареющих (сенесцентных) клеток. Известны несколько механизмов, вносящих вклад в старение клеток. Среди них ведущую роль отводят нестабильности генома, укорочению теломера, эпигенетическим нарушениям, потере протеостаза, митохондриальной дисфункции, истощению стволовых клеток, нарушению межклеточных взаимодействий [4].

МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В последние годы значительное внимание исследователей привлекают механизмы старения клеток, связанные с укорочением теломерных участков хромосом. Длина теломера, терминальных некодирующих нуклеотидных

участков хромосом, стабилизирующих геном, уменьшается после каждого раунда репликации ДНК, что носит название «концевая недорепликация». Данный феномен возникает вследствие неспособности ДНК-полимеразы реплицировать концевые участки молекул ДНК и ограничивает количество делений большинства соматических клеток человека в среднем 50 делениями (предел Хейфлика), так как после полного исчезновения теломер происходит остановка клеточного цикла и повреждение ДНК, в результате чего клетка приобретает аномальный фенотип и становится сенесцентной (стареющей) [5].

При этом в зрелых соматических клетках отсутствует теломераза — фермент, способный достраивать теломерные последовательности, в отличие от стволовых клеток, содержание и пролиферативная активность которых, однако, с возрастом снижается, что делает невозможным поддержание баланса между их дифференцировкой и старением зрелых клеток организма. Укорочение теломер коррелирует с повышением смертности в пожилом и старческом возрасте. У женщин средняя длина теломер больше, чем у мужчин, что в том числе обуславливает их большую продолжительность жизни по сравнению с мужчинами. Примечательно, что меньшая длина теломер также ассоциирована с более высокой частотой развития сахарного диабета 2-го типа, болезни Альцгеймера и повышением концентрации TNF в сыворотке крови. При этом основным фактором, вызывающим укорочение теломер с возрастом, признаётся повреждение митохондрий, обусловленное оксидативным стрессом [6].

Процесс старения ассоциирован с утратой протеостаза, что проявляется накоплением аномально свёрнутых, гликированных, убиквитинированных белков, формирующих внутриклеточные агрегаты. Следствием образования подобных структур становится запуск в клетке реакции, известной как «стресс эндоплазматического ретикулума» (*Endoplasmic reticulum stress, ER stress*). В результате этой реакции запускается ответ на белки с ненативными конформациями (*Unfolded protein response, UPR*), направленный на их повторное сворачивание или деградацию. При этом в эндоплазматическом ретикулуме возрастает синтез шаперонов, в частности Hsp70, которые осуществляют фолдинг белков с ненативными конформациями. При слишком большом их количестве запускаются механизмы их расщепления, такие как убиквитин-протеасомная система и аутофагия [7].

Убиквитин-протеасомная система осуществляет свою функцию в два этапа: убиквитинирование белков и их расщепление протеасомой. Однако было показано, что в пожилом и старческом возрасте активность протеасом снижается. Также обнаружено, что в лимфоцитах в процессе старения происходят посттрансляционные модификации субъединиц протеасом (гликирование, присоединение продуктов перекисного окисления липидов, убиквитинирование), что нарушает их функцию и ведёт к невозможности удаления белков с аномальной конформацией [7].

Интенсивность аутофагии, деградации агрегированных белков лизосомами, при старении также снижается, что было отмечено в макрофагах, Т- и В-лимфоцитах [8].

Предполагается участие нарушенного протеостаза в накоплении аномальных белков, обнаруживаемых при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [9, 10].

Важную роль в прогрессировании иммуностарения играет митохондриальная дисфункция. Митохондрии — клеточные органеллы, служащие для обеспечения энергетического обмена, а также регуляции апоптоза. Они имеют собственный генетический аппарат, представленный митохондриальной ДНК. С возрастом в ней накапливаются мутации, что приводит к дестабилизации комплексов цепи переноса электронов и увеличению выработки активных форм кислорода с нарушением окислительного фосфорилирования [11]. Данный феномен нарушает биоэнергетические процессы клеток иммунной системы, а активные формы кислорода при их утечке из митохондрий способны повреждать ядерную ДНК, а также напрямую активировать инфламмосомы, что приводит к запуску синтеза провоспалительных цитокинов [12].

Одним из важнейших факторов, рассматриваемых в качестве движущей силы старения клеток иммунной системы, является повреждение ДНК. Вызывать старение клеток иммунной системы способны и иммунометаболические дисфункции. Так, было показано, что при старении в результате развития хронического воспаления, сопровождающегося окислительным стрессом, снижается синтез NAD^+ , а также увеличивается его потребление, что связано с повреждением ДНК клеток иммунной системы. Снижение внутриклеточного содержания NAD^+ приводит к нарушению метаболических процессов, что сопровождается угнетением функции клеток иммунной системы [13].

В течение жизни человека генетический аппарат клеток постоянно подвергается действию повреждающих факторов (укорочение теломер, окислительный стресс, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение) [14]. При этом запускается ответ на повреждение ДНК (DNA damage response, DDR), в результате чего происходит её репарация, до окончания которой клеточный цикл блокируется. Это позволяет избежать репликации повреждённой ДНК и деления клетки, несущей повреждённый генетический аппарат, препятствуя прохождению ей контрольных точек клеточного цикла. Если же количество повреждений ДНК превышает возможности клетки по её репарации, что наблюдается в сенесцентных клетках, то происходит полная остановка клеточного цикла [15].

Стареющие клетки характеризуются арестом (блоком) клеточного цикла и неспособностью к делению, что происходит в результате активации сигнальных путей, ингибирующих циклин-зависимые киназы [16]. Путь $p53/p21^{WAF1/CIP1}$ запускается в результате повреждения ДНК, происходящего вследствие укорочения теломер и окислительного стресса. При этом белки $p53$ и $p21$ связываются с комплексом циклин-CDK и угнетают его киназную

активность, что приводит к невозможности перехода к следующей фазе клеточного цикла [17].

Запуск пути $p16^{INK4A}/pRB$ также приводит к остановке клеточного цикла, однако происходит в результате действия эпигенетических факторов, например изменения паттерна метилирования ДНК [6]. Ингибировать циклин-зависимые киназы с остановкой клеточного цикла способен и $TGF-\beta$ [18].

Важную роль в развитии inflammaging отводят увеличению с возрастом концентрации субстанций, образующихся в результате повреждения клеток (митохондриальная ДНК, кардиолипид, белки теплового шока, мочевая кислота) и выступающих в роли молекулярных паттернов, ассоциированных с аларминами (DAMP). Данные вещества могут быть распознаны паттерн-распознающими рецепторами (PRR), что вызывает запуск сигнальных путей, приводящих к синтезу клетками провоспалительных цитокинов [19].

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО СТАРЕНИЯ

Несмотря на утрату стареющими клетками способности к пролиферации, они сохраняют способность к продукции цитокинов, однако их репертуар претерпевает значительные изменения. В результате стареющие клетки посредством секретируемых молекул влияют на функционирование окружающих клеток, не являющихся сенесцентными, что запускает порочный круг, ускоряет и усугубляет процесс клеточного старения [20]. Изменения цитокин-продуцирующей функции клеток иммунной системы выражаются в небольшом повышении секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, TNF- α), хемокинов (CCL2, CXCL2, CXCL3), факторов роста (VEGF, PDGF, TGF- β), матриксных металлопротеиназ, что известно как ассоциированный со старением секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [21]. Считается, что именно SASP опосредует развитие хронического низкоинтенсивного воспаления, ассоциированного со старением.

Повышение синтеза провоспалительных цитокинов приводит к компенсаторному возрастанию образования Treg и M2c-макрофагов, секретирующих цитокины TGF- β , IL-10, что в комплексе супрессирует иммунный ответ. При этом было обнаружено, что TGF- β способен подавлять дифференцировку Т-хелперов, уменьшать цитотоксическую активность CD8 $^+$ Т-лимфоцитов и ослаблять функцию В-лимфоцитов. В совокупность эти факторы приводят к существенному снижению способности иммунной системы отвечать на антигенные стимулы [22].

Кроме того, повышение количества IL-1 β и IL-6, а также снижение количества IL-2 приводят к поляризации Т-хелперов и повышению доли Th17-лимфоцитов [23].

Существуют и другие данные, свидетельствующие о том, что при старении развивается состояние, известное

как «истощение Т-клеток» (T-cell exhaustion). Оно возникает в результате длительной антигенной стимуляции в условиях возрастания антигенной нагрузки (хронические инфекционные, аутоиммунные, онкологические заболевания) и приводит к неответственности Т-лимфоцитов на антиген, а также к утрате способности к цитокинопродукции. «Истощение Т-клеток» характеризуется повышением экспрессии ингибиторных молекул CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-1 [24].

ИЗМЕНЕНИЯ СООТНОШЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ИММУНОСТАРЕНИИ

Существенными для развития иммуностарения являются факторы, связанные с изменениями клеточного состава органов иммунной системы. С возрастом отмечается снижение содержания гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге, а также накопление в их генетическом аппарате повреждений, что нарушает как Т-, так и В-клеточный лимфопоэз [25]. Стволовые клетки частично теряют способность дифференцировки в направлении лимфоидного ростка, а общий лимфоидный предшественник — в предшественник В-лимфоцитов [26]. Выявлено снижение продукции стромальными клетками костного мозга IL-7, что приводит к угнетению В-клеточного лимфопоэза. При этом доминирующей линией лейкопоэза становится дифференцировка в направлении миелоидного ростка [27].

Одним из давно известных механизмов старения иммунной системы выступает возрастная инволюция тимуса, приводящая к снижению содержания в периферической крови наивных Т-лимфоцитов и уменьшению репертуара антигенов, распознаваемых TCR [28]. Данный процесс связывают с нарушениями межклеточной коммуникации, а именно со снижением продукции эпителиальными клетками тимуса IL-7, являющегося одним из основных факторов созревания тимоцитов [29].

Нарушение функционирования эпителиальных клеток тимуса приводит к снижению эффективности позитивной и негативной селекции тимоцитов. В результате более высокая доля аутореактивных Т-лимфоцитов выживает, активируется на периферии и поддерживает состояние хронического воспаления низкой степени активности [30]. Обнаружено, что у долгожителей количество наивных Т-лимфоцитов может сохраняться [31].

Выявлено существенное изменение клеточного состава периферических органов иммунной системы, на территории которых происходят презентация антигена, активация клеток адаптивного иммунитета и развитие эффекторных механизмов иммунного ответа [32]. В частности, наблюдается истощение клеточного состава лимфатических узлов, что выражается в уменьшении

содержания $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, CD8⁺ Т-лимфоцитов, наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, экспрессирующих IgM, а также фолликулярных дендритных клеток. При этом повышается общее содержание В-лимфоцитов и CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти [33].

Выраженные изменения происходят и в функционировании лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, являющейся местом развития мукозального иммунного ответа. Так, в интестинальной лимфоидной ткани сокращается содержание наивных Т-, В-лимфоцитов и дендритных клеток, что может быть связано с более высокой частотой колоректального рака в пожилом и старческом возрасте [34].

Описанные механизмы, в совокупности составляющие процесс клеточного старения, проявляются существенными изменениями в фенотипе клеток иммунной системы и соотношении их субпопуляций. Было установлено, что с возрастом снижается экспрессия костимулирующих молекул CD27 и CD28 на Т-лимфоцитах [35].

На цитотоксических Т-лимфоцитах снижается экспрессия CD45RA, CD62L и повышается экспрессия маркера стареющих клеток CD57 [36]. Кроме того, ослабевает способность клетки активироваться в ответ на связь TCR со своим лигандом, но повышается экспрессия на Т-лимфоцитах рецепторов естественных киллерных клеток (ЕКК), таких как NKG2D, NKG2C, NKG2A, способных активировать клетку и опосредовать цитотоксичность [37]. У людей старше 60 лет до двух третей Т-лимфоцитов являются стареющими [38].

Снижается экспрессия ICOS и CD40L на Tfh-лимфоцитах, что препятствует активации В-лимфоцитов и сопровождается ослаблением гуморального иммунного ответа и, таким образом, более низким титром антител в ответ на введение антигена и вакцинацию [39].

Количество Т-клеток памяти при старении повышается, однако они подвергаются остановке клеточного цикла и становятся неспособными к выполнению своей функции, что отражает экспрессия молекулы KLRG1 [40].

Что касается В-лимфоцитов, то при старении снижается репертуар антигенов, распознаваемых BCR, а также экспрессия молекул, вовлечённых в процессы переключения класса иммуноглобулинов и соматической гипермутации, что приводит к нарушению созревания аффинитета и уменьшению продукции высокоафинных антител [41]. Кроме того, у людей пожилого и старческого возраста обнаружена субпопуляция В-лимфоцитов с фенотипом T-bet⁺CD21^{low}CD11b⁺CD11c⁺, называемая возраст-ассоциированными В-лимфоцитами. Данные клетки слабо реагируют на стимуляцию через BCR и экспрессируют CD40 на низком уровне, однако способны активироваться через TLR7 и TLR9 и секретировать аутоантитела, а также IFN- γ , TNF- α и IL-17, поэтому им приписывают важную роль в повышении в пожилом и старческом возрасте частоты развития аутоиммунных заболеваний [42].

ЕКК — большие гранулярные лимфоциты с фенотипом CD3⁺CD16⁺CD56⁺, которые в настоящее время относят

к группе врождённых лимфоидных клеток (ILC, innate lymphoid cells) [43]. Данные клетки обладают цитотоксической активностью, а также способностью к цитокинопродукции [44]. При этом выделяют несколько субпопуляций ЕКК: CD56^{bright}, в большей степени ответственные за синтез IFN- γ , и CD56^{dim}, осуществляющие в основном цитотоксическую функцию [45]. Соотношение субпопуляций ЕКК с возрастом существенно изменяется. Так, было показано, что при старении уменьшается доля CD56^{bright} ЕКК и повышается доля CD56^{dim} ЕКК, которые при этом характеризуются повышенной экспрессией маркера стареющих клеток CD57, а также активационного рецептора NKG2D, киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов (KIR) и Fc γ RIII (CD16) и сниженной экспрессией ингибирующего рецептора NKG2A [46]. Клетки с данным фенотипом характеризуются высокой цитотоксической активностью, низкой способностью к продукции цитокинов и отсутствием способности к пролиферации [47].

Дендритные клетки при старении проявляют сниженную способность к миграции и фагоцитозу, что приводит к нарушению процесса презентации антигена [48]. При стимуляции патогеном они секретируют более высокий уровень TNF и IL-6 и более низкий уровень IL-10 по сравнению с людьми среднего возраста, внося таким образом вклад в поддержание хронического низкоинтенсивного воспаления [49].

Вызывает интерес участие миелоидных супрессорных клеток в процессе иммуностарения. Миелоидные супрессорные клетки (MDSC, myeloid-derived suppressor cells) — это гетерогенная группа клеток миелоидного происхождения, проявляющих иммуносупрессивную активность [50]. Выделяют две основные субпопуляции миелоидных супрессорных клеток: гранулоцитарные (G-MDSC) с фенотипом CD11b⁺CD33⁺CD14⁺CD15⁺HLA-DR^{low} и моноцитарные (M-MDSC) с фенотипом CD11b⁺CD33⁺CD14⁺CD66b⁺HLA-DR^{low} [51]. Данные клетки способны подавлять активность CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и усиливать активность Treg, секретируя TGF- β и IL-10 [52]. Содержание миелоидных супрессорных клеток при старении повышается вследствие сдвига гемопоза в сторону миелоидного ростка, что приводит к нарушению функционирования Т-лимфоцитов, количество которых в периферической крови в пожилом и старческом возрасте снижено за счёт инволюции тимуса, а также к остановке клеточного цикла и индукции сенесцентного фенотипа в клетках иммунной системы вследствие действия TGF- β [53].

Достаточно слабо изучены дисфункции нейтрофильных гранулоцитов, связанные с иммуностарением. Показано, что с возрастом их способность к трансэндотелиальной миграции снижается, однако не за счёт нарушения адгезии к эндотелиоцитам и передвижения как такового (хемотаксис), а в результате уменьшения хемотаксической активности, то есть направленного движения по градиенту концентрации хемоаттрактантов. Хемотаксис изолированных нейтрофильных гранулоцитов пожилых лиц

также оказался сниженным, что свидетельствует о первичной роли дисфункции самих нейтрофильных гранулоцитов, а не дефектов продукции хемокинов. Кроме того, нарушение миграции нейтрофильных гранулоцитов сохраняется и при стимуляции IL-8 и fMLP. Не было выявлено и достоверного снижения экспрессии рецепторов к IL-8, LTB4 и C5a. Выяснено, что причина нарушенной хемотаксической активности нейтрофильных гранулоцитов связана с повышением базального уровня активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) у лиц пожилого и старческого возраста. Ингибирование активности PI3K с помощью LY294002 усиливало способность нейтрофильных гранулоцитов к хемотаксису и повышало его точность и эффективность [54].

Подвержена возрастным изменениям и микробицидная функция нейтрофильных гранулоцитов. Данные клетки способны реализовать микробицидную функцию несколькими способами. Во-первых, посредством фагоцитоза с последующим внутриклеточным киллингом патогена, осуществляемым с помощью биологически активных веществ, содержащихся в цитоплазматических гранулах. Во-вторых, нейтрофильные гранулоциты обладают способностью к внеклеточному киллингу посредством дегрануляции. Наконец, они могут формировать нейтрофильные экстрацеллюлярные сети (NETs) [55]. Было показано, что фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов, продукция активных форм кислорода, образование нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей с возрастом снижаются [56]. Кроме того, процесс клеточного старения определяет фенотипические характеристики нейтрофильных гранулоцитов у людей пожилого и старческого возраста. Было обнаружено, что с возрастом повышается содержание в периферической крови стареющих нейтрофильных гранулоцитов с фенотипом CD16^{hi}CD62L^{low}, имеющих сниженные фагоцитарную, микробицидную и цитокин-секретирующую функции. При этом стареющие нейтрофильные гранулоциты способны подавлять антигензависимую пролиферацию Т-лимфоцитов [57].

Существуют и другие данные, свидетельствующие о снижении экспрессии CD16 на нейтрофильных гранулоцитах у людей пожилого и старческого возраста и повышении экспрессии CD63 [58].

Также было выявлено повышение с возрастом экспрессии CD11b на нейтрофильных гранулоцитах, причём она коррелировала с уровнем TNF- α в сыворотке крови [58].

Возрастным изменениям подвержена и экспрессия рецепторов врождённого иммунитета на нейтрофильных гранулоцитах. Так, показано снижение экспрессии TLR1 на нейтрофильных гранулоцитах при старении, что сопровождается сниженной способностью к распознаванию PAMP и активации [59].

Таким образом, данные о функционировании нейтрофильных гранулоцитов при иммуностарении являются противоречивыми и не позволяют в полной мере представить изменение соотношения субпопуляций нейтрофильных

гранулоцитов в пожилом и старческом возрасте, а значит, и всего разнообразия их функций. В связи с этим требуются дополнительные исследования, направленные не только на изучение экспрессии отдельных рецепторов на нейтрофильных гранулоцитах при иммуностарении, но и на выяснение происходящих фенотипических сдвигов, выражающихся в изменении соотношения различных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов в сыворотке крови, что, несомненно, будет свидетельствовать об изменении их функционирования в целом и позволит выявить конкретные варианты дисфункций нейтрофильных гранулоцитов, наблюдаемых при иммуностарении.

В то же время рядом авторов были обнаружены особенности функционирования иммунной системы у лиц старческого возраста, относящихся к категории долгожителей. Так, у долгожителей, не страдающих возраст-ассоциированными заболеваниями, выявлены более высокие уровни TGF- β 1, IL-10, IL-1RA, что уравнивает повышенную выработку провоспалительных цитокинов, наблюдаемую при старении. Кроме того, было обнаружено увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих молекулу CD4, а не CD8. Отмечено повышение CD8⁺CD28⁻KIR⁺ Т-лимфоцитов, содержания IgM, хемотаксической и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов, увеличение количества субпопуляции ЕКК с высокой цитотоксической активностью. Кроме того, длина теломера и активность теломеразы также оказались выше, чем у людей, страдающих возраст-ассоциированными заболеваниями. Описанные изменения в иммунной системе долгожителей повышают их адаптацию к возраст-ассоциированным процессам в организме, что вызывает существенно более низкую частоту развития заболеваний, связанных с возрастом, и гериатрических синдромов [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные различия позволяют выделить два варианта течения иммуностарения: успешное (физиологическое), которое характеризуется высокой степенью адаптации иммунной системы к возрастным изменениям и отсутствием возраст-ассоциированных заболеваний, и патологическое, при котором возрастные изменения в иммунной системе столь выражены, что имеет место вторичный иммунодефицит, приводящий к возникновению возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов. Несмотря на повышенный интерес к проблеме иммуностарения, большинство исследований посвящено изучению лимфоцитарного звена иммунитета (Т-клеток, ЕКК, В-лимфоцитов), цитокинов, в то время как изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов изучено недостаточно. В свете изложенного

по-прежнему актуален поиск иммунологических маркеров старения и терапевтических, в том числе иммунотерапевтических, подходов к коррекции нарушений функционирования иммунной системы при старении, позволяющих осуществлять профилактику возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов, а в случае их дебюта положительно влиять на течение и исход заболеваний, что является важным шагом в создании условий для здорового старения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

Вклад авторов. И.В. Нестерова — разработка концепции и дизайн, окончательное утверждение на представление рукописи; И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова, Е.А. Поезжаев, А.И. Пирогова, В.Н. Чапурина, Л.В. Ломтатидзе, Ю.В. Тетерин, С.Н. Пиктурно, А.Д. Сафонцева — сбор и анализ данных, работа с источниками; И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова — проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы и гарантировали, что вопросы, связанные с точностью или добросовестностью любой части работы, будут должным образом рассмотрены и решены.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. None.

Disclosure of interest. The authors declare the absence of relationships, activities, and interests (personal, professional, or financial) with third parties (commercial, non-commercial, private) whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities, and interests during the last three years that must be disclosed.

Authors' contribution. I.V. Nesterova — development of the concept and design, final approval for submission of the manuscript; I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilova, E.A. Poezhaev, A.I. Pirogova, V.N. Chapurina, L.V. Lomtadidze, Yu.V. Teterin, S.N. Pikturno, A.D. Safontseva — data collection and analysis, work with sources; I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilova — checking the critical intellectual content. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Rajado AT, Silva N, Esteves F, et al. How can we modulate aging through nutrition and physical exercise? An epigenetic approach. *Aging*. 2023;15(8):3191–3217. doi: 10.18632/aging.204668 EDN: NJSNXB
2. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Seminars in Immunopathology*. 2020;(42):545–557. doi: 10.1007/s00281-020-00806-z EDN: WJUAOD
3. Accardi G, Caruso C. Immune-inflammatory responses in the elderly: an update. *Immunity & Ageing*. 2018;15(11):1–4. doi: 10.1186/s12979-018-0117-8 EDN: OEWTMY
4. Saavedra D, Añé-Kourí AL, Barzilai N, et al. Aging and chronic inflammation: highlights from a multidisciplinary workshop. *Immunity & Ageing*. 2023;20(25):1–10. doi: 10.1186/s12979-023-00352-w EDN: DIAIZJ
5. Gao X, Yu X, Zhang C, et al. Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2022;18(7):2315–2327. doi: 10.1007/s12015-022-10370-8 EDN: QLLVQM
6. Aging Biomarker Consortium; Bao H, Cao J, Chen M, et al. Biomarkers of aging. *Science China. Life Sciences*. 2023;66(5):893–1066. doi: 10.1007/s11427-023-2305-0
7. Zhou D, Borsa M, Simon AK. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. *Aging Cell*. 2021;20(2):e13316. doi: 10.1111/accel.13316 EDN: QYQNE
8. Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, et al. Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metabolism*. 2020;32(1):44–55. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.015 EDN: BFVVEN
9. Klaips CL, Jayaraj GG, Hart FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *The Journal of Cell Biology*. 2018;217(1):51–63. doi: 10.1083/jcb.201709072 EDN: VDWSJD
10. Morrone CD, Raghuraman R, Hussaini SA, Yu WH. Proteostasis failure exacerbates neuronal circuit dysfunction and sleep impairments in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2023;18(27):1–34. doi: 10.1186/s13024-023-00617-4 EDN: XXOGWD
11. Kong M, Guo L, Xu W, et al. Aging-associated accumulation of mitochondrial DNA mutations in tumor origin. *Life Medicine*. 2022;1:149–167. doi: 10.1093/lifemedi/lnac014 EDN: YEZDRM
12. López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of health. *Cell*. 2021;184(1):33–63. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.034 EDN: KHGXSM
13. Lee K-A, Robbins PD, Camell CD. Intersection of immunometabolism and immunosenescence during aging. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;57:107–116. doi: 10.1016/j.coph.2021.01.003 EDN: MONRTZ
14. Patel J, Baptiste BA, Kim E, et al. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. *Carcinogenesis*. 2020;41(12):1625–1634. doi: 10.1093/carcin/bgaa114 EDN: IDFSEO
15. Ou HL, Schumacher B. DNA damage responses and p53 in the aging process. *Blood*. 2018;131(5):488–495. doi: 10.1182/blood-2017-07-746396 EDN: SKVOHC
16. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*. 2019;179(4):813–827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005 EDN: PGJUED
17. Mijit M, Caracciolo V, Melillo A, et al. Role of p53 in the Regulation of Cellular Senescence. *Biomolecules*. 2020;10(420):1–16. doi: 10.3390/biom10030420 EDN: JIVQBF
18. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:645593. doi: 10.3389/fcell.2021.645593 EDN: OTSQHR
19. Franceschi C, Salvioli S, Garagnani P, et al. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:982. doi: 10.3389/fimmu.2017.00982
20. Sun Y, Coppé JP, Lam EWF. Cellular senescence: the sought or the unwanted? *Trends in Molecular Medicine*. 2018;24(10):871–885. doi: 10.1016/j.molmed.2018.08.002
21. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001 EDN: JTXISH
22. Salminen A. Immunosuppressive network promotes immunosenescence associated with aging and chronic inflammatory conditions. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. 2021;99(11):1553–1569. doi: 10.1007/s00109-021-02123-w EDN: GMNRGE
23. Kroemer G, Zitvogel L. CD4+ T Cells at the Center of Inflammaging. *Cell Metabolism*. 2020;32(1):4–5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.016 EDN: QTOCFE
24. Zhao Y, Shao Q, Peng G. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(1):27–35. doi: 10.1038/s41423-019-0344-8 EDN: AUQBNN
25. Hammond CA, Wu SW, Wang F, et al. Aging alters the cell cycle control and mitogenic signaling responses of human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2023;141(16):1990–2002. doi: 10.1182/blood.2022017174 EDN: DRMOUY
26. Shevryev D, Tereshchenko V, Berezina TN, Rybtsov S. Hematopoietic Stem Cells and the Immune System in Development and Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:5862. doi: 10.3390/ijms24065862 EDN: UFZKPX
27. Pangrazzi L, Meryk A, Naismith A, et al. "Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow. *European Journal of Immunology*. 2017;47:481–492. doi: 10.1002/eji.201646570
28. Liang Z, Dong X, Zhang Z, et al. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging Cell*. 2022;21:e13671. doi: 10.1111/accel.13671 EDN: OHCFEL
29. Shirakawa K, Sano M. T Cell immunosenescence in aging, obesity, and cardiovascular disease. *Cells*. 2021;10(9):1–16. doi: 10.3390/cells10092435 EDN: FNGXIM
30. Srinivasan J, Lancaster JN, Singarapu N, et al. Age-Related Changes in Thymic Central Tolerance. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:676236. doi: 10.3389/fimmu.2021.676236 EDN: BPBTRH
31. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Research Reviews*. 2021;71:101422. doi: 10.1016/j.arr.2021.101422 EDN: KTCOXD
32. Sonar SA, Watanabe M, Nikolich JŽ. Disorganization of secondary lymphoid organs and dyscoordination of chemokine secretion as key contributors to immune aging. *Seminars in Immunology*. 2023;70:101835. doi: 10.1016/j.smim.2023.101835 EDN: GXIHRS

33. Wang Y, Dong C, Han Y, et al. Immunosenescence, aging and successful aging. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:942796. doi: 10.3389/fimmu.2022.942796 EDN: NIXPTQ
34. Budamagunta V, Foster TC, Zhou D. Cellular senescence in lymphoid organs and immunosenescence. *Aging*. 2021;13(15):19920–19941. doi: 10.18632/aging.203405 EDN: JVYLON
35. Li M, Yao D, Zeng X, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immunity & Ageing*. 2019;16(24):1–7. doi: 10.1186/s12979-019-0165-8 EDN: XUMZKM
36. Shin MS, Yim K, Moon K, et al. Dissecting alterations in human CD8+ T cells with aging by high-dimensional single cell mass cytometry. *Clinical Immunology*. 2019;200:24–30. doi: 10.1016/j.clim.2019.01.005
37. Pereira BI, De Maeyer RPH, Covre LP, et al. Sestrins Induce Natural Killer Function in Senescent-like CD8+ T Cells. *Nature Immunology*. 2020;21(6):684–694. doi: 10.1038/s41590-020-0643-3 EDN: SYFMXO
38. Martínez-Zamudio RI, Dewald HK, Vasilopoulos T, et al. Senescence-Associated β -Galactosidase Reveals the Abundance of Senescent CD8+ T Cells in Aging Humans. *Aging Cell*. 2021;20:e13344. doi: 10.1111/acel.13344 EDN: DMSVOQ
39. Lefebvre JS, Lorenzo EC, Masters AR, et al. Vaccine efficacy and T helper cell differentiation change with aging. *Oncotarget*. 2016;7(23):33581–33594. doi: 10.18632/oncotarget.9254
40. Zeng J, Zhang L, Ma S, et al. Dysregulation of peripheral and intratumoral KLRG1+ CD8+ T cells is associated with immune evasion in patients with non-small-cell lung cancer. *Translational Oncology*. 2024;45:101968. doi: 10.1016/j.tranon.2024.101968 EDN: CBNAQP
41. Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. B Cell Immunosenescence. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2020;36:551–574. doi: 10.1146/annurev-cellbio-011620-034148 EDN: SPTTCA
42. Mouat IC, Goldberg E, Horwitz MS. Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79:402. doi: 10.1007/s00018-022-04433-9 EDN: HBAQDW
43. Zhang Y, Huang B. The Development and Diversity of ILCs, NK Cells and Their Relevance in Health and Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1024:225–244. doi: 10.1007/978-981-10-5987-2_11
44. Paul S, Lal G. The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1124. doi: 10.3389/fimmu.2017.01124 EDN: YIAEBD
45. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023;64:109–122. doi: 10.1007/s12016-021-08899-6 EDN: ZGEEES
46. Brauning A, Rae M, Zhu G, et al. Aging of the Immune System: Focus on Natural Killer Cells Phenotype and Functions. *Cells*. 2022;11:1017. doi: 10.3390/cells11061017 EDN: XGBFTI
47. Kobyzeva PA, Streltsova MA, Erokhina SA, et al. CD56dimCD57–NKG2C+ NK cells retaining proliferative potential are possible precursors of CD57+NKG2C+ memory-like NK cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020;108(4):1379–1395. doi: 10.1002/JLB.1MA0720-654RR EDN: LNBEBQ
48. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160(2):116–125. doi: 10.1111/imm.13152
49. Malik JA, Zafar MA, Lamba T, et al. The impact of aging-induced gut microbiome dysbiosis on dendritic cells and lung diseases. *Gut Microbes*. 2023;15(2):1–23. doi: 10.1080/19490976.2023.2290643 EDN: PFBCOJ
50. Wu Y, Yi M, Niu M, et al. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy. *Molecular Cancer*. 2022;21(184):1–19. doi: 10.1186/s12943-022-01657-y EDN: VIBCRO
51. Shao L, Pan S, Zhang QP, et al. Emerging Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Biology of Transplantation Tolerance. *Transplantation*. 2020;104(3):467–475. doi: 10.1097/TP.0000000000002996 EDN: AGULAT
52. Heigl T, Singh A, Saez-Gimenez B, et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Lung Transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(900):1–7. doi: 10.3389/fimmu.2019.00900
53. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. AMPK activation inhibits the functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and aging. *Journal of Molecular Medicine*. 2019;97(8):1049–1064. doi: 10.1007/s00109-019-01795-9 EDN: NYFZBY
54. Sapey E, Greenwood H, Walton G, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence. *Blood*. 2014;123(2):239–248. doi: 10.1182/blood-2013-08-519520
55. Block H, Zarbock A. A fragile balance: does neutrophil extracellular trap formation drive pulmonary disease progression? *Cells*. 2021;10(8):1–23. doi: 10.3390/cells10081932 EDN: AIALKV
56. Liu Y, Xiang C, Que Z, et al. Neutrophil heterogeneity and aging: implications for COVID-19 and wound healing. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1201651. doi: 10.3389/fimmu.2023.1201651 EDN: HZNYWP
57. Sauce D, Dong Y, Campillo-Gimenez L, et al. Reduced oxidative burst by primed neutrophils in the elderly individuals is associated with increased levels of the CD16bright/CD62Ldim immunosuppressive subset. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(2):163–172. doi: 10.1093/gerona/glw062
58. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, et al. Fc γ receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021;29:e20200770. doi: 10.1590/1678-7757-2020-0770 EDN: WHFKNK
59. Qian F, Guo X, Wang X, et al. Reduced bioenergetics and toll-like receptor 1 function in human polymorphonuclear leukocytes in aging. *Aging*. 2014;6(2):131–139. doi: 10.18632/aging.100642 EDN: SOZCKF

ОБ АВТОРАХ

* **Нестерова Ирина Вадимовна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117513, Москва, Ленинский пр-кт, д. 123-1;
ORCID: 0000-0001-6071-4409;
eLibrary SPIN: 4714-2488;
e-mail: inesterova1@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Irina V. Nesterova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 123-1 Leninsky ave, Moscow, Russia, 117513;
ORCID: 0000-0001-6071-4409;
eLibrary SPIN: 4714-2488;
e-mail: inesterova1@yandex.ru

Ковалева Светлана Валентиновна, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-9604-5806;

eLibrary SPIN: 8289-5342;

e-mail: 3483335@mail.ru

Чудилова Галина Анатольевна, д-р биол. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-8005-9325;

eLibrary SPIN: 2092-6412;

e-mail: chudilova2015@yandex.ru

Поезжаев Елисей Андреевич;

ORCID: 0009-0009-9203-6847;

eLibrary SPIN: 5827-6534;

e-mail: epoezhaev.ep@gmail.com

Пирогова Анна Ивановна;

ORCID: 0000-0002-7821-5621;

eLibrary SPIN: 3147-0366;

e-mail: AnP1998@yandex.ru

Чапурина Валерия Николаевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1912-2038;

eLibrary SPIN: 4499-9021;

e-mail: Pavlenkoevi2016@yandex.ru

Ломтатидзе Людмила Викторовна, канд. биол. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-7041-7106;

eLibrary SPIN: 2060-9316;

e-mail: llomtadidze@mail.ru

Тетерин Юрий Валерьевич;

ORCID: 0000-0002-3073-5070;

eLibrary SPIN: 1463-4569;

e-mail: yura.teterin.1989@mail.ru

Пиктурно Светлана Николаевна;

ORCID: 0000-0001-9376-3397;

eLibrary SPIN: 5783-5913;

e-mail: spikturno@yandex.ru

Сафонцева Анастасия Дмитриевна;

ORCID: 0009-0001-8972-056X;

eLibrary SPIN: 8009-6094;

e-mail: ensmorbi@gmail.com

Svetlana V. Kovaleva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-9604-5806;

eLibrary SPIN: 8289-5342;

e-mail: 3483335@mail.ru

Galina A. Chudilova, Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-8005-9325;

eLibrary SPIN: 2092-6412;

e-mail: chudilova2015@yandex.ru

Elisey A. Poezhaev;

ORCID: 0009-0009-9203-6847;

eLibrary SPIN: 5827-6534;

e-mail: epoezhaev.ep@gmail.com

Anna I. Pirogova;

ORCID: 0000-0002-7821-5621;

eLibrary SPIN: 3147-0366;

e-mail: AnP1998@yandex.ru

Valeria N. Chapurina, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1912-2038;

eLibrary SPIN: 4499-9021;

e-mail: Pavlenkoevi2016@yandex.ru

Ludmila V. Lomtadidze, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-7041-7106;

eLibrary SPIN: 2060-9316;

e-mail: llomtadidze@mail.ru

Yuriy V. Teterin;

ORCID: 0000-0002-3073-5070;

eLibrary SPIN: 1463-4569;

e-mail: yura.teterin.1989@mail.ru

Svetlana N. Pikturno;

ORCID: 0000-0001-9376-3397;

eLibrary SPIN: 5783-5913;

e-mail: spikturno@yandex.ru

Anastasia D. Safontseva;

ORCID: 0009-0001-8972-056X;

eLibrary SPIN: 8009-6094;

e-mail: ensmorbi@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author