



**1st Euro-Asian Summit
of Experts on Pneumococcal Infection**

**1-й Евро-Азиатский саммит
специалистов по пневмококковой инфекции**

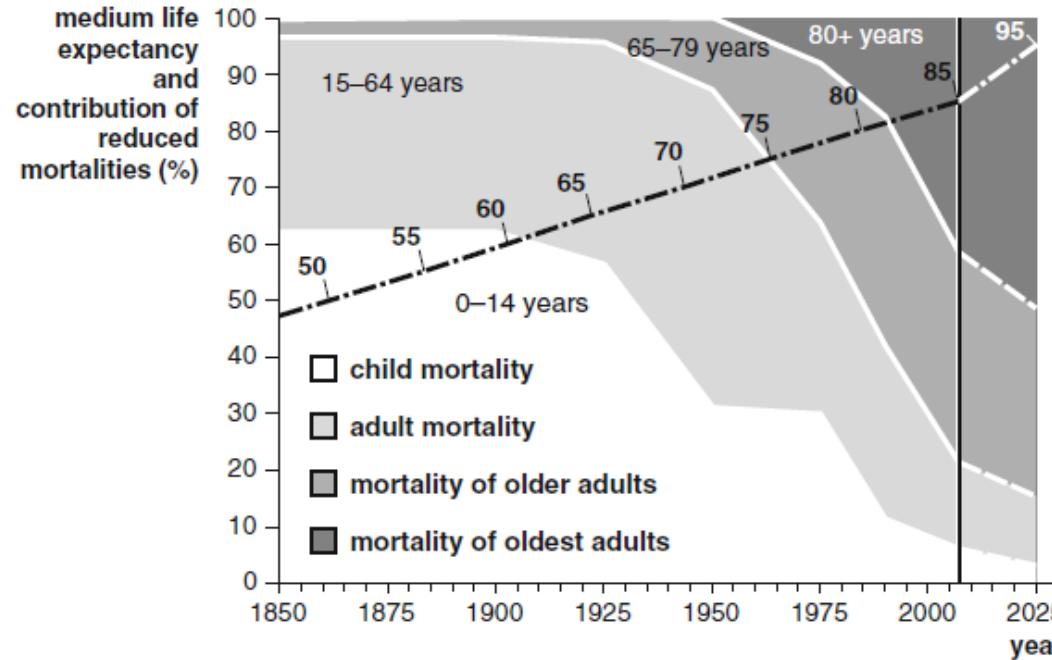
СТАРЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ – ЧТО, КОГДА И КАК

Проф. Серебряная Наталья Борисовна
(Россия)

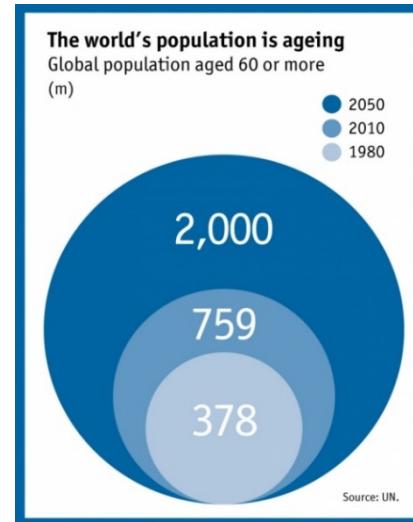
Санкт-Петербург/ Saint Petersburg
2016



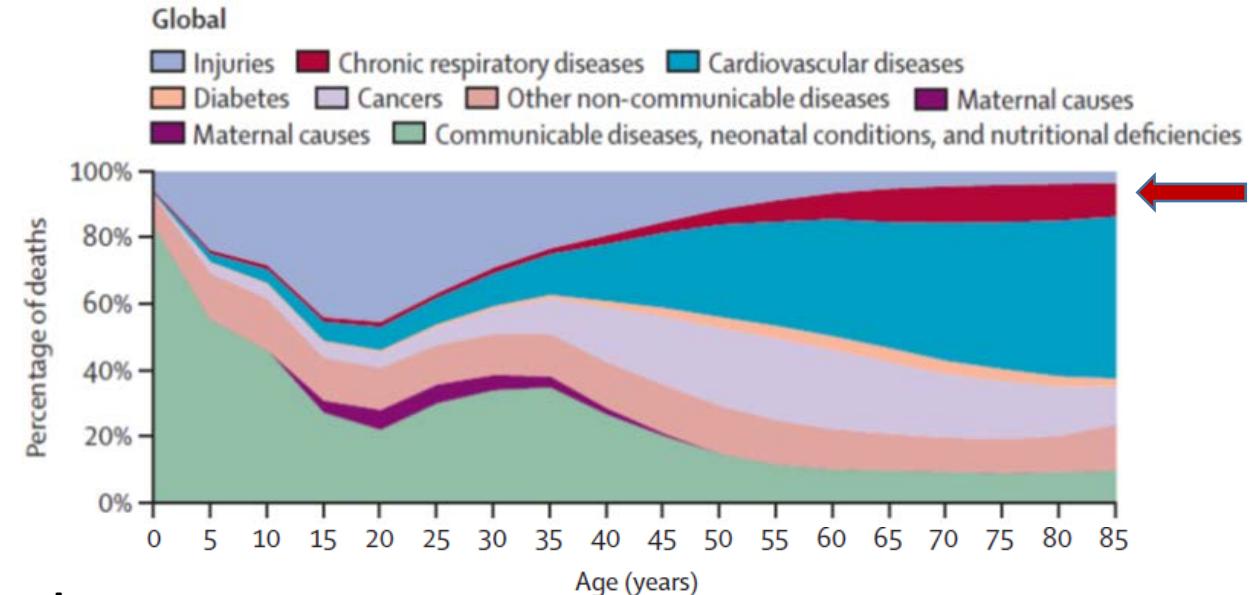
Продолжительность и качество жизни – прогнозы и реальность



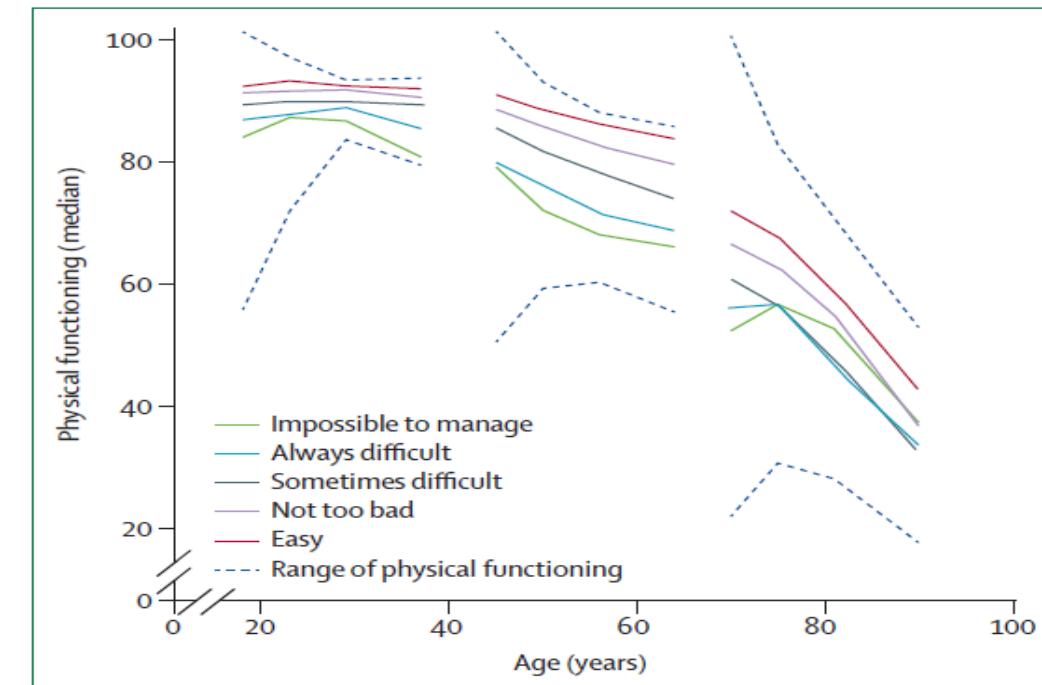
Weiping C et al. //Expert Rev
Vaccines. 2011;10(11):1529-1537



Beard JR et al.//
Lancet 2016;387:2145-54



Физические возможности в течение жизни



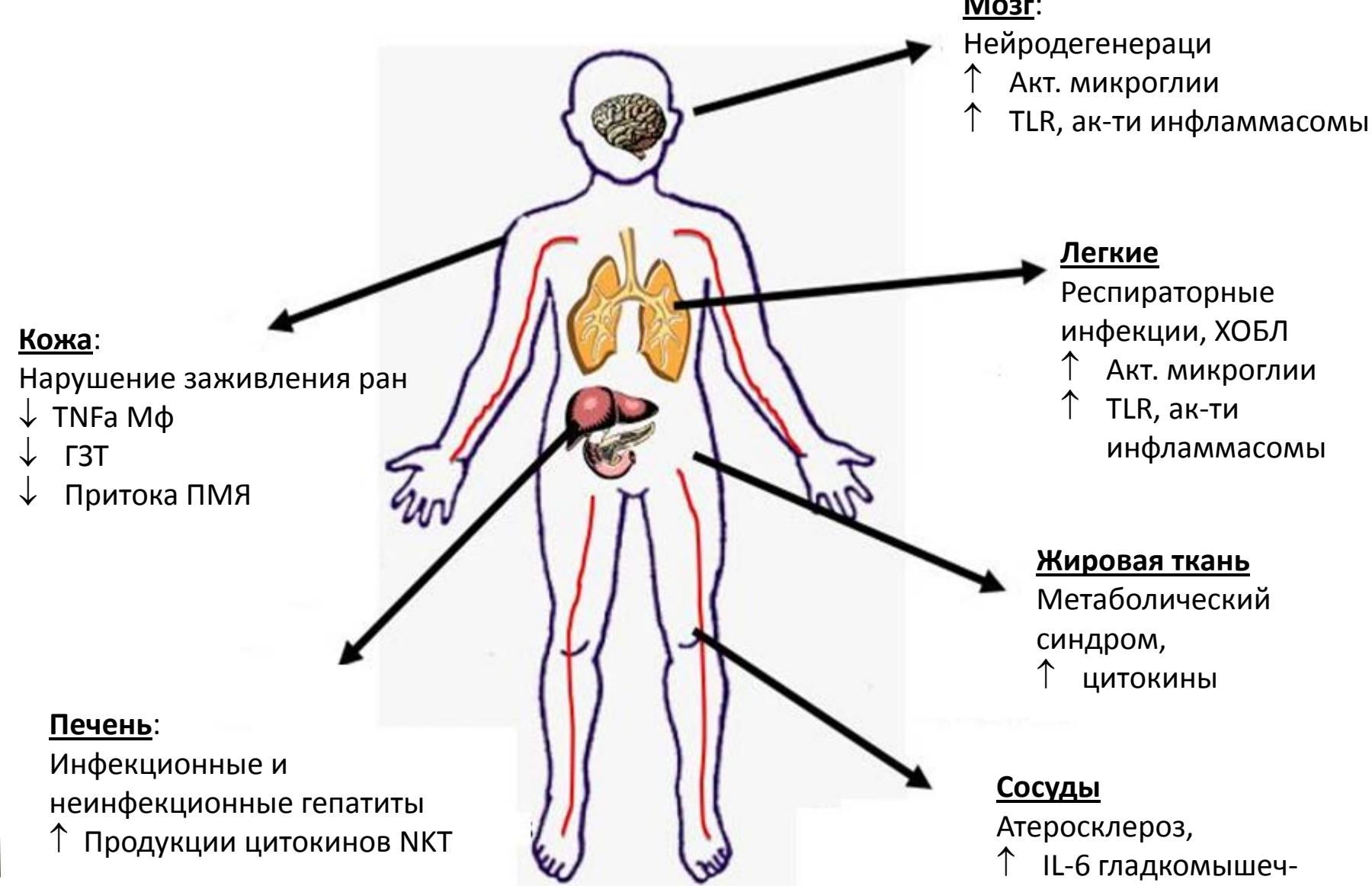


Изменения иммунной резистентности при старении IMMUNOSENESCENCE

Хронические воспалительные процессы, аутоиммунитет



Нарушение иммунного надзора
Повышение чувствительности к инфекциям
Опухоли

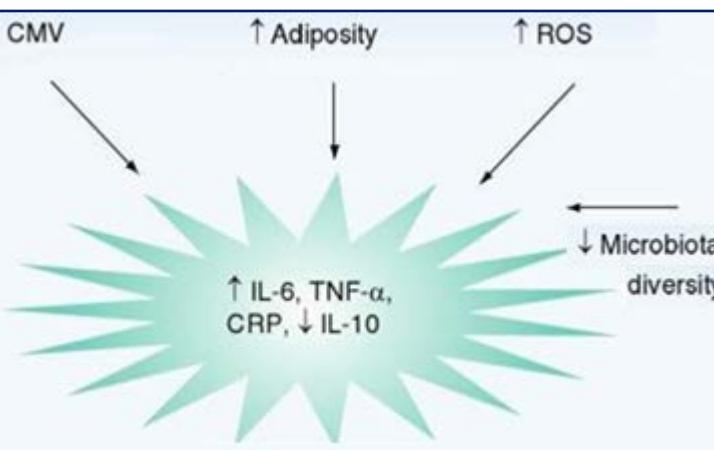


Старение и воспаление

Кардинальная особенность иммунного старения:

- Ослабление способности отвечать на новые антигены
- Укорочение ответов памяти
- Большая склонность к аутоиммунным ответам
- Непрекращающееся низкоактивное воспаление

Goronyi // [Nat Immunol. 2013 May; 14\(5\): 428–436.](#)



↑ Провоспалительные цитокины

INFLAMM- AGING

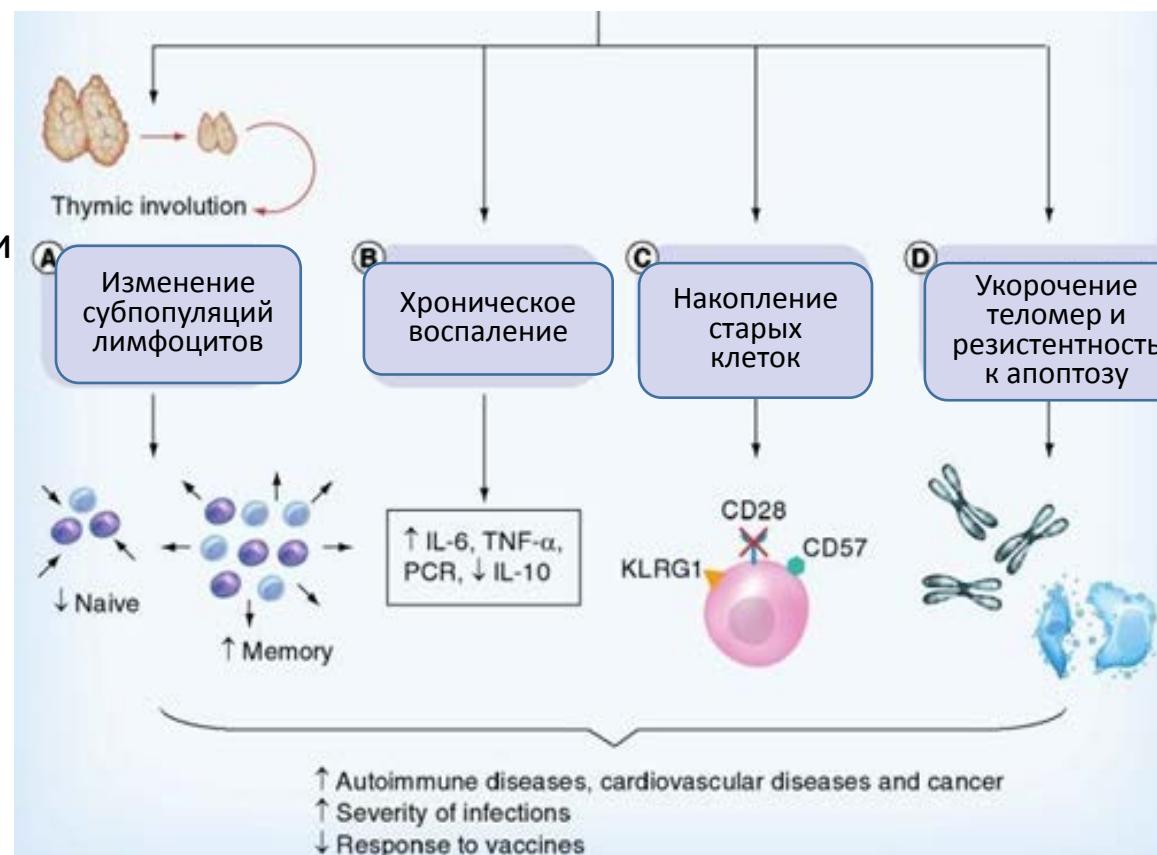
Клеточное старение

- потеря способности клеток к делению (предел Хейфлика)
- снижение интенсивности энергообмена, замедление синтеза РНК и белков
- понижение эффективности репарации ДНК и накопление мутаций

Rodier F. // [The Journal of cell biology; 2011; 192 \(4\), 547–556](#)

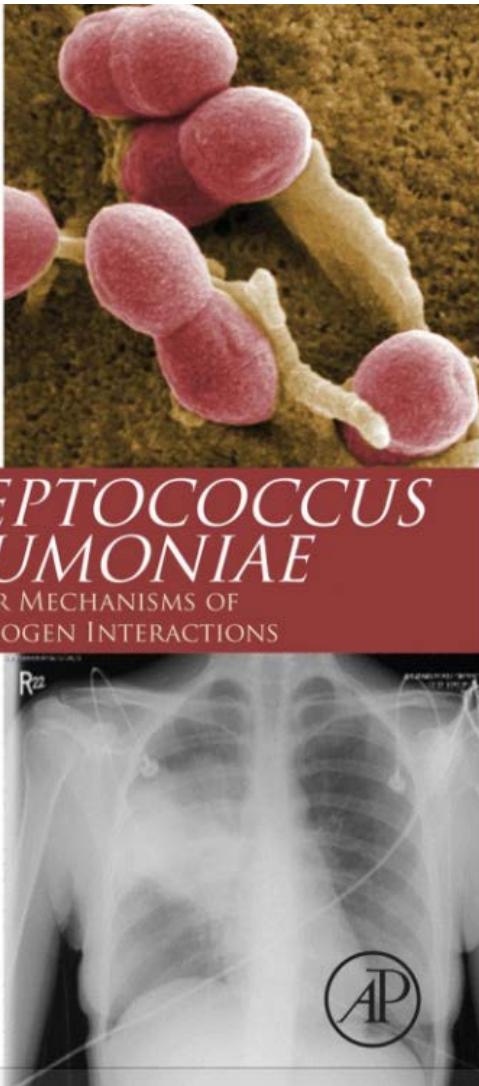


Клеточное старение, репликативное старение



de Araújo// [Disclosures Immunotherapy. 2013;5\(8\):879-893](#)

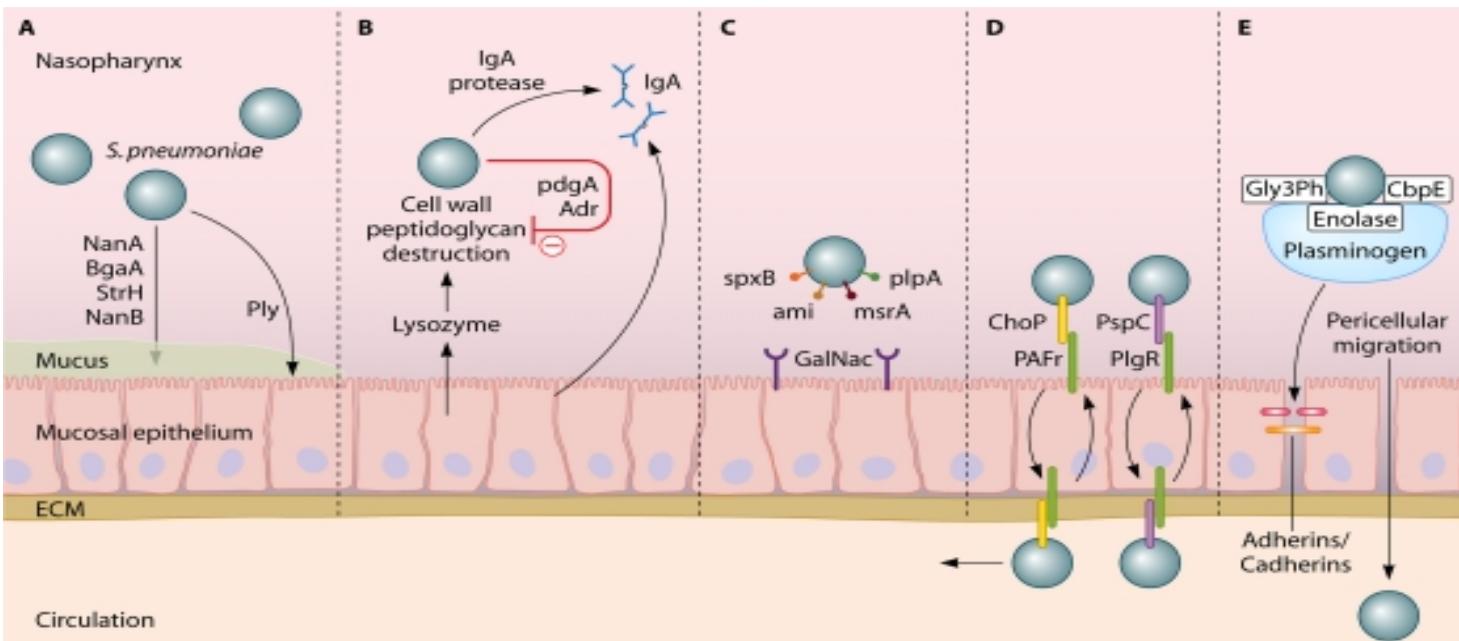
INFLAMMAGING и чувствительность к пневмококковой пневмонии



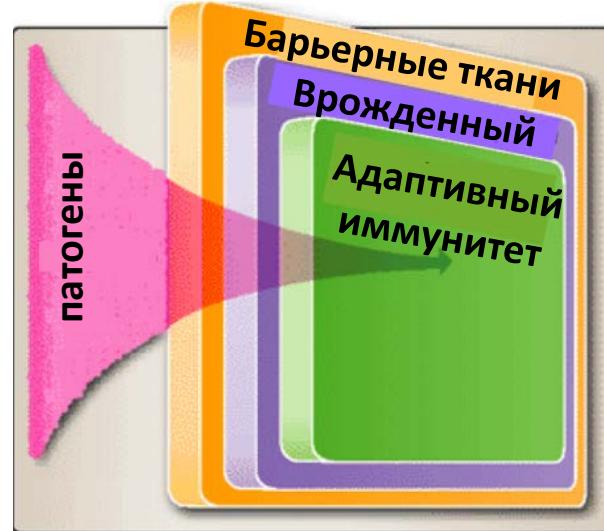
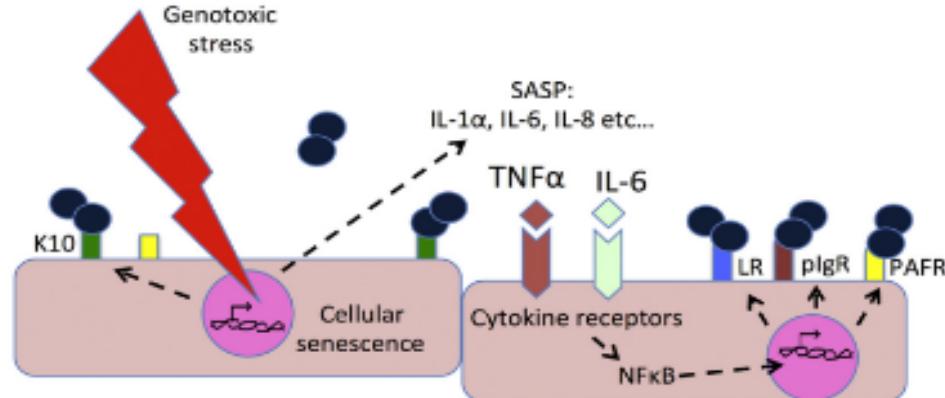
Старение клеток – главный фактор усиления провоспалительного состояния в легких, ассоциированного с ХОБЛ, основного фактора риска пневмококковой пневмонии

- В легких старых мышей и пожилых лиц повышен экспрессия NF_kB, концентрация TNF_a и увеличено количество нейтрофилов.
- Повышение концентрация TNF_a ассоциировано в частотой внебольничных пневмоний у лиц в возрасте 70-80 лет.
- При п/к введении молодым мышам TNF_a в течение 5 дней интраназальное введение *Str. Pneumoniae* приводило к увеличению этих бактерий в легких в 100 раз, а в циркуляции - в 10 раз, по сравнению с контрольными животными, получавшими физиологический раствор.

Экспрессия лигандов для закрепления пневмококка на стареющих клетках эпителия

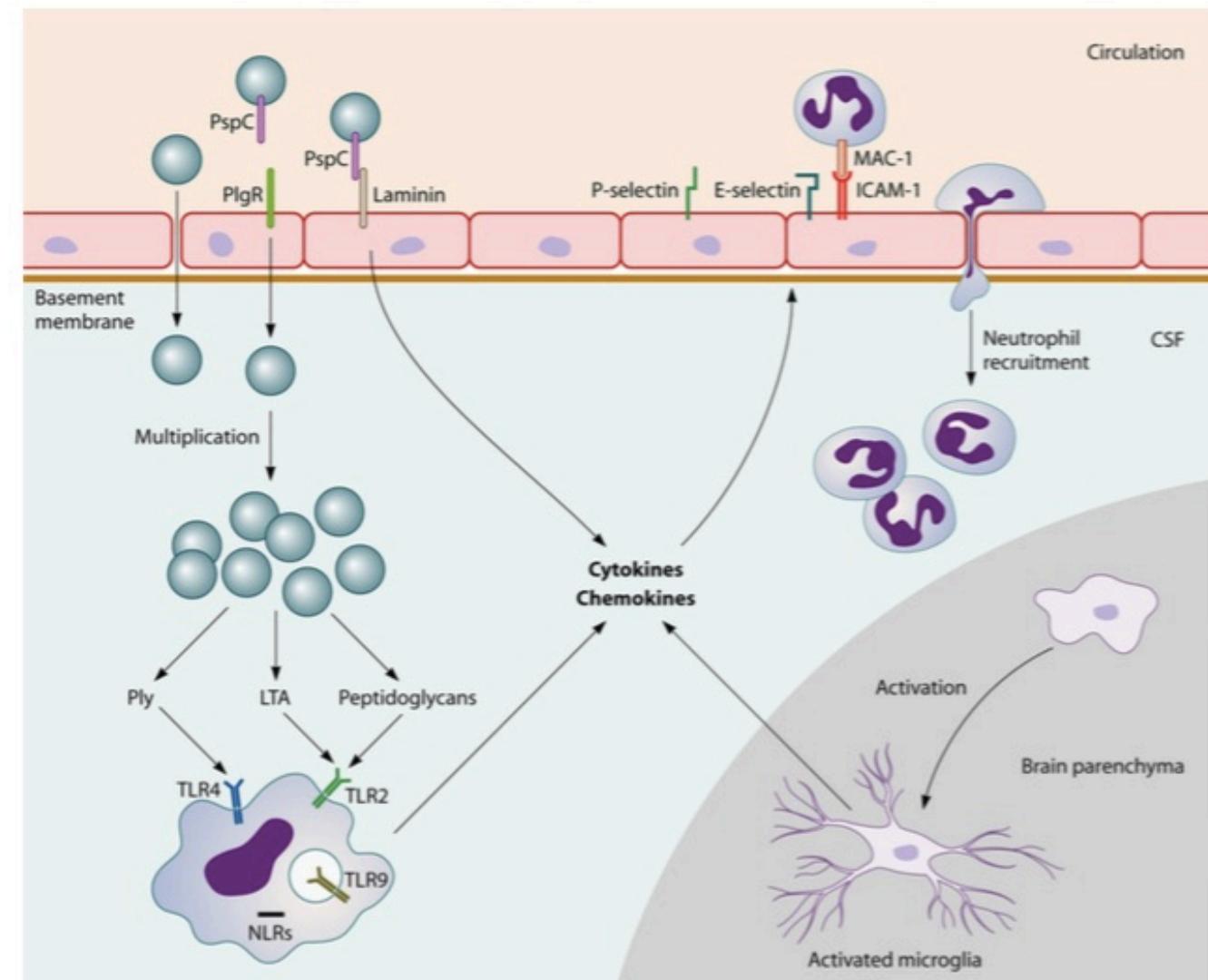
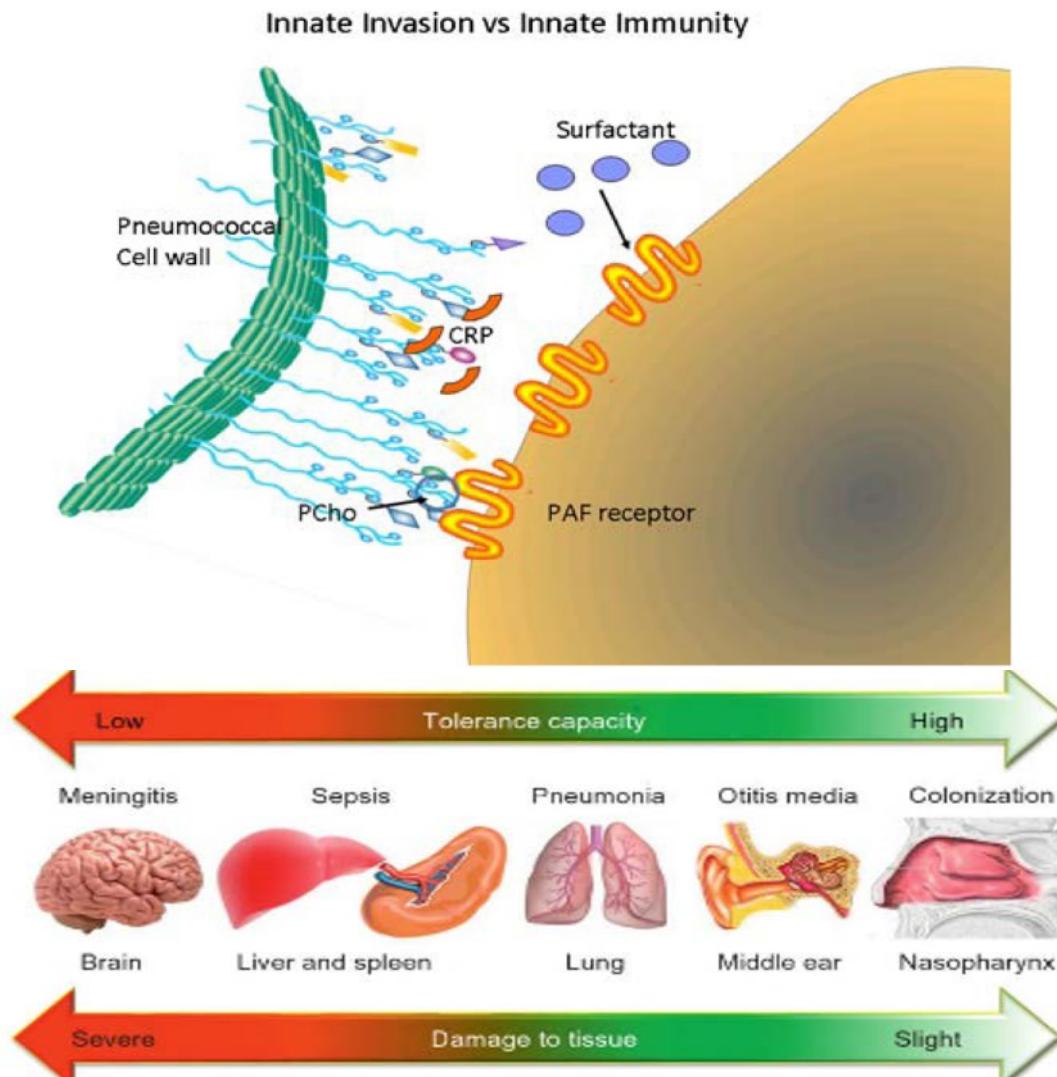


[Mook-Kanamori et al. // Clin Microbiol Rev. 2011;24\(3\):557-91](#)



- На стареющих клетках легочного эпителия начинает экспрессироваться Кератин 10 (K10), лиганд пневмококкового адгезина PsrP,
- в результате взаимодействия K10 – PsrP клетка начинает продуцировать провоспалительные цитокины, которые действуют на соседние клетки, индуцируя активность NF κ B. NF κ B определяет экспрессию ламининового рецептора (LR), рецептора полиглобулина (plgR) и фактора активации тромбоцитов (PAFr), с которыми связываются адгезин CbpA и фосфорилхолин клеточной стенки пневмококка.
- Взаимодействие пневмококка с перечисленными рецепторами определяет его инвазивность / транслокацию.

Локальные и системные иммунные реакции при взаимодействии со *Str. pneumoniae*



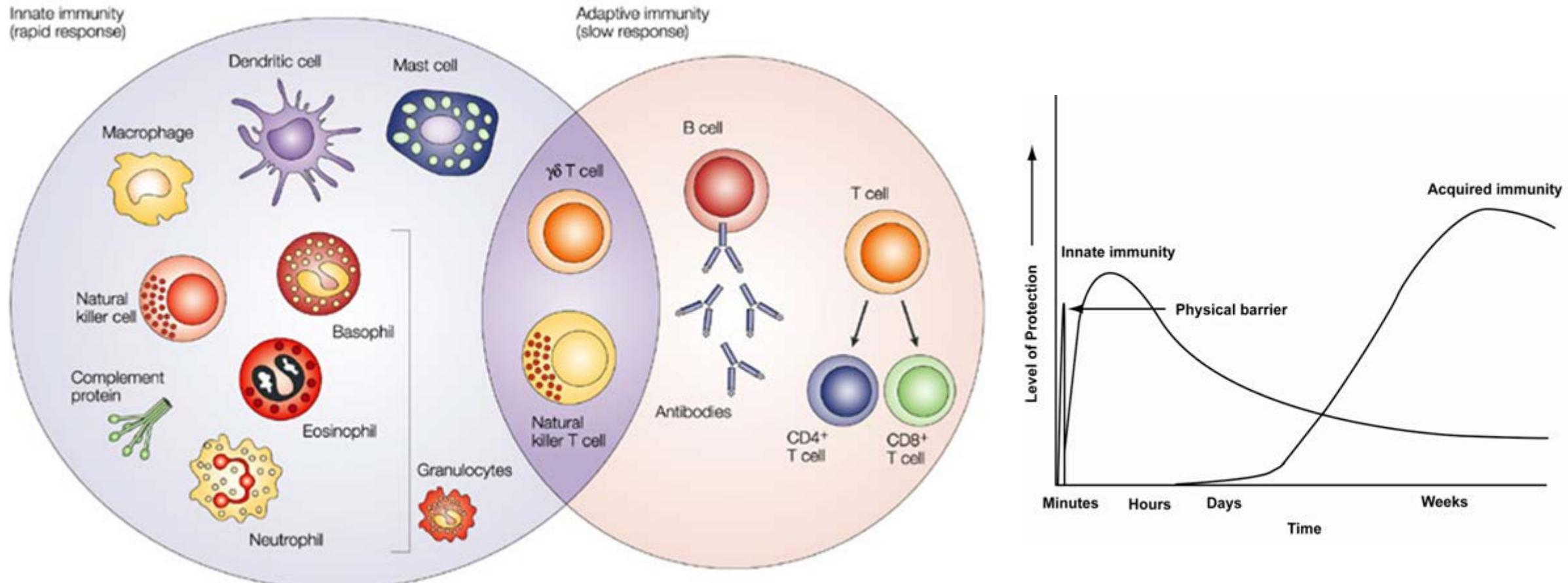
Сохранение/старение иммунной системы



“Профиль иммунного риска” (IRP) - группа параметров, позволяющая прогнозировать вероятность смерти в течение 2, 4 и 6 лет у людей старше 85 лет:

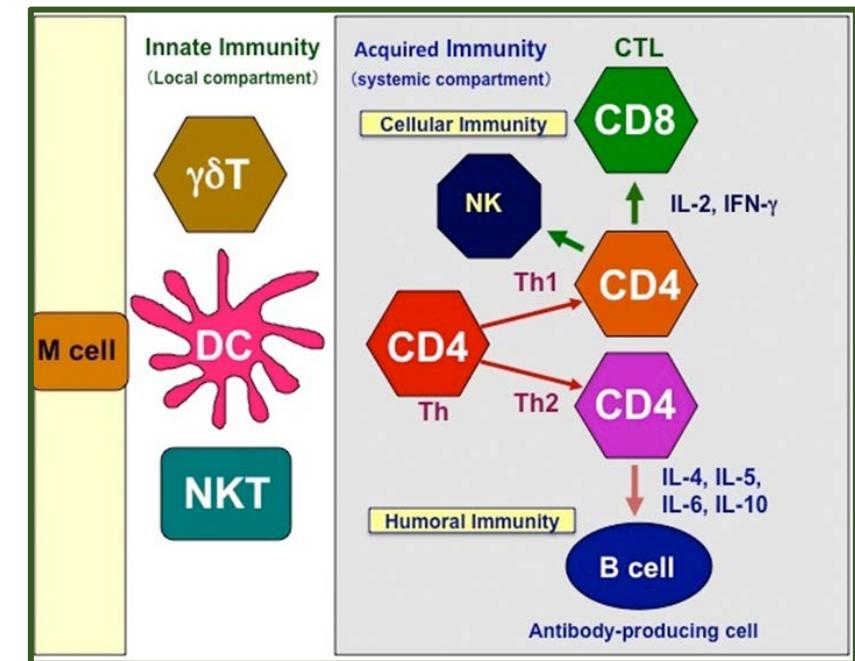
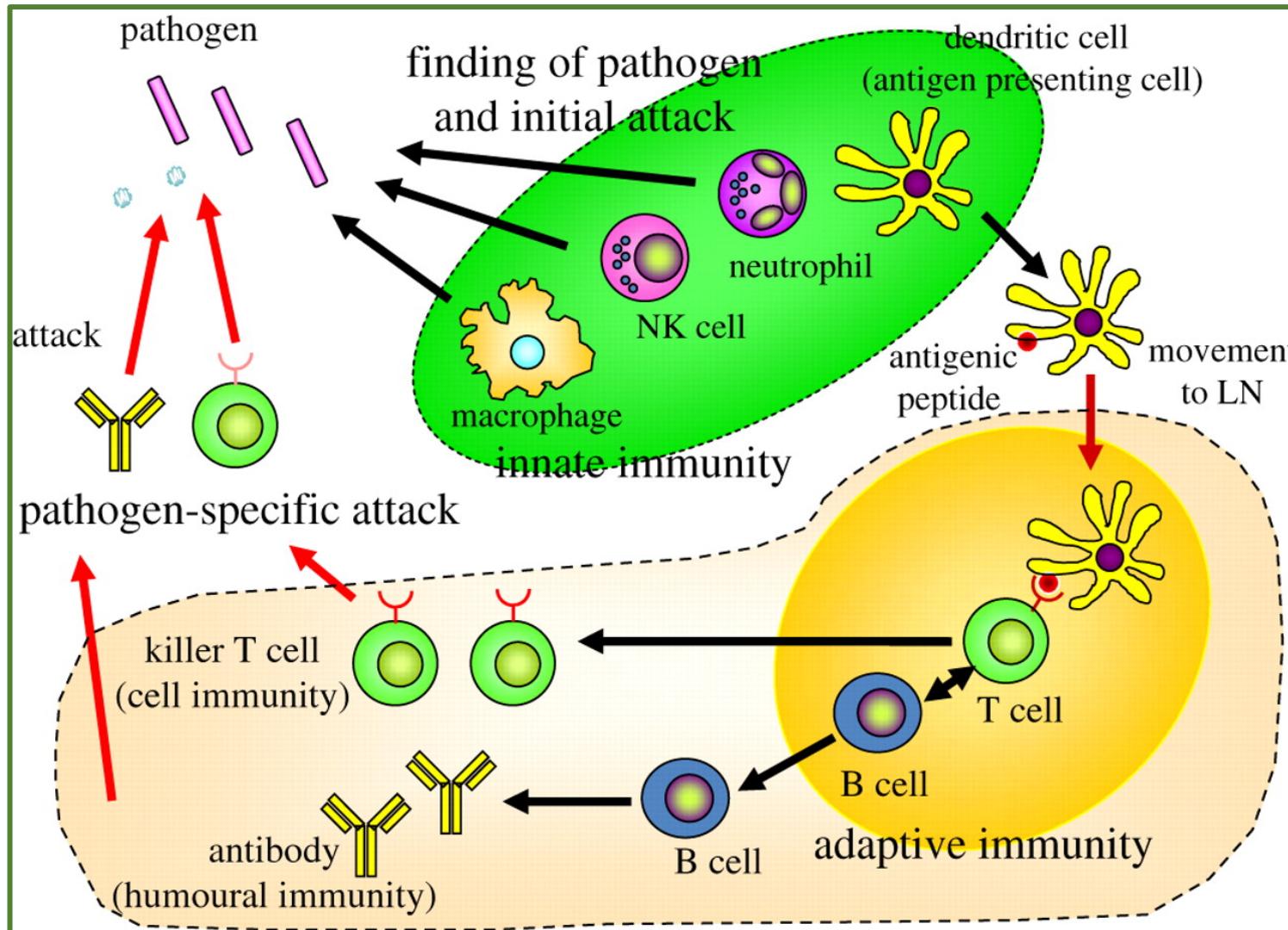
- CD4/CD8
- Накопление Т-клеток CD8+CD28-
- Плохой пролиферативный ответами на Т-клеточные митогены,
- Снижение количества В-клеток
- Серопозитивность по CMV

Врожденный и адаптивный иммунитет

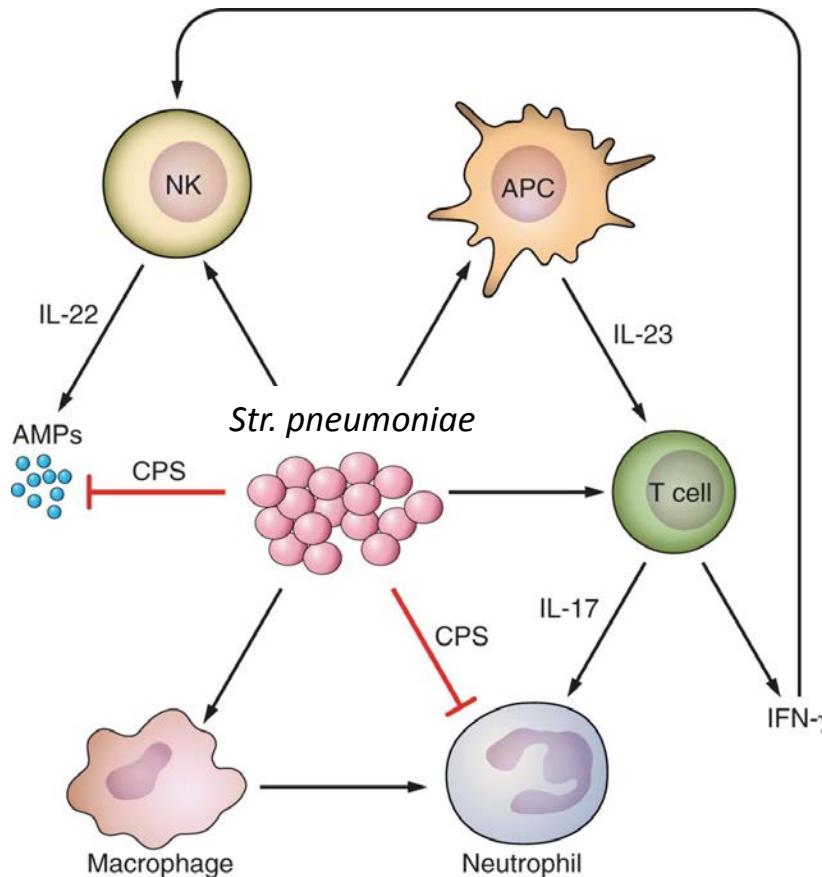


Распознавание:	неспецифичное	+/-	специфичное
Память :	нет (-)	+	есть (+++)

Кооперация клеток в ходе иммунного ответа



Механизмы врожденного и адаптивного контроля над пневмококковой инфекцией

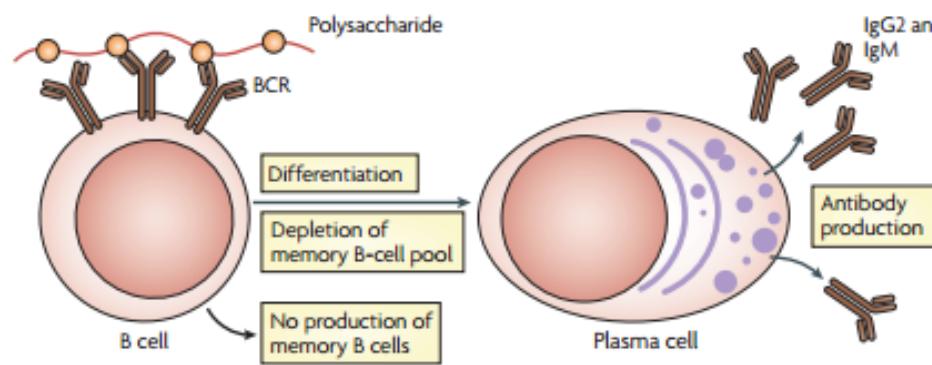


Экспериментальные доказательства вовлечения адаптивного иммунитета в контроль над инфекцией *Str. pneumoniae*

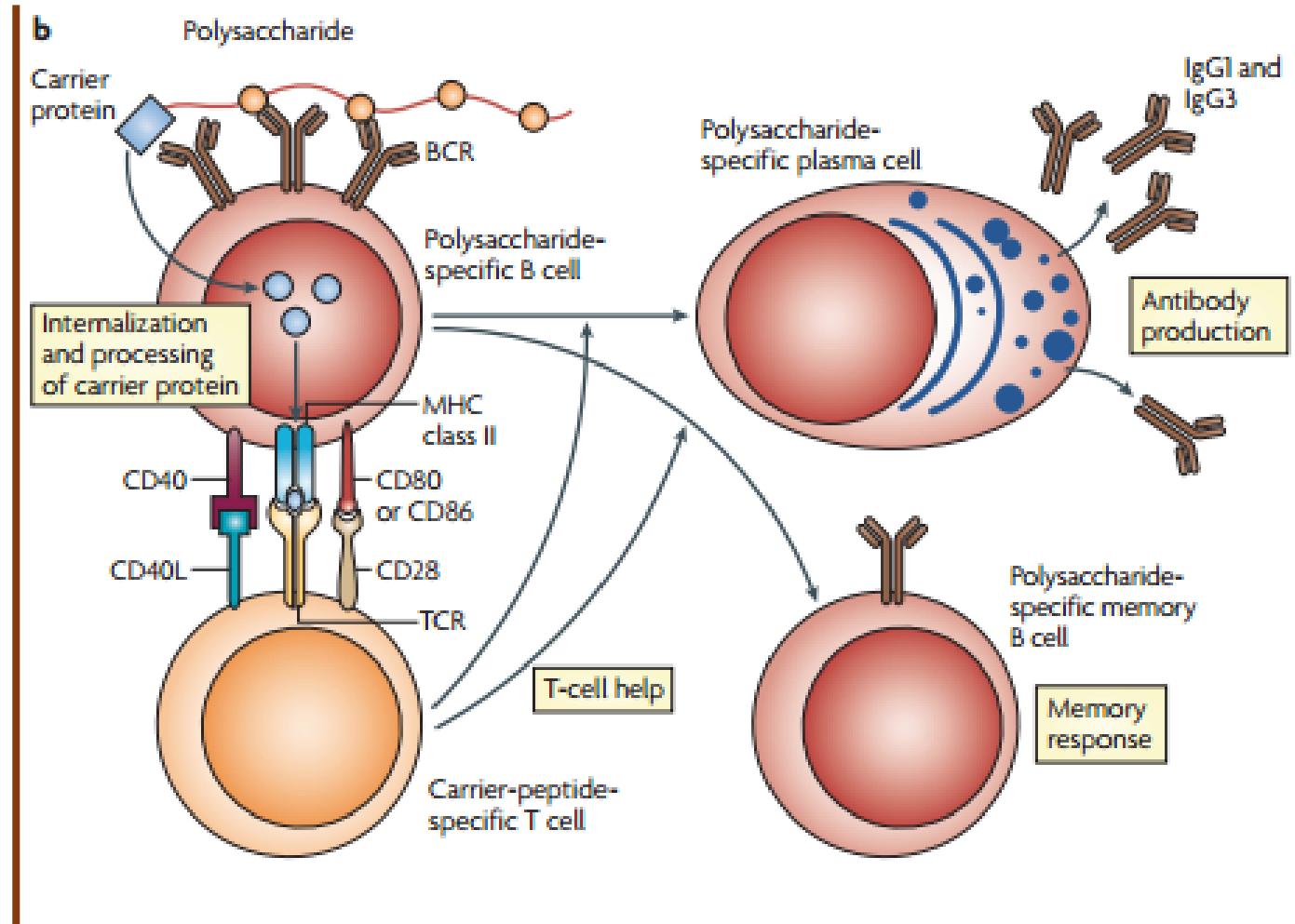
- Мыши с дефицитом CD4⁺ лимфоцитов более чувствительны к пневмококковой пневмонии и имеют более высокую смертность в ранней фазе инфекции.
- Токсин пневмолизин вызывает хемотаксис CD4⁺ Т-лимфоцитов, приводя к лимфоцитарной инфильтрации в ранней фазе инфекции.
- Дефицит Th17 предрасполагает к пневмококковой пневмонии, уменьшает количество В-клеток памяти ответа и укорачивает время ответа IgG-Ат при вакцинации
- Мыши с дефицитом CD8⁺ лимфоцитов высоко чувствительны к развитию пневмококковой пневмонии, имеют более высокую смертность, более высокую диссеминацию бактерий
- Перенос Treg от мышей, относительно устойчивых к пневмококковой инфекции (Balb/c) мышам, чувствительным к инфекции(CBA/ca), повышает их чувствительность.

Иммунный ответ на вакцины пневмококковые вакцины:

Полисахаридные

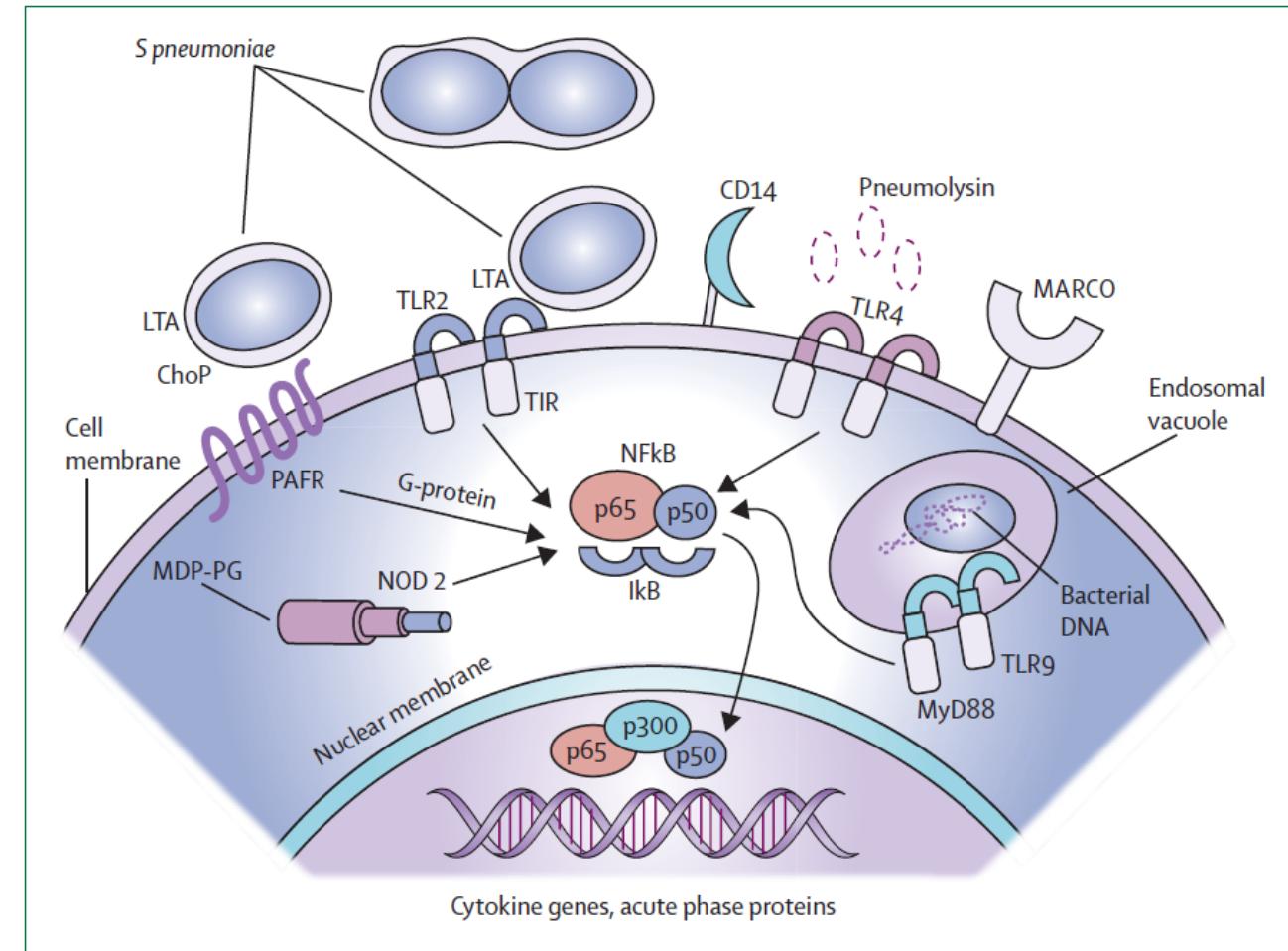


Конъюгированные полисахарид-белок

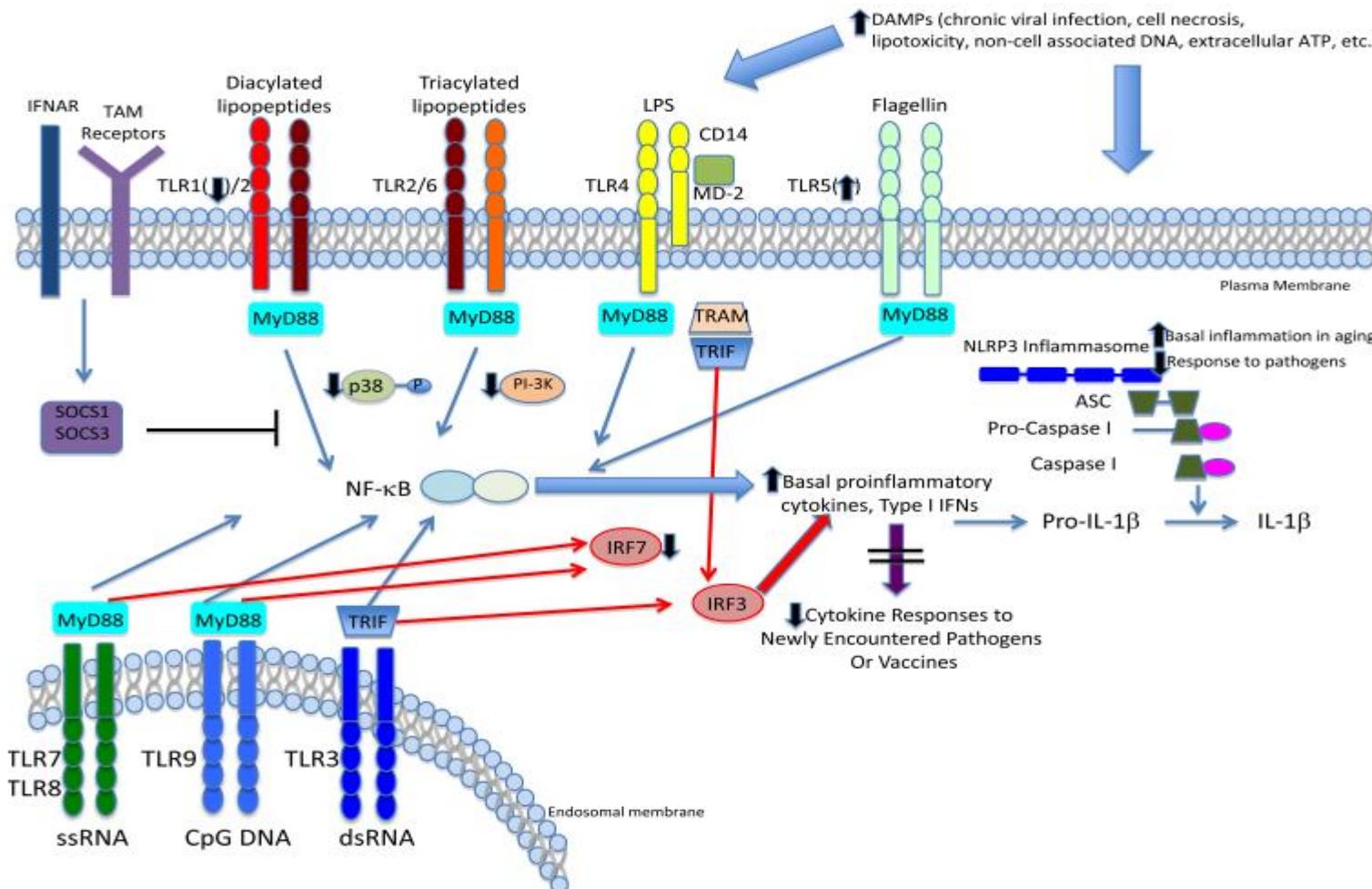


Повышение чувствительности к пневмококковой инфекции при старении клеток врожденного иммунитета:

- Снижение ответа Мо и Мф на лиганды TLR (PAMP)
- Снижение хемотаксиса и киллинга бактерий нейтрофилами
- Снижение функции дендритных клеток

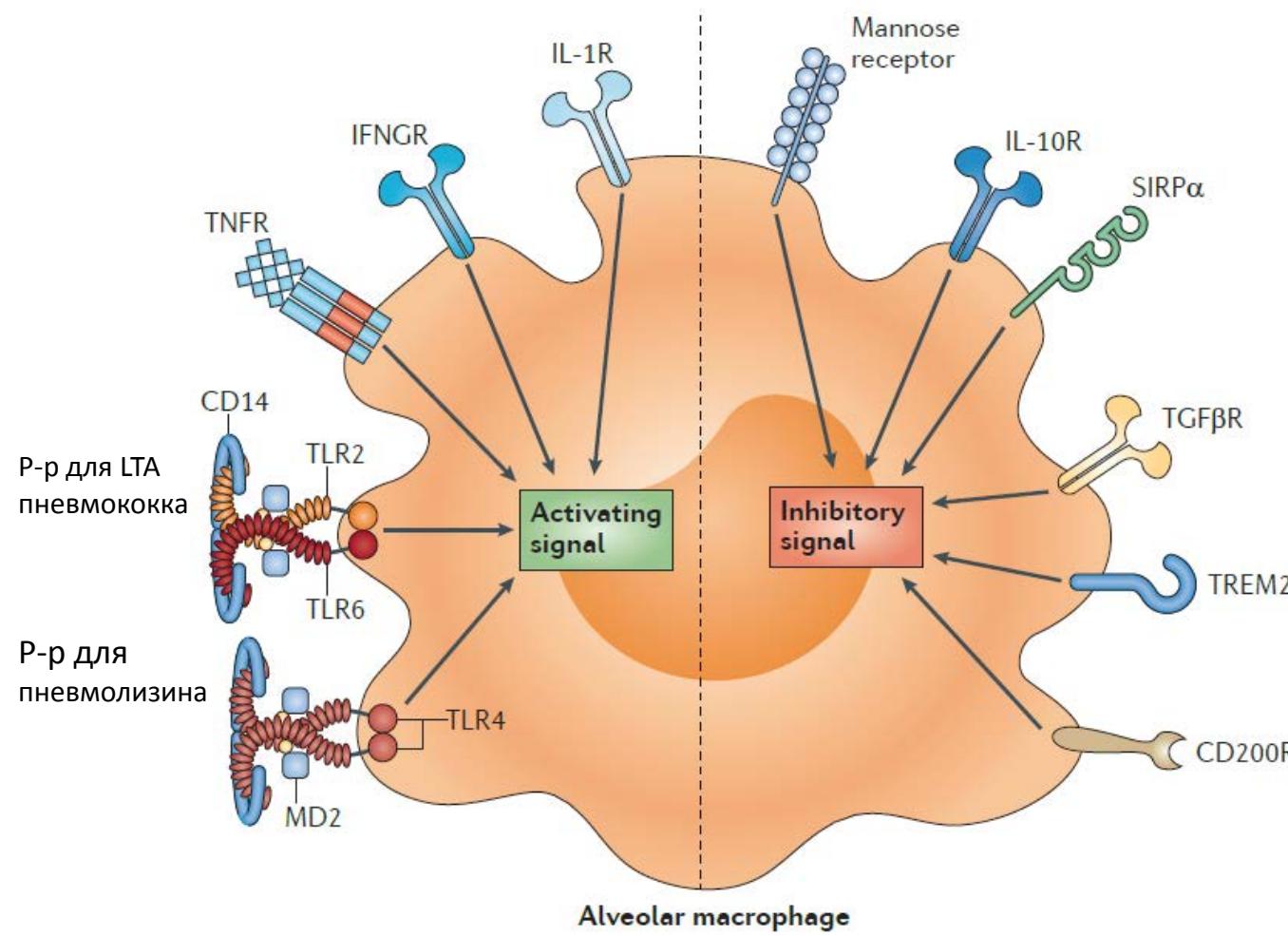


Эффекты старения при передаче сигналов от PRR

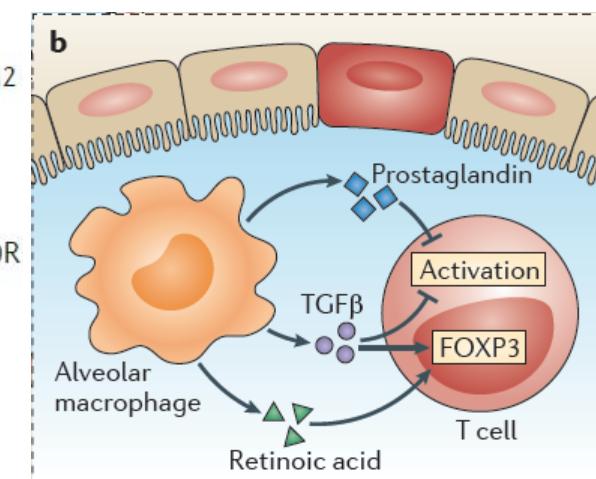
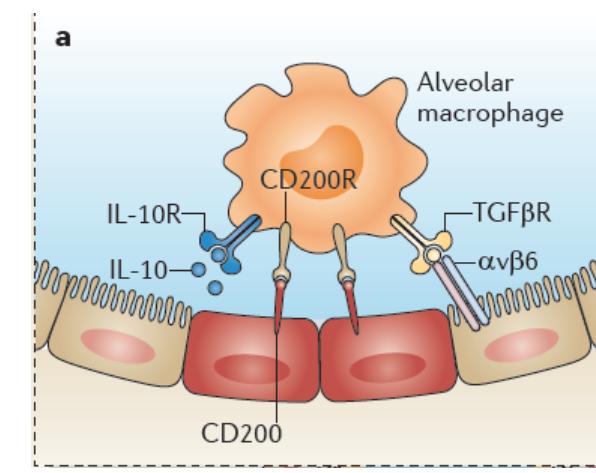


↓ TLR expression
Inefficient TLR signaling

Про/противовоспалительные состояния альвеолярных Мф



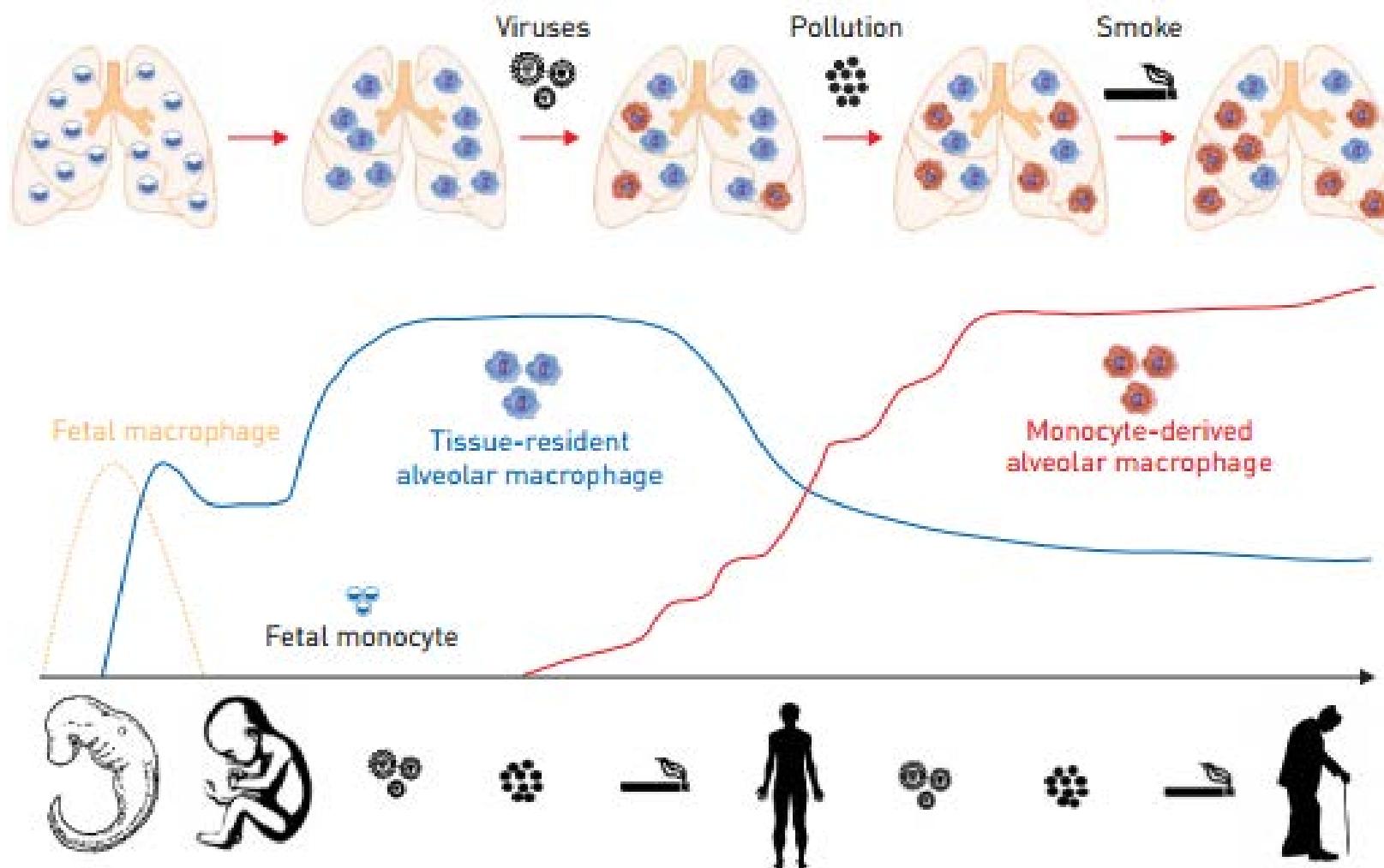
Hussell et al.// Nat. Rev. Immunol. 2014; 14, 81–93



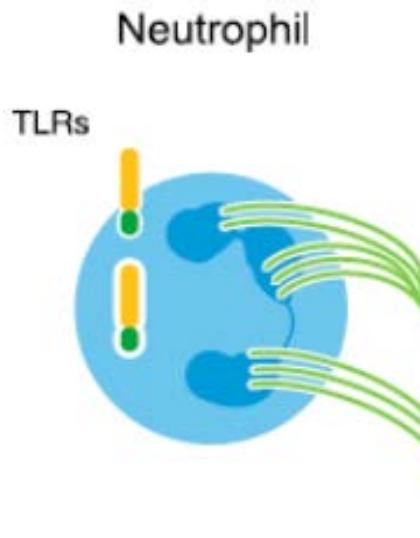
Антигенпрезентирующая способность АМФ в устойчивом состоянии ингибируется конститутивно высокой концентрации цитокина GM-CSF и белка D сурфактанта (SPD)

При возвращении к устойчивому состоянию после разрешения пневмонии активированные макрофаги и ДК удаляются за счет прямой цитотоксичности γ ДТ-лимфоцитов

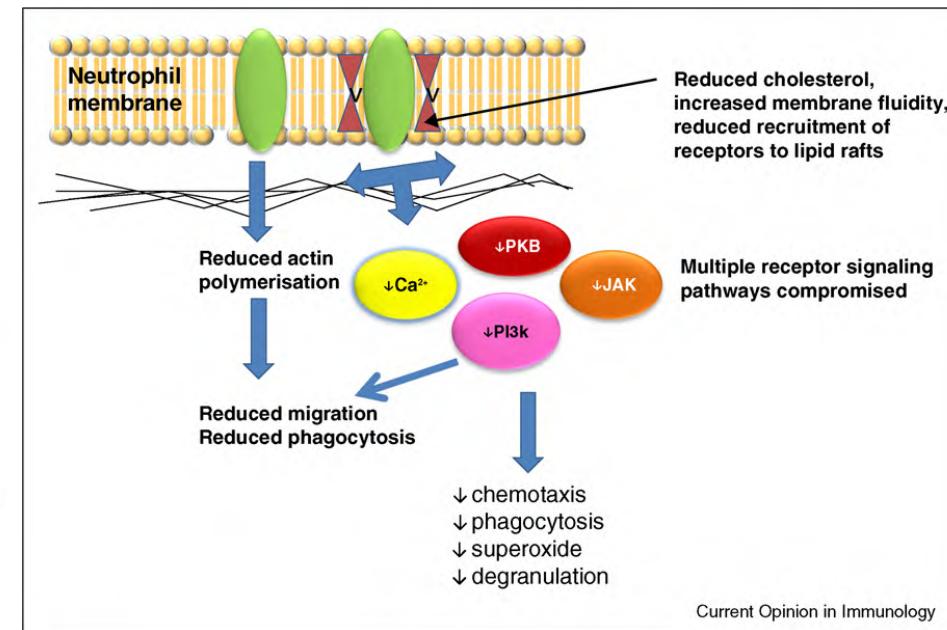
Развитие альвеолярных макрофагов и их состав на протяжении жизни



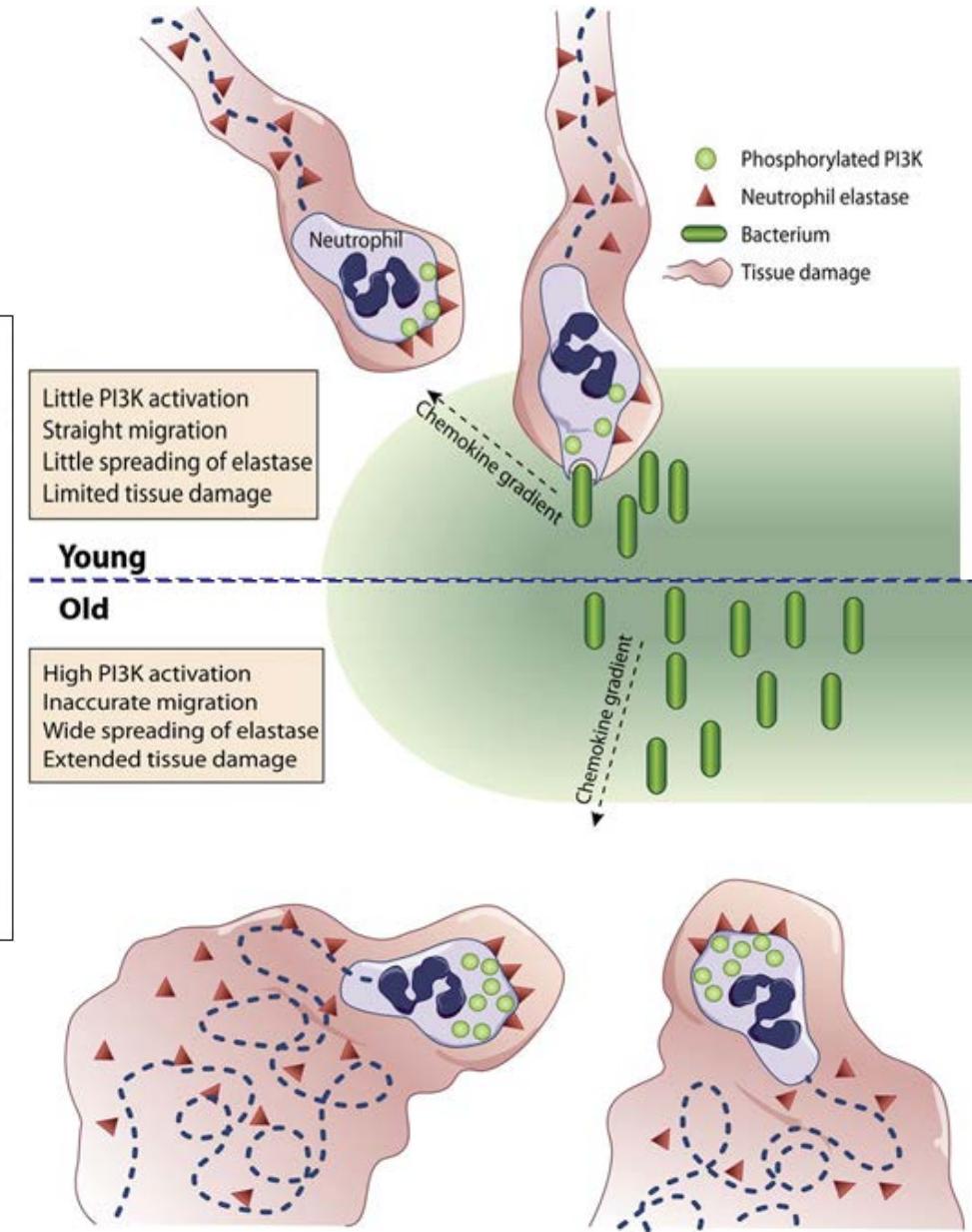
Нарушение функций нейтрофилов при старении



- ↓ Chemotaxis, phagocytosis
- ↓ TLR1-induced activation
- ↓ NET formation



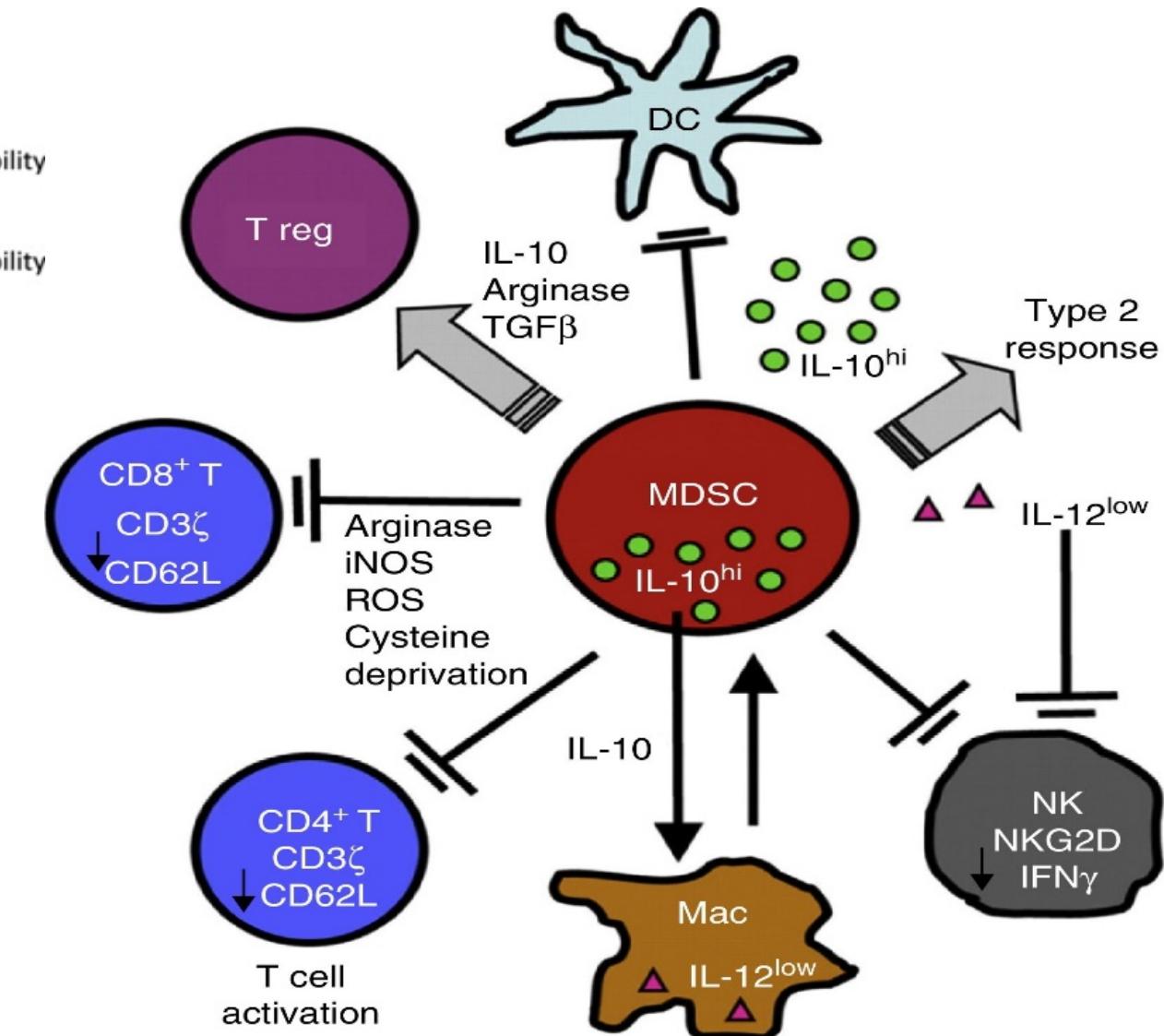
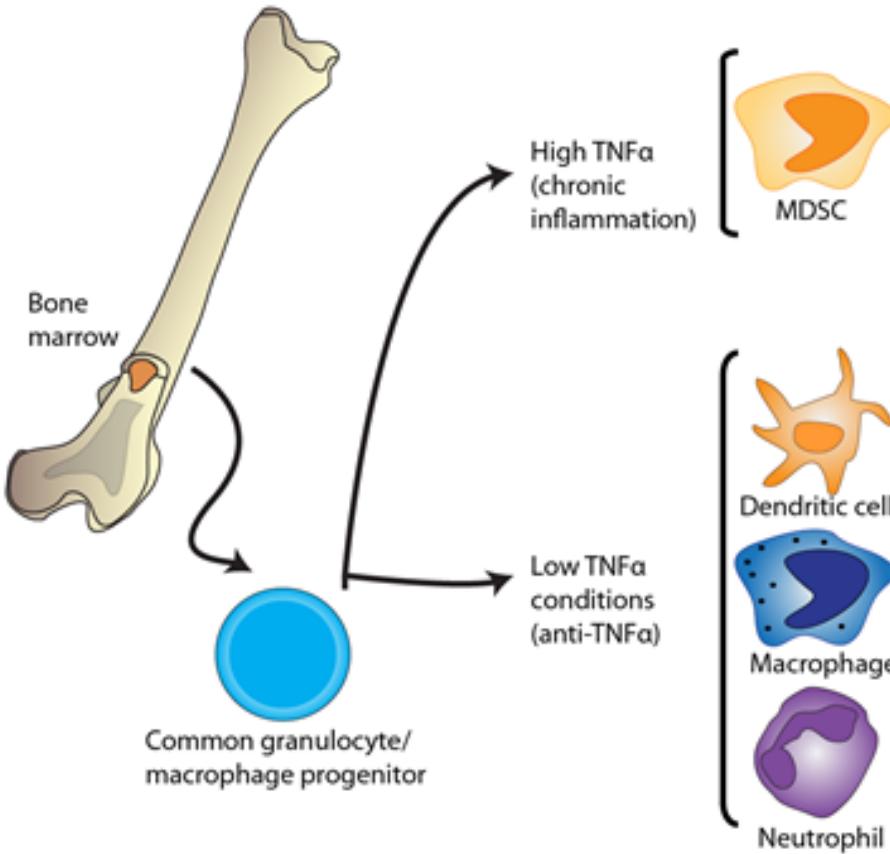
Конститутивная активность PI3K определяет менее точную миграцию нейтрофилов здоровых пожилых людей, увеличенное высвобождение гранул и повышенную активность эластазы нейтрофилов, что может способствовать воспалению и инфекции.



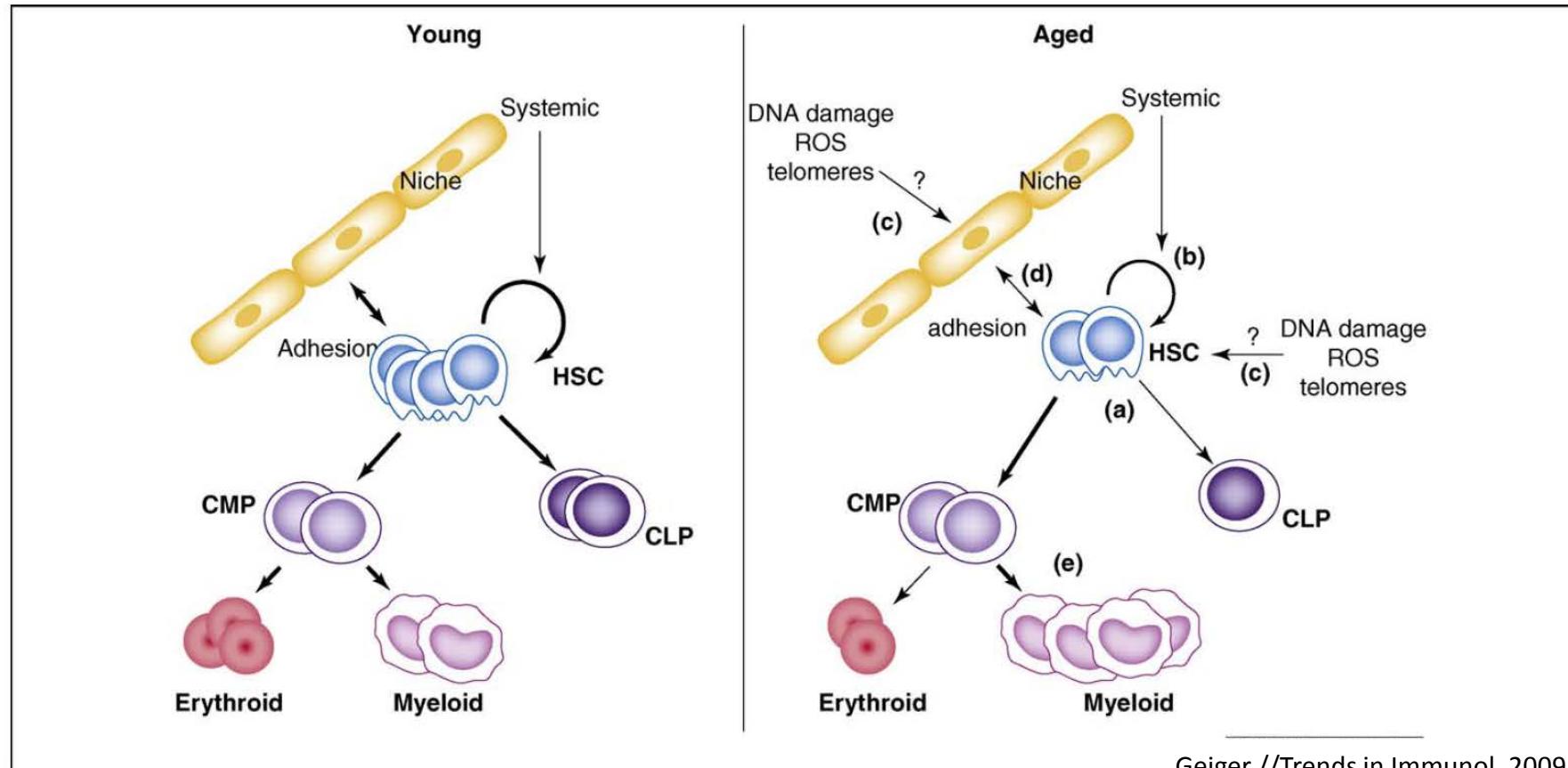


Старение и супрессоры миелоидного происхождения

TNF α and Myeloid-derived suppressor cells



Изменение характеристик гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при старении



Geiger //Trends in Immunol. 2009, 30 (7):360-5

При дефиците теломеразы основной лейциновый зиппер - транскрипционный фактор BATF, ограничивает самовозобновление ГСК, склонных к лимфоидной дифференцировке. Комбинация снижения лимфоидного дифференцирования и уменьшенного самовозобновления лимфоидных клеток-предшественников приводит к потере плюрипотентности и преобладанию ГСК, имеющих склонность к миелоидной линии [Mandal//Cell. 2012; 148(5):847-8].

Популяции В-лимфоцитов

В-лимфоциты

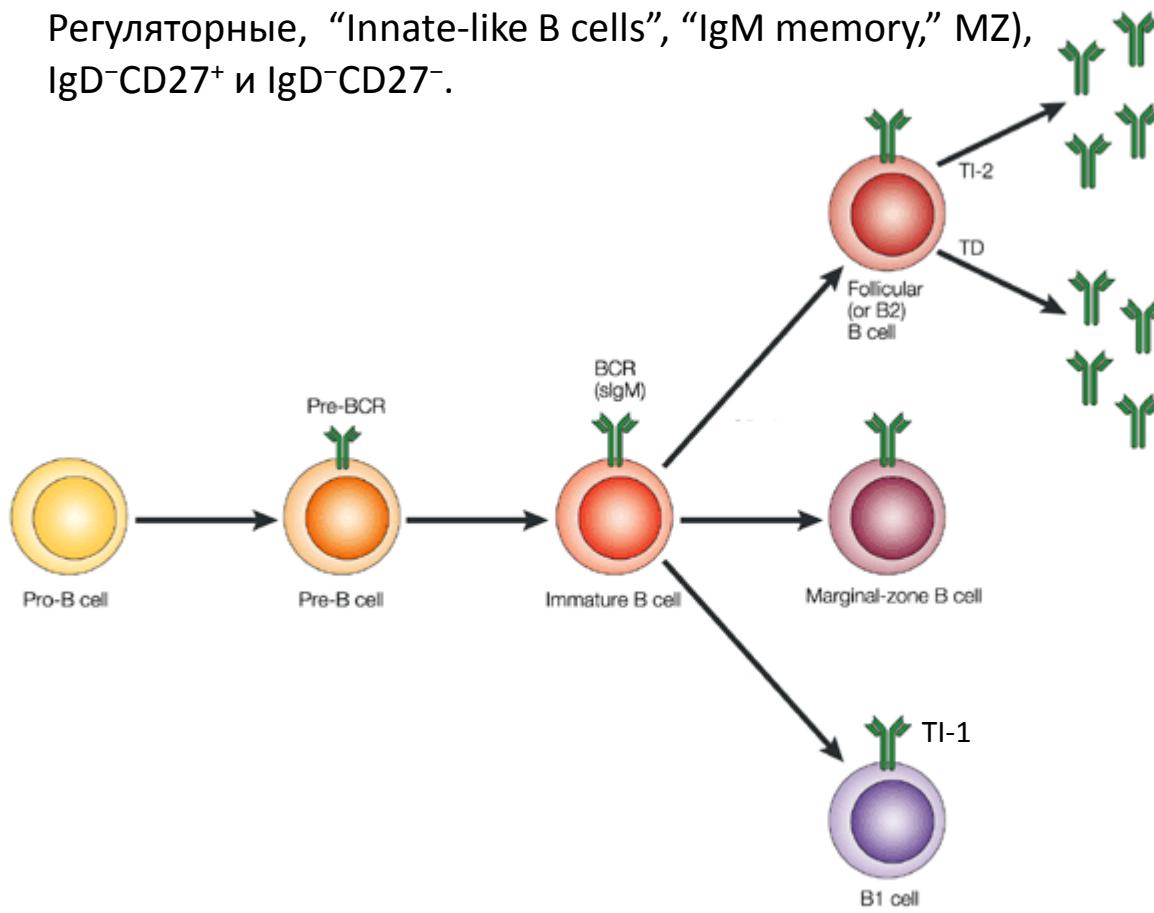
Транзиторные: IgD⁺CD27⁻CD10⁺,

Наивные: IgD⁺CD27⁻CD10⁻,

Популяции IgM-памяти: IgD⁺CD27⁺ (в т.ч.

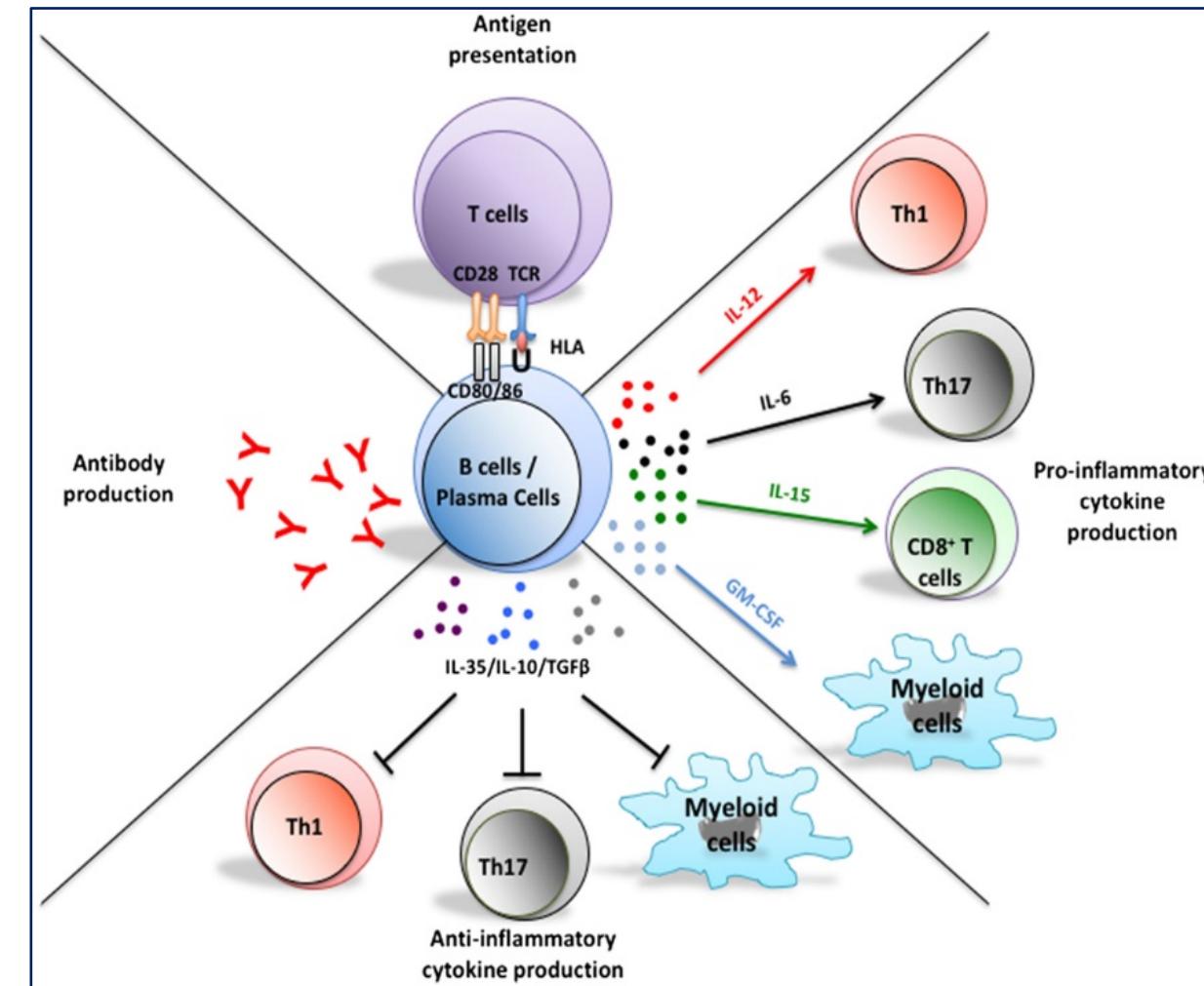
Регуляторные, "Innate-like B cells", "IgM memory," MZ),

IgD⁻CD27⁺ и IgD⁻CD27⁻.



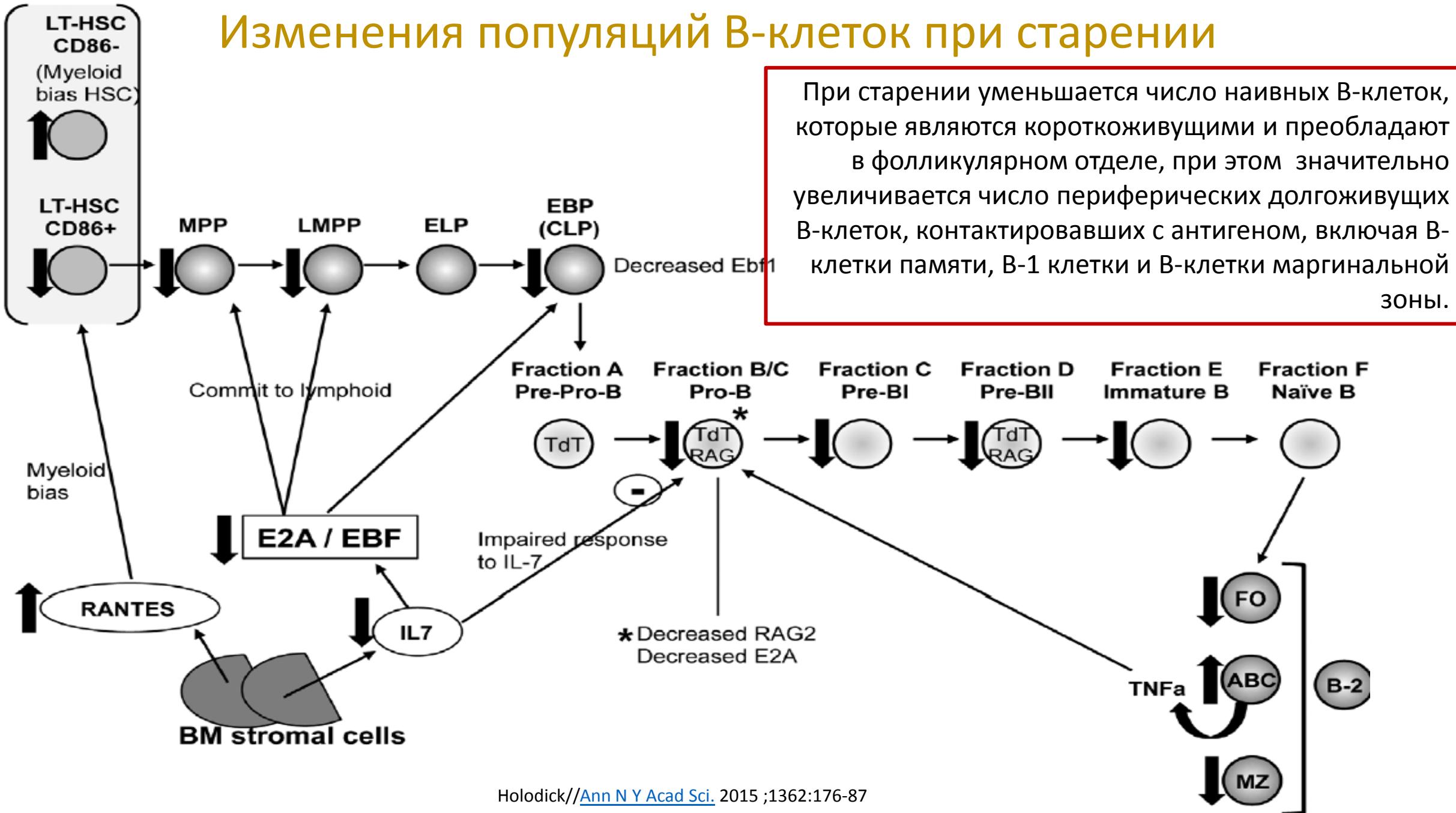
CD5⁺ IgM^{high} IgD^{low} B220^{low} MAC-1⁺ CD23⁻ CD43⁺

Различные функциональные субпопуляции В-лимфоцитов

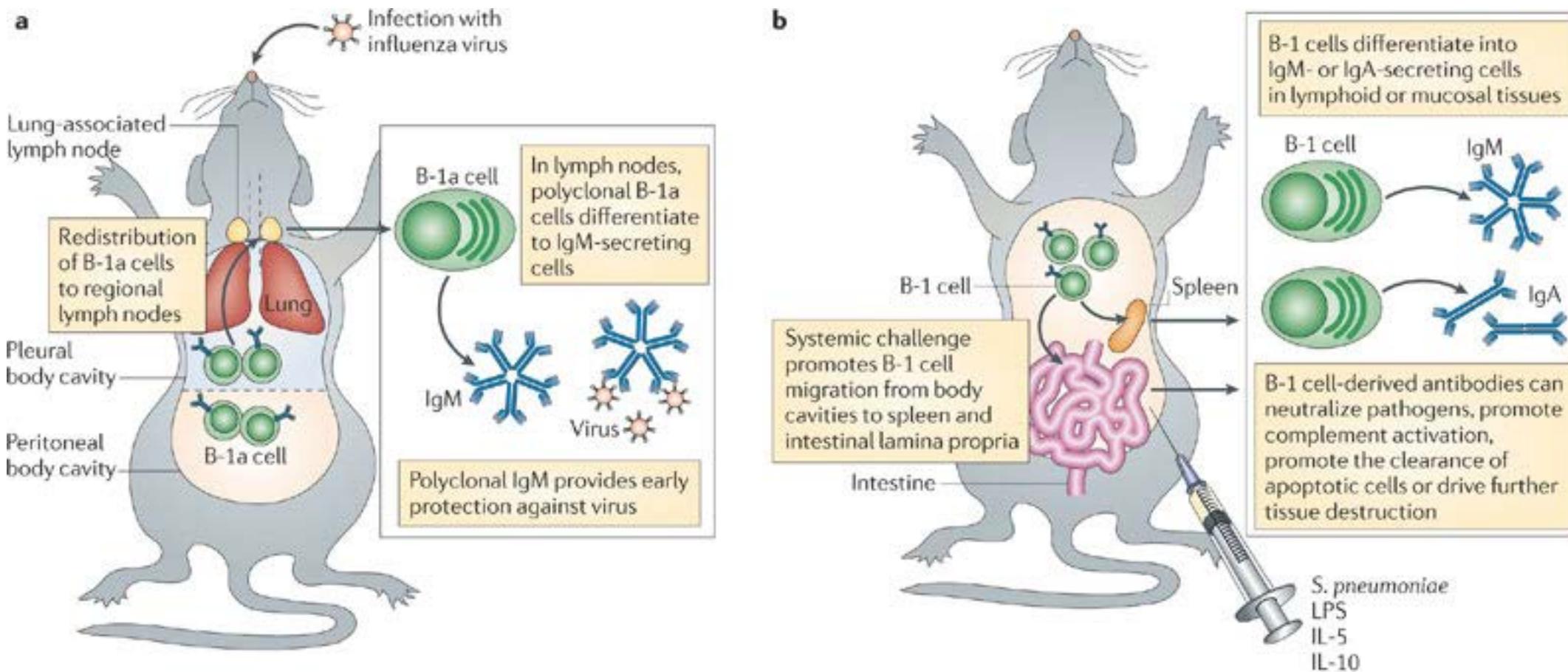


Li R.//Front Immunol. 2016;8(6)626

Изменения популяций В-клеток при старении



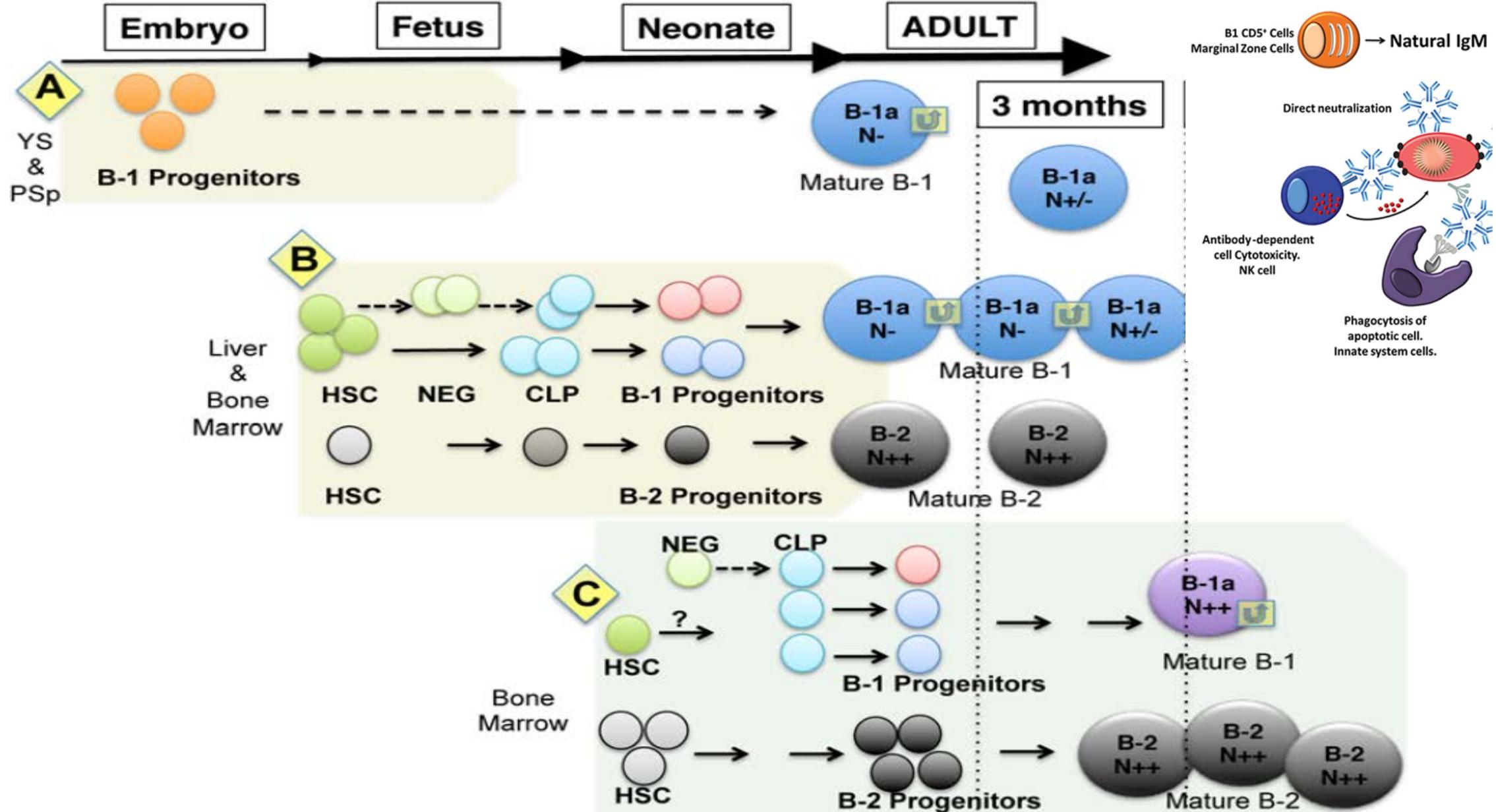
В-1 клетки в защите от инфекции *Str. Pneumoniae*



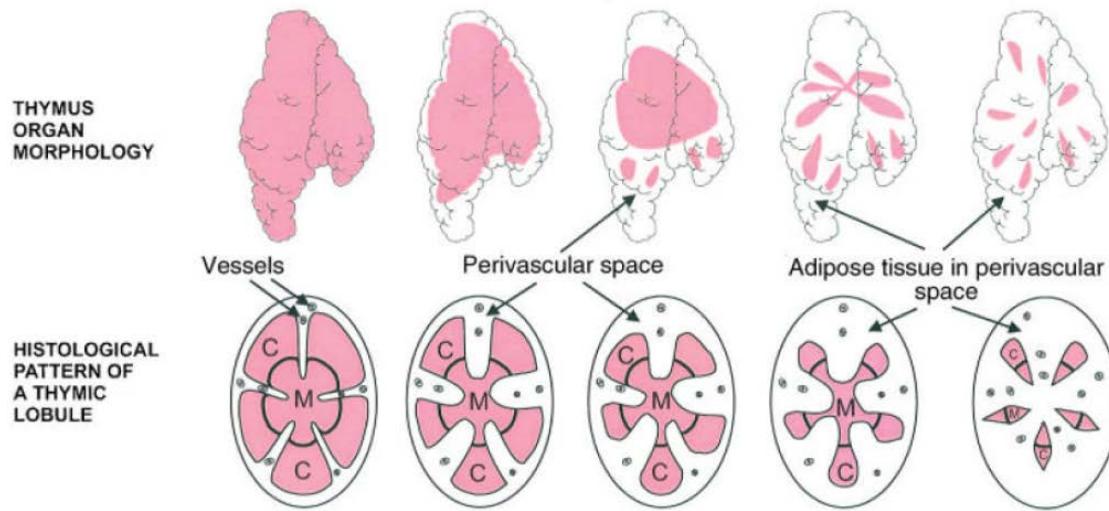
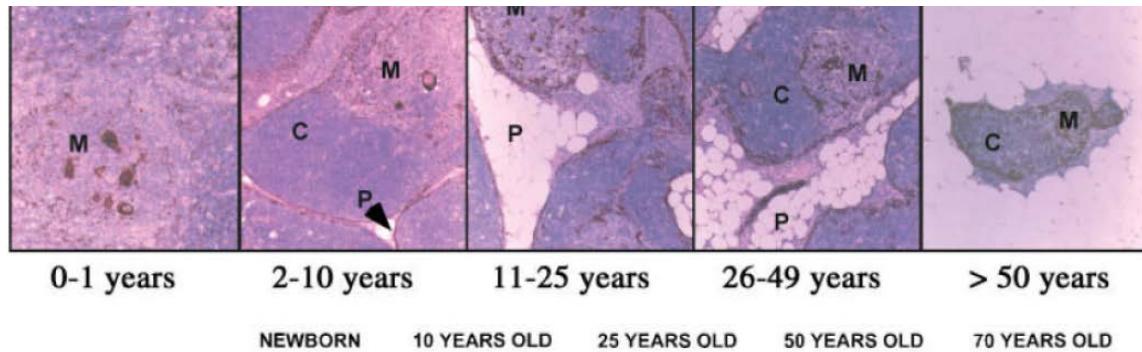
Ат к
фосфорилхолин
у (ФХ)
произведенные
В-1а клетками
являются
протективными
по отношению
к
инфекции *Str.*
Pneumoniae

Общее количество В-1 клеток увеличено, однако большинство этой расширенной популяции являются производными В-1 клеток КМ и не имеют канонического идиотипа, характерного для естественных антител (например, к ФХ *Str. Pneumoniae*)

Разнообразие В-1 клеток человека

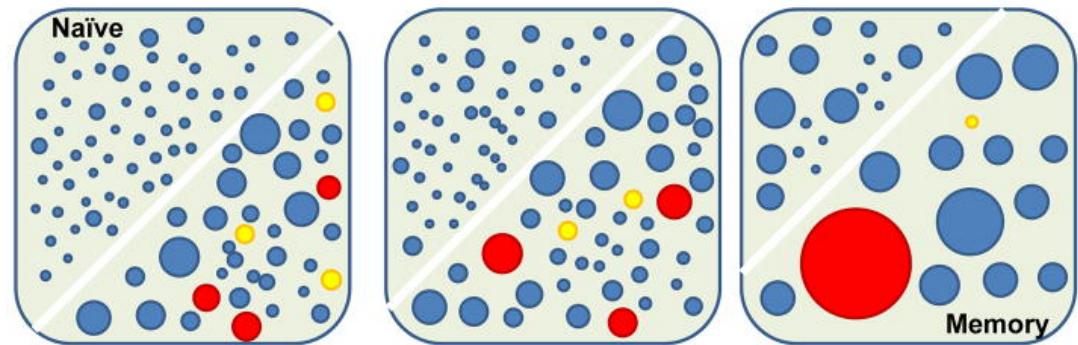


Изменения тимуса в течение жизни



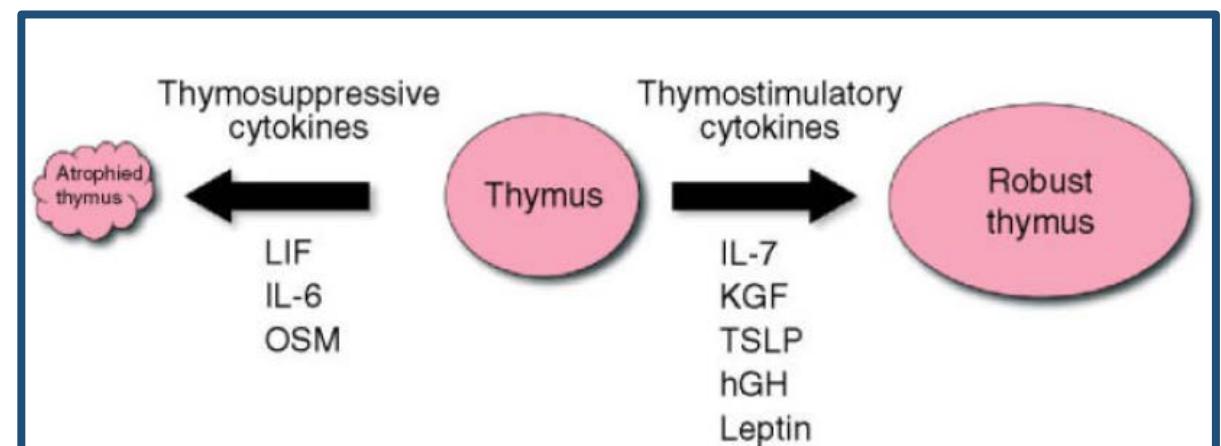
[Qi // Exp Gerontol. 2014;54:71-4](#)

20-30 years 60-75 years > 75 years



[Gorozny // Nat Immunol. 2013 May; 14\(5\): 428–436](#)

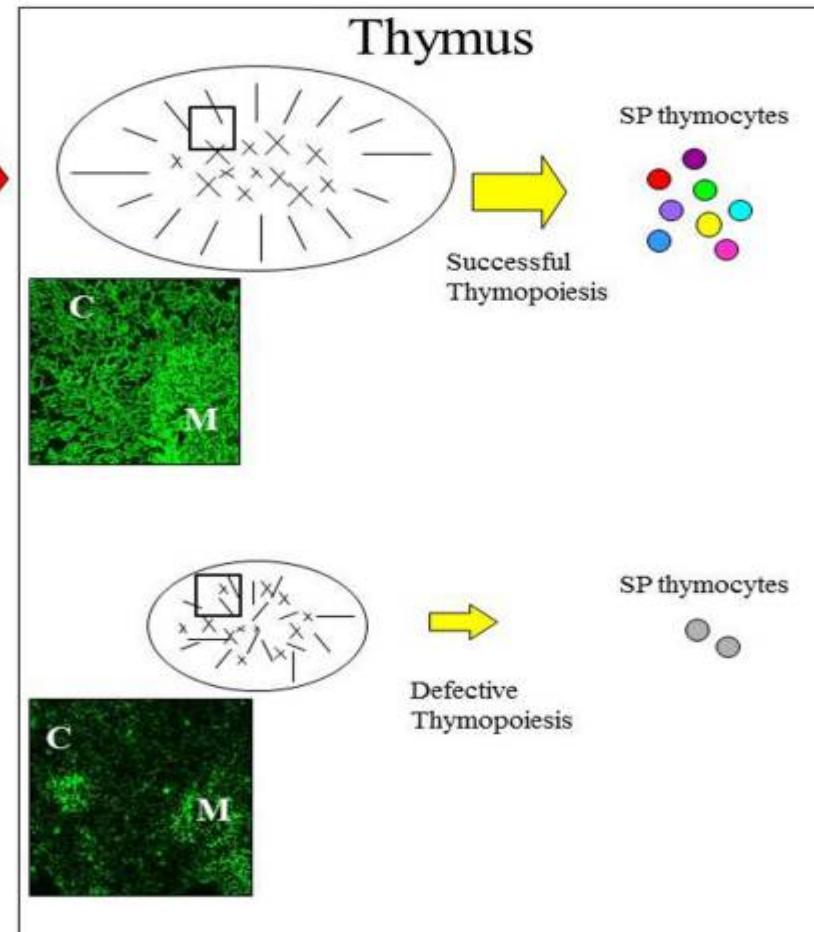
Цитокины: «за» и «против»



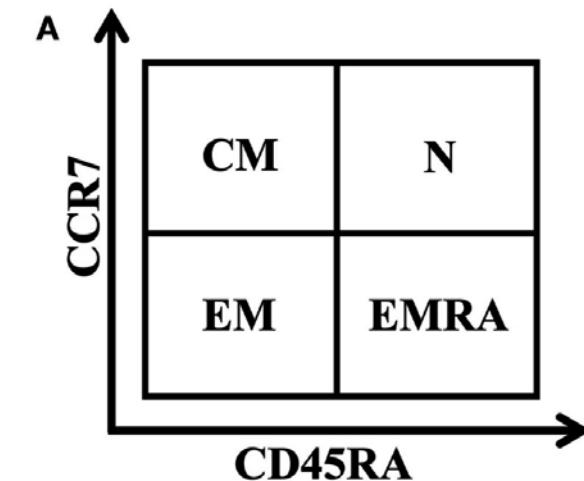
Старение и функция тимуса

YOUNG

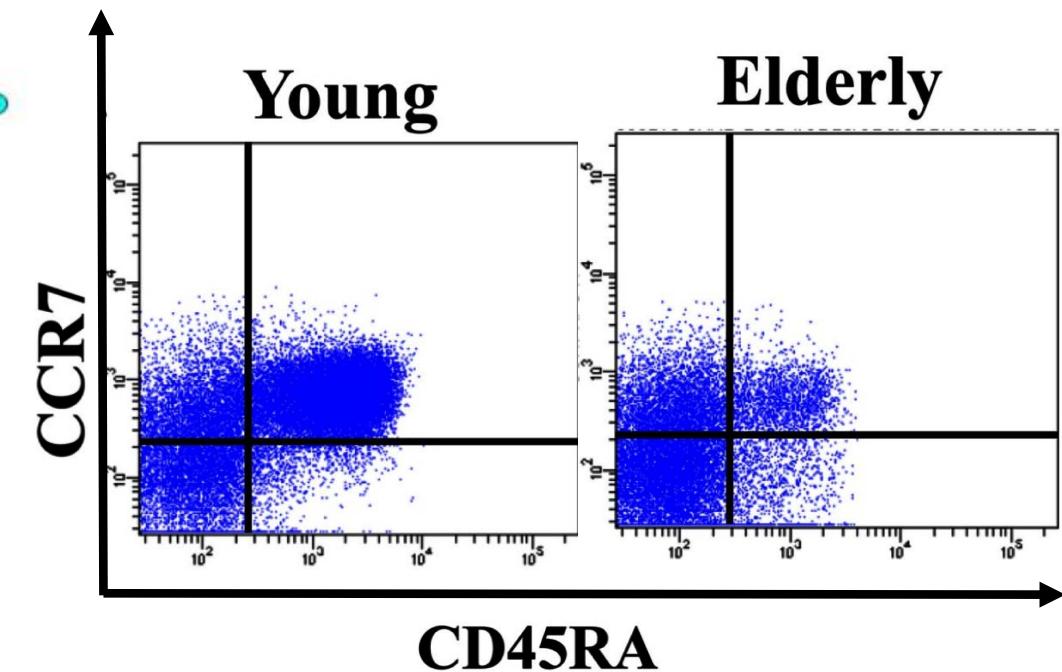
HSC
→



Распределение CD4 + Т клеток на наивные (N), центральной памяти (CM),
эффекторы памяти (EM) и эфекторы памяти RA (EMRA) экспрессирующие
CD45RA⁺ и CCR7

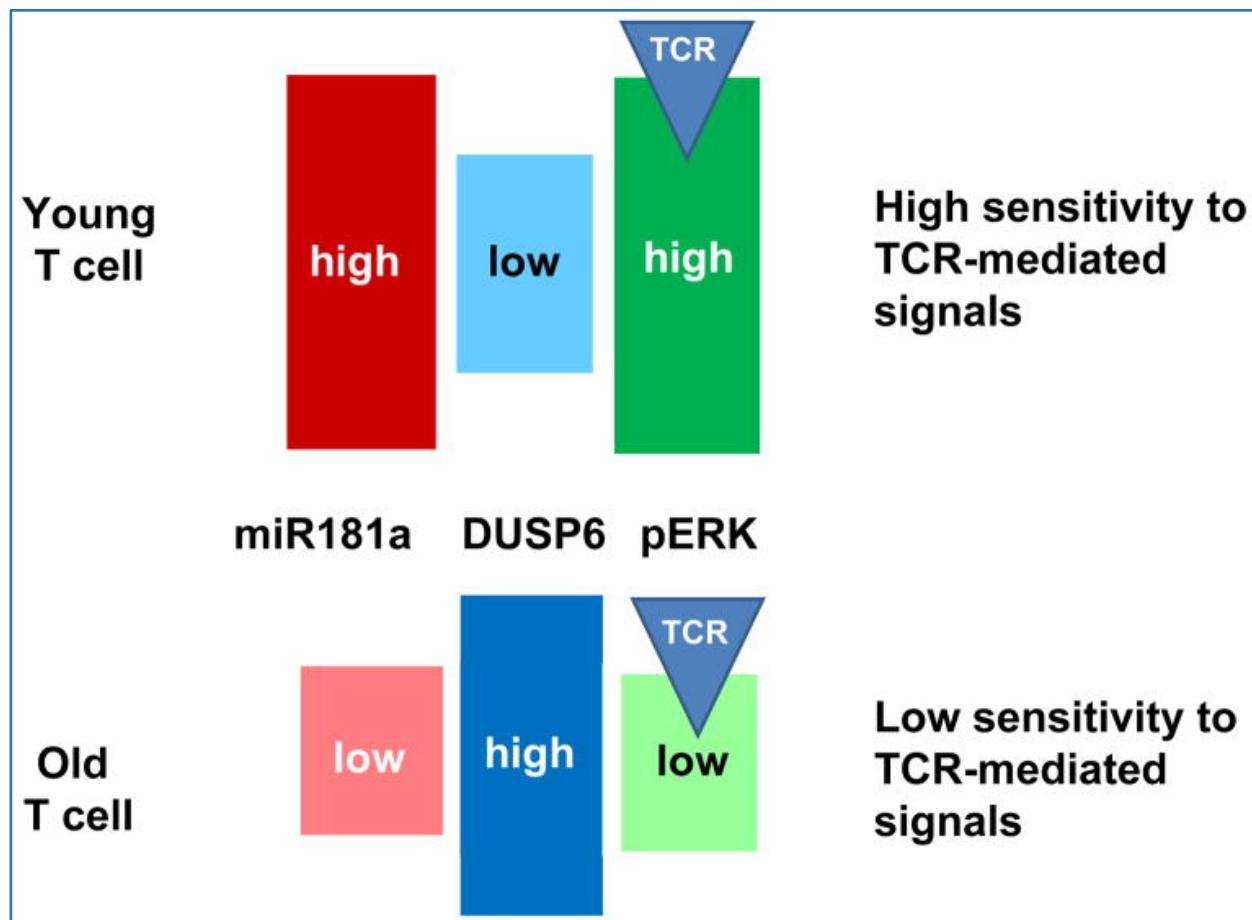


Наивные Т-клетки с возрастом приобретают фенотип «полу-памяти»
что указывает, что они вошли в дифференцировку. Они
экспрессируют молекулы, обычно связанные с хронической
стимуляцией и истощением (такие как PD-1 и LAG-3).



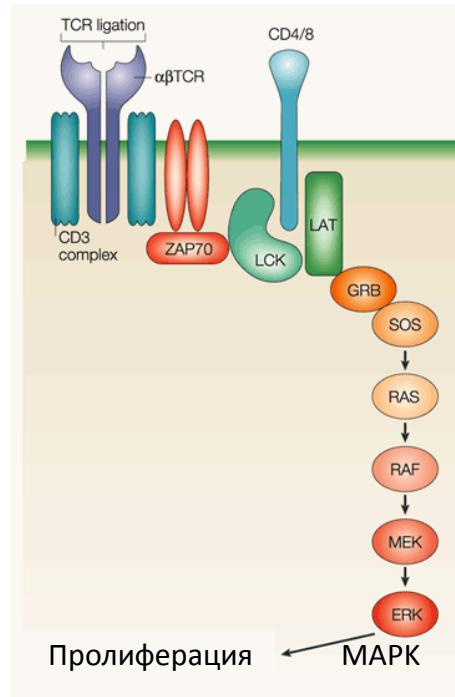


Внутренние дефекты Т-лимфоцитов в старости

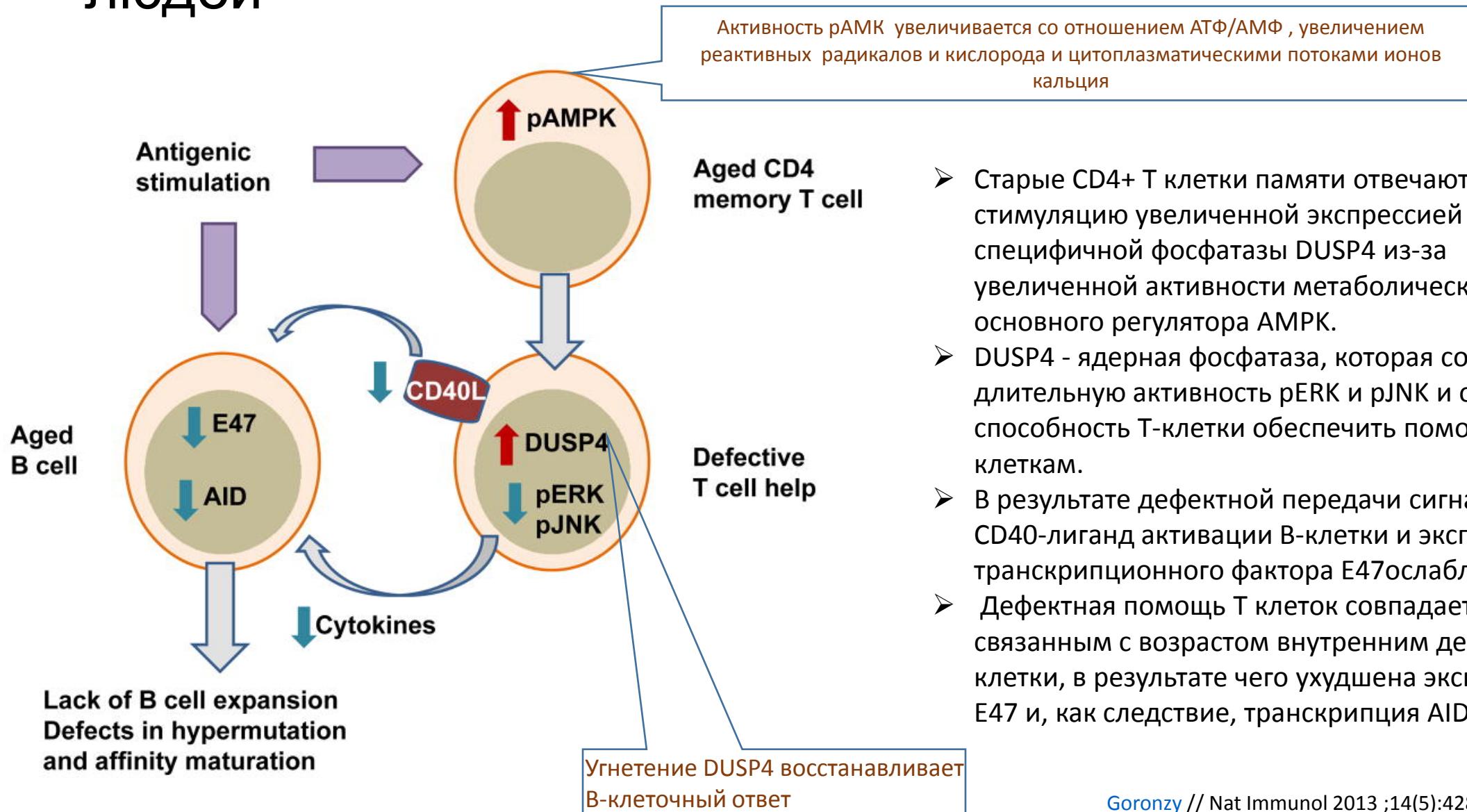


Проведение сигнала от TCR приводит к фосфорилированию ERK, с возрастом этот процесс ухудшается из-за увеличения цитоплазматической концентрации фосфатазы с двойной специфичностью DUSP6.

DUSP6 - в Т клетках уменьшает порог, при котором стимуляция TCR переводится в производительный сигнал. DUSP6 регулируются микроРНК miR-181a, которая высоко экспрессируется в дважды-позитивных тимоцитах. Концентрации miR-181a резко уменьшаются при переходе к однопозитивным тимоцитам и наивным Т-клеткам, параллельно с уменьшением чувствительности TCR, чтобы получить возможность отвечать при распознавании аутоантигенов.



Внутренние дефекты Т-лимфоцитов в старости: Дефекты Т-зависимых ответов В-клеток у пожилых людей

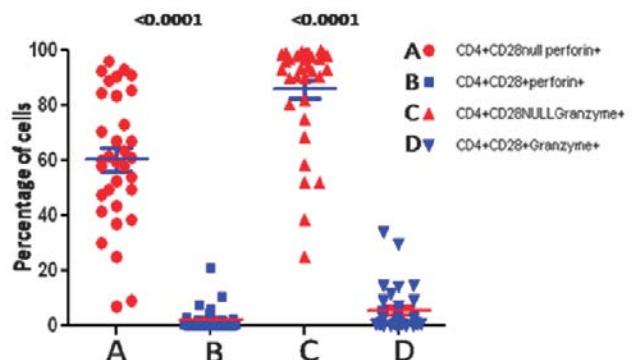


- Старые CD4+ Т клетки памяти отвечают на стимуляцию увеличенной экспрессией двойной специфичной фосфатазы DUSP4 из-за увеличенной активности метаболического основного регулятора AMPK.
- DUSP4 - ядерная фосфатаза, которая сокращает длительную активность pERK и pJNK и ослабляет способность Т-клетки обеспечить помочь В-клеткам.
- В результате дефектной передачи сигналов через CD40-лиганд активации В-клетки и экспрессии транскрипционного фактора E47 ослабляются.
- Дефектная помощь Т клеток совпадает со связанным с возрастом внутренним дефектом В-клетки, в результате чего ухудшена экспрессия E47 и, как следствие, транскрипция AID.

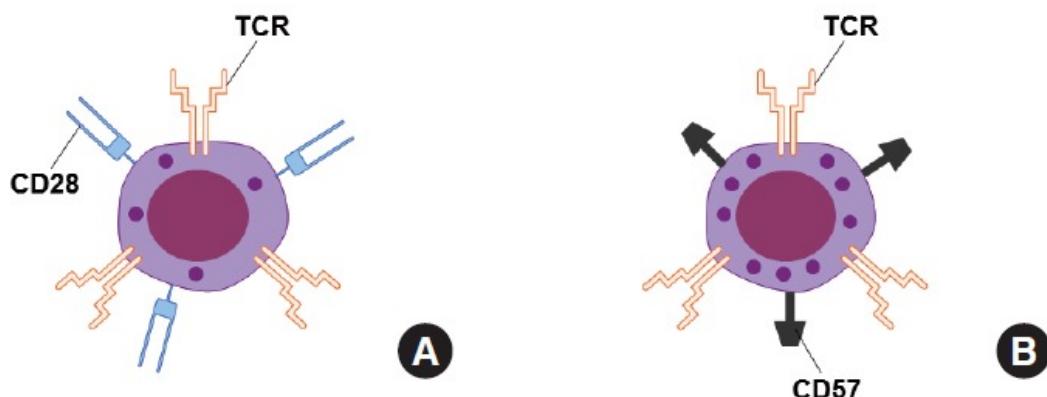


Функциональные различия между наивными и поздними CD4+ Т-клетками памяти

Наивные	CD4+	Поздние-памяти
↑↑↑	Способность к пролиферации	↓↓
↑↑↑	Активность теломеразы	↓↓
-	TCR рестрикция	↑↑
↑↑↑	IL-2 продукция и ответ	↓↓
-	Ответ на IL-15	↑↑
↑↑↑	Экспрессия CD28	↓↓
-	NKR	↑↑
↑↑	Продукция IFN-γ	↑↑↑
-	Цитотоксичность (перфорин и гранзим)	↑↑

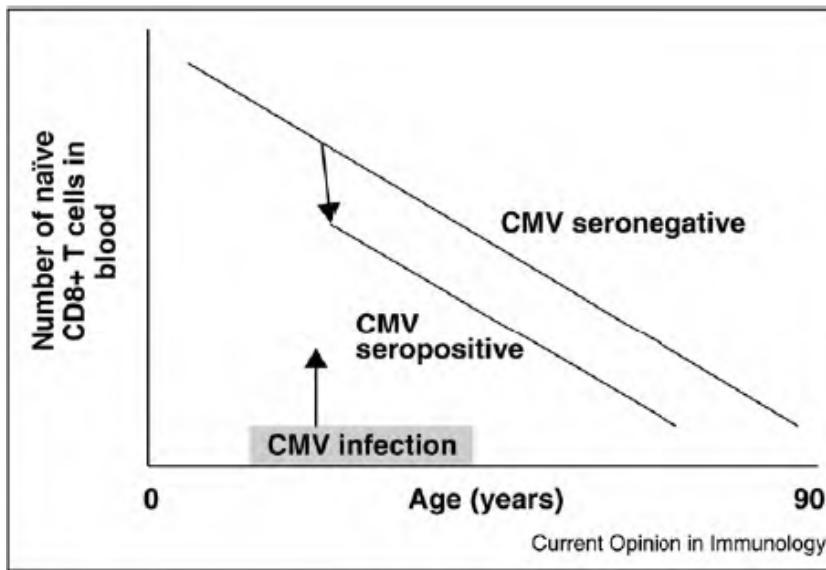


Сравнение CD28⁺CD57⁻ (A) и CD28^{null}CD57⁺ старых Т-клеток (B)



CD28 ⁺ CD57 ⁻ T cells	Versus	CD28 ^{null} CD57 ⁺ T cells
CD62L, CCR7	Homing markers	CX3CR1, CCR5
Low	NK cell receptors (NKG2D, CD94)	High
Low	Proinflammatory cytokines (IFN-γ, TNF-α)	High
Low	Cytolytic proteins (perforin, granzymes)	High
Low	Cytotoxic function	High
High	Sensitivity to Treg suppression	Low
High	Sensitivity to apoptosis	Low

Старение Т-клеток человека при воздействии персистентных вирусных инфекций



Moss//Curr. Opin. Immunol. 2010, 22:529–534

CD4⁺CD28⁻ Т-клетки, экспансия которых сильно связана с CMV-инфекцией, распознают взятые у той же особи эндотелиальные клетки

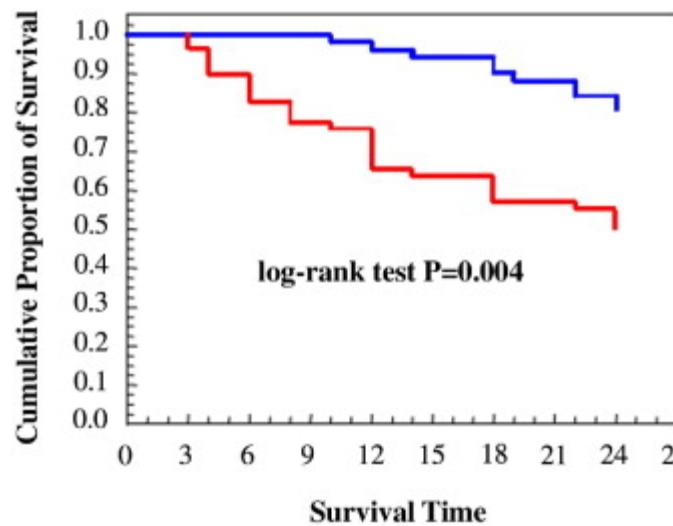
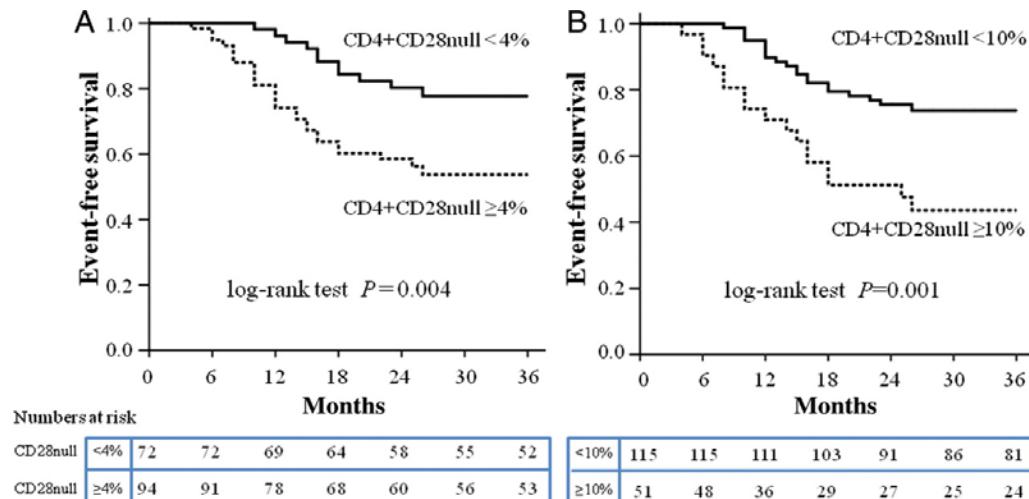
	CMV	HIV	HBV	EBV
Expansion (Tetramer)	+++	+	+	+
Viral Load	+/-	+	+/-	+/-
Reactivation	?	++	?	?
Phenotype of Specificity	TEMRA	EM TEMRA	EM	EM
Immunological Aging	+++	++++	+	++

Fülöp // Front Immunol. 2013; 4: 271



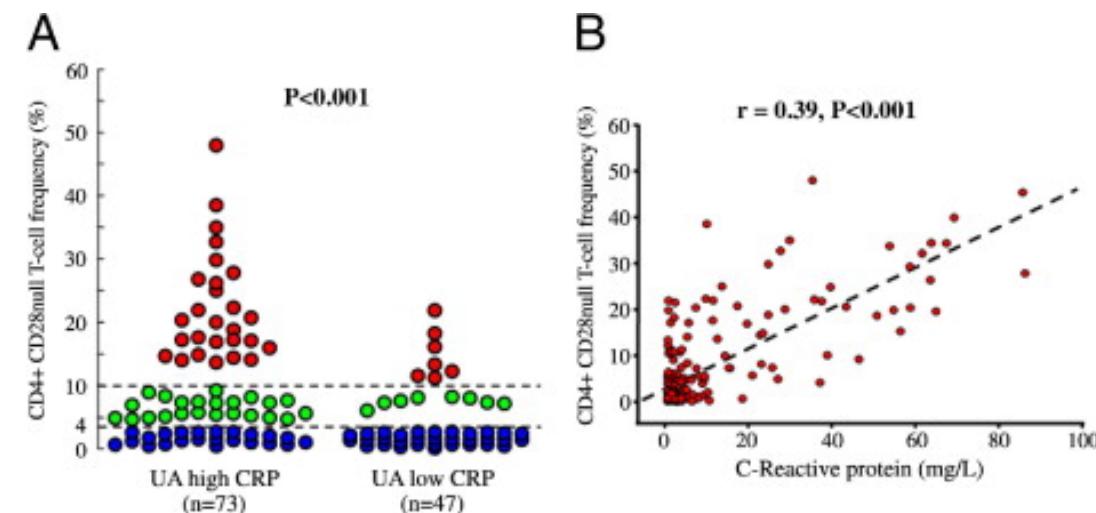
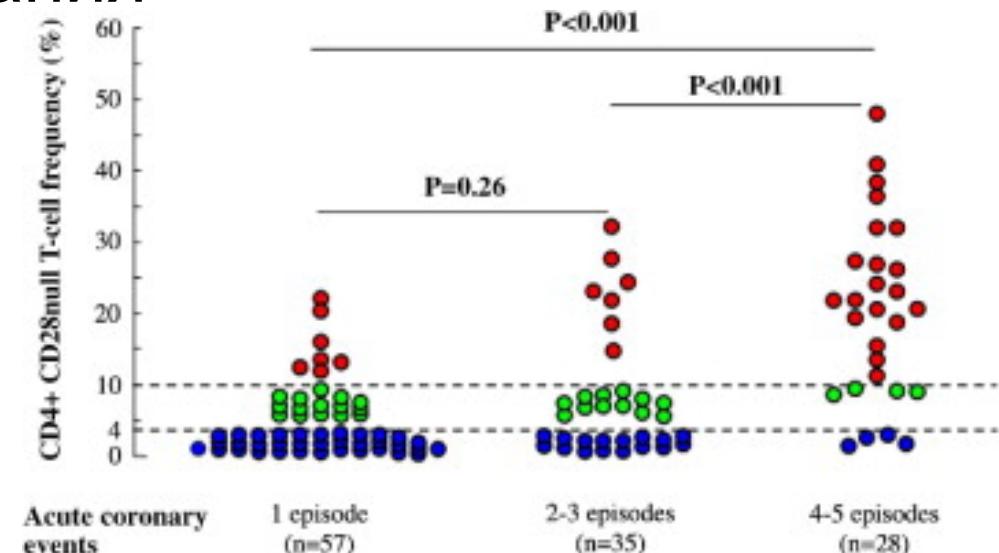
Старение CD4⁺ Т-лимфоцитов и заболевания

Kaplan–Meier cumulative survival plot in ACS patients according to CD4⁺CD28^{null} T-cell frequency



Kaplan-Meier Cumulative Survival Plot According to CD4⁺CD28^{null} T-Cell Frequency

The 24-month survival free of readmission for unstable angina, myocardial infarction, and death was significantly higher in patients with a percentage of CD4⁺CD28^{null} T cells <4% (**blue line**) than in patients with CD4⁺CD28^{null} T cells ≥4% (**red line**).



Характеристики CD8 Т-клеток и их изменения с возрастом

Снижение продукции уменьшение количества наивных CD8 Т-клеток

Сокращение репертуара Т-клеточных рецепторов

Накопление Т-клеток памяти

Изменение фенотипа:

↑CD28-

↑KIRG-1+

↑CD152+

↑CD57+

↑экспрессии рецепторов, ассоциированных с NK

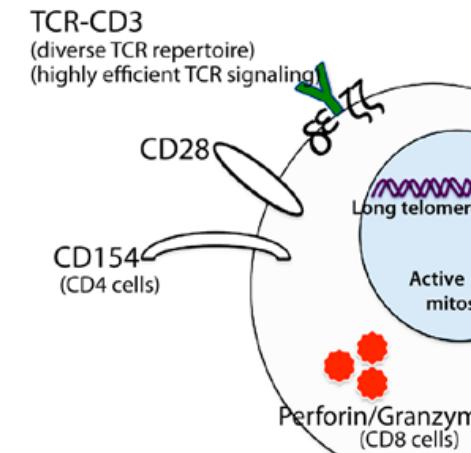
Снижение функции CD8 Т-лимфоцитов

Нарушение активации и TCR-сигналинга

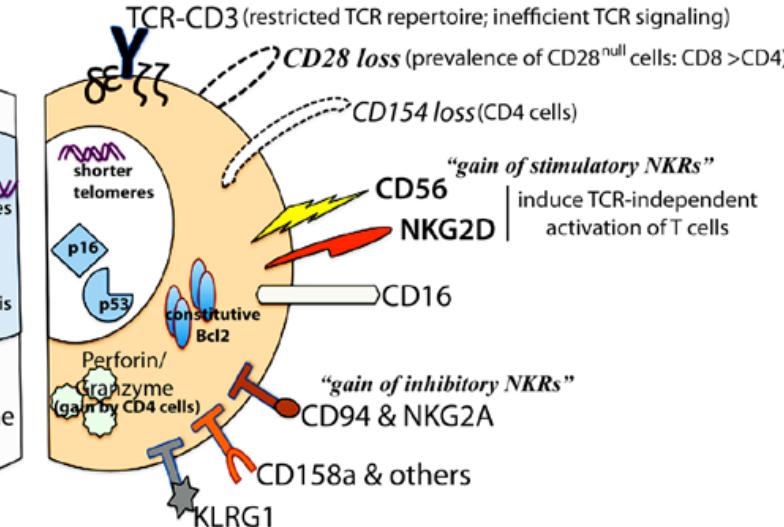
Нарушение Т-клеточной пролиферации

↓IFN γ

Young (conventional) T cell



Aged (remodeled) T cell



Young systemic environment:

Nil/transient levels of cytokines

Aged systemic environment:

Persistent low levels of cytokines
(both pro-/anti-inflammatory)

Старение NK-клеток

Увеличение количества NK-клеток

Изменение популяций NK-клеток:

↓ CD56^{bright}

↑ CD56-

Изменение фенотипа:

↓ NKP30 NKP46

↓ NKG2A

↑ NKG2C

↑ CD57+

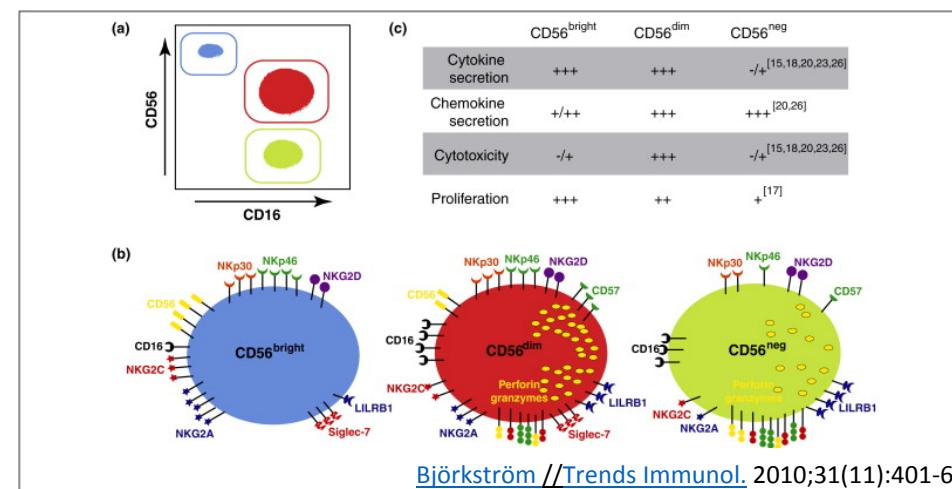
Снижение функции NK-клеток:

Снижение цитотоксичности (на уровне одной клетки)

↓ Продукции цитокинов

↓ Ответ на цитокины

Сохранение АтЗЦ



Общий лимфоидный предшественник



Антигензависимая пролиферация:

- Связывание NK-кл. рецепторов
- Воспалительные цитокины, но не IL-15
- Ко-стимуляция?

Незрелая NK-клетка



Гомеостатическая пролиферация:

- Лимфопения
- IL-15
- Связывание NK-кл. рецепторов?

Неактивированная NK-клетка

Активированные NK-клетки



NK-клетки памяти

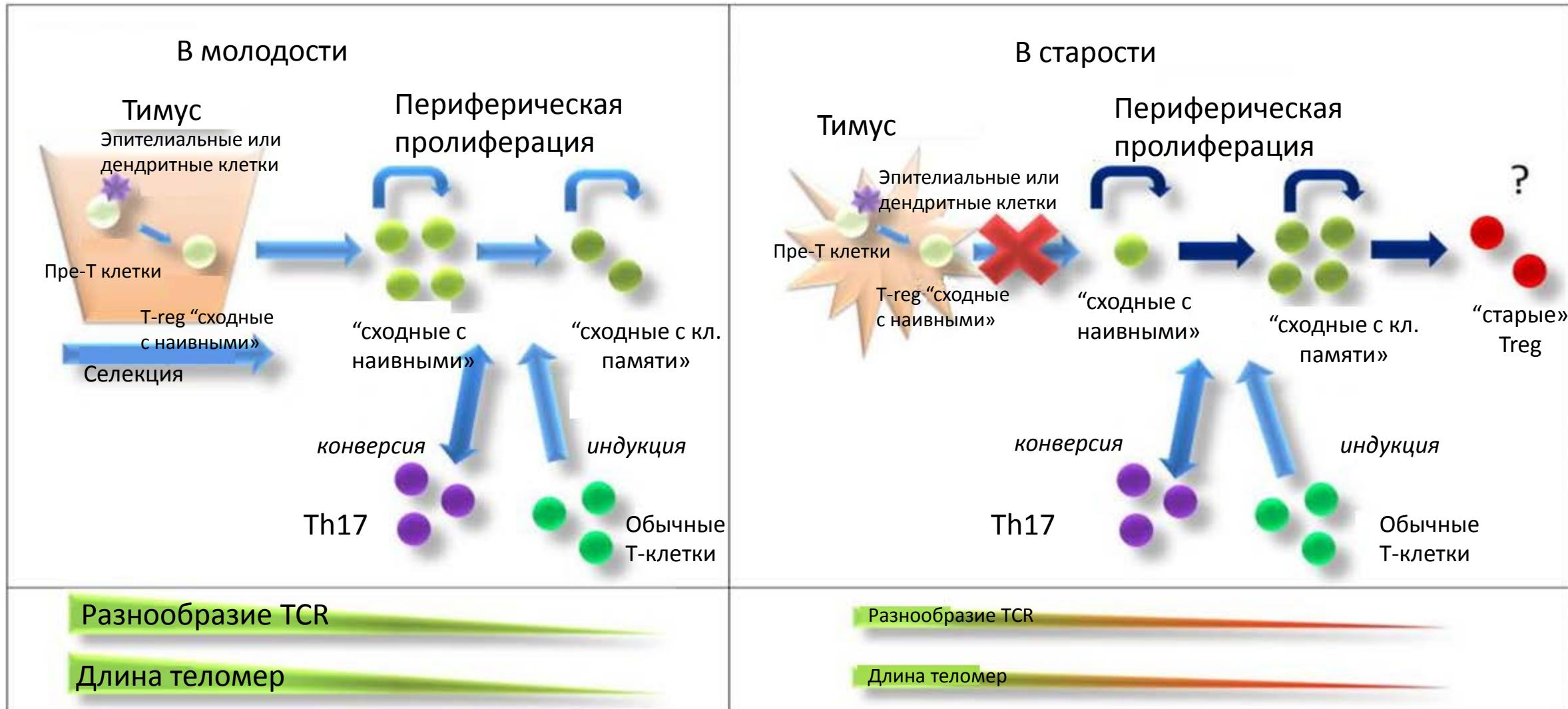


Долгоживущие NK-клетки

Sun // *Nat.Rev. Immunol.* 2011; 11, 645-657

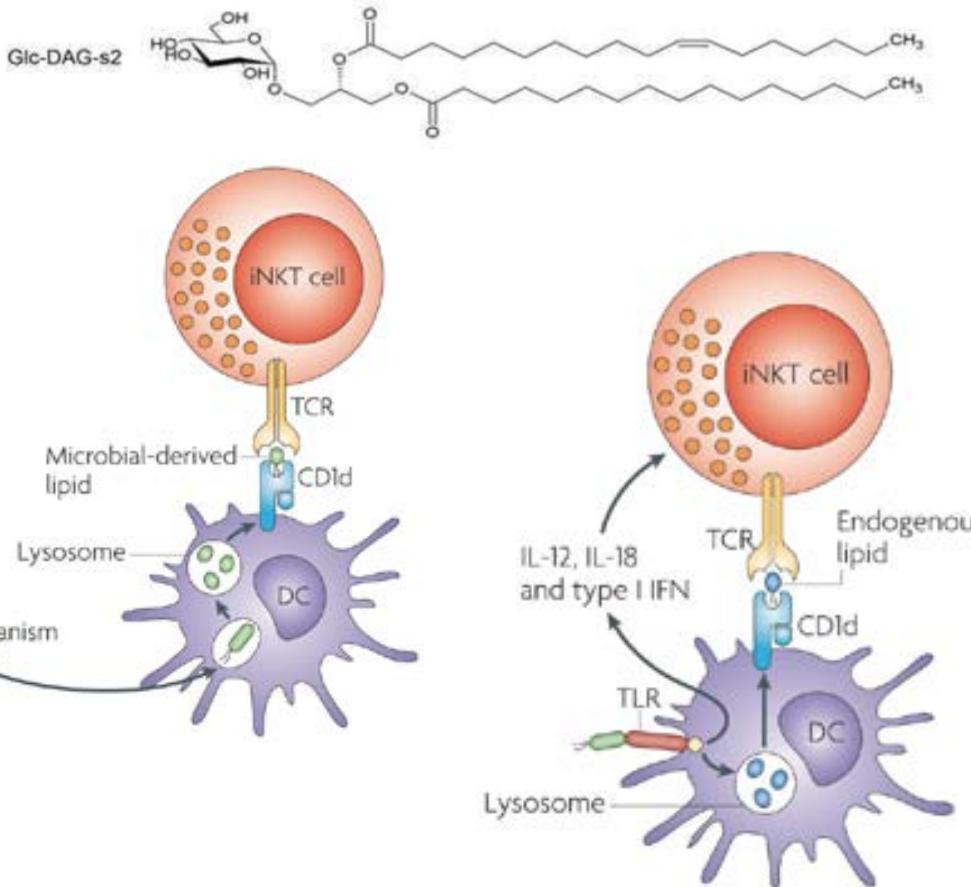
Campos // *Maturitas.* 2015;82(1):50-5

Возрастные изменения гомеостаза Treg

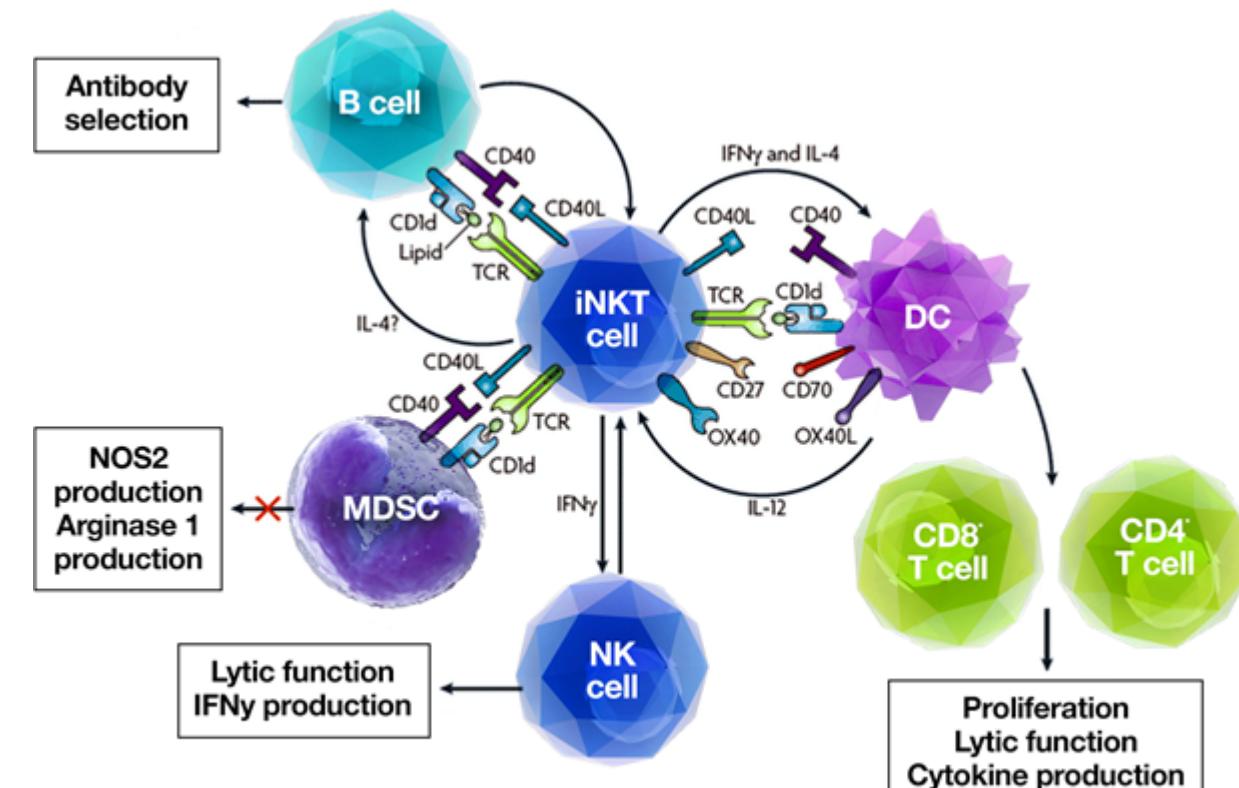


NKT клетки в регуляции иммунного ответа

Glucosyl-diacylglycerol (Glc-DAG-s2) from *Streptococcus pneumoniae* –
лиганд CD1d



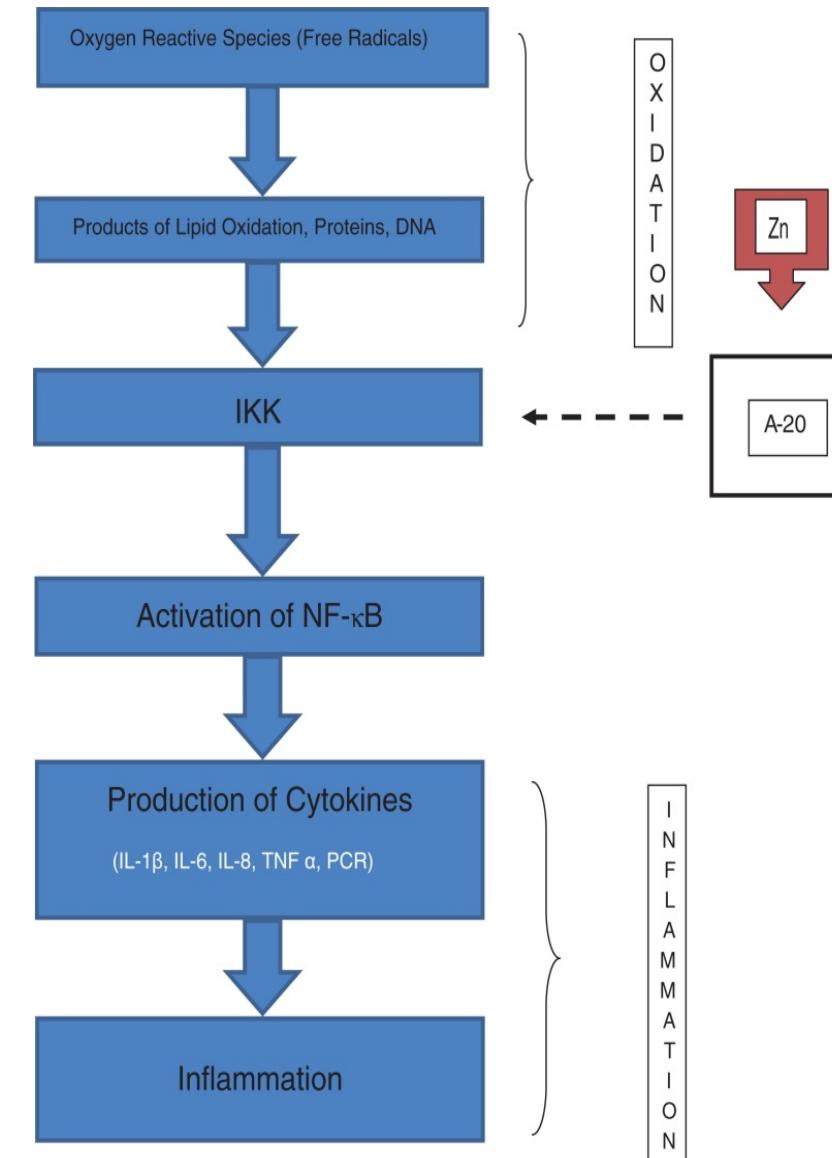
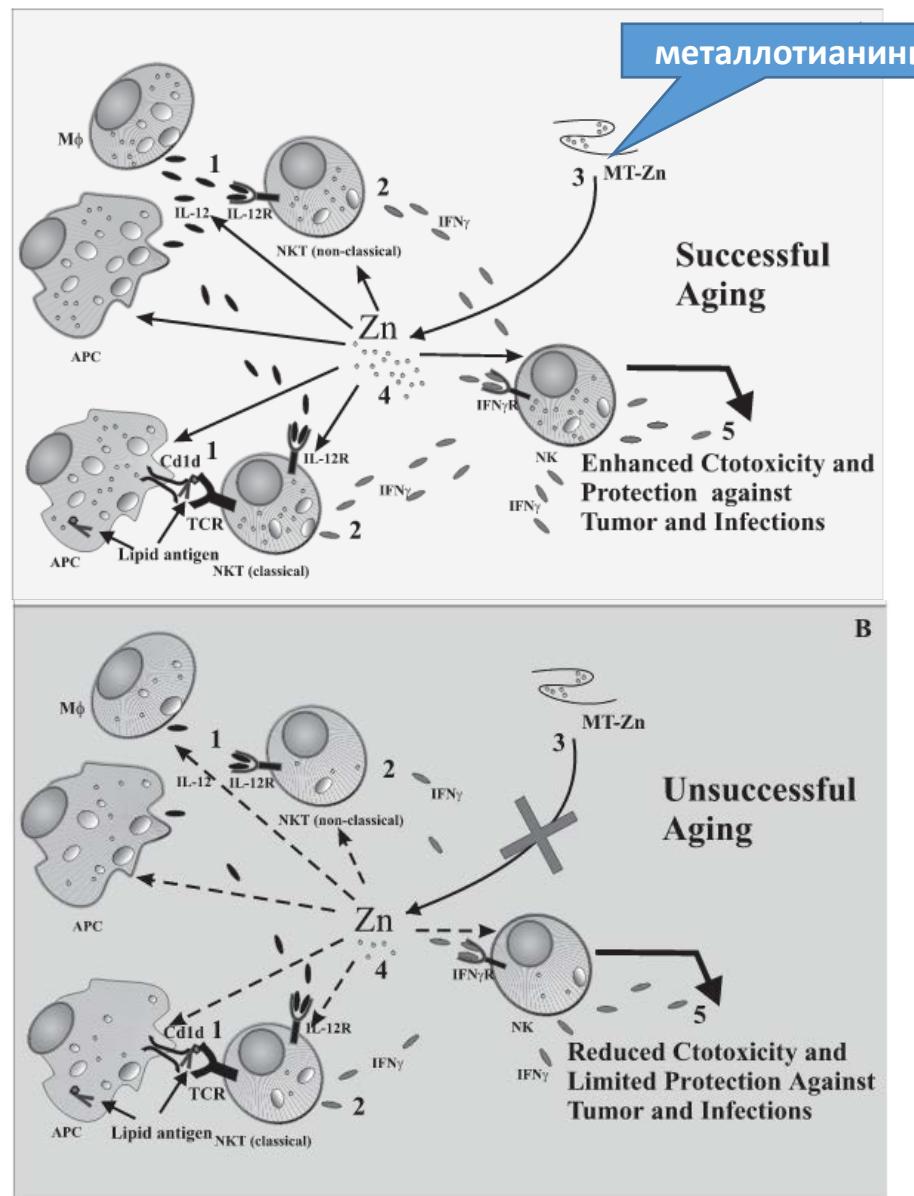
Cerundolo , et al.// *Nature Reviews Immunology* 2009; **9**, 28-38



Человеческие iNKT клетки с возрастом количественно уменьшаются (в крови) и показывают снижение пролиферации в ответ на лиганд CD1d α -галактозилцерамид
Peralbo E, et al. // Biogerontology. 2006;7:483–492

NKT клетки при старении и метаболическая коррекция их функции

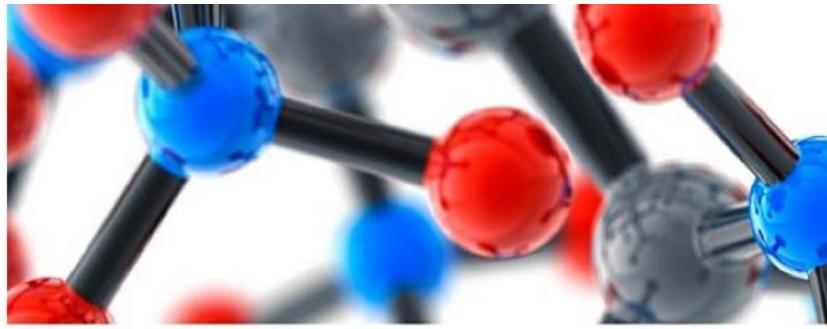
Cabrera // Pathobiol Aging Age Relat Dis. 2015; 5; 25592



Цинк ингибирует активация белка A-20 и вызывает ингибицию киназы IKK (IKK) воспалительного каскада. При дефиците цинка белок A-20 свободен и индуцирует активацию NF-κB с последующим образованием воспалительных цитокинов.



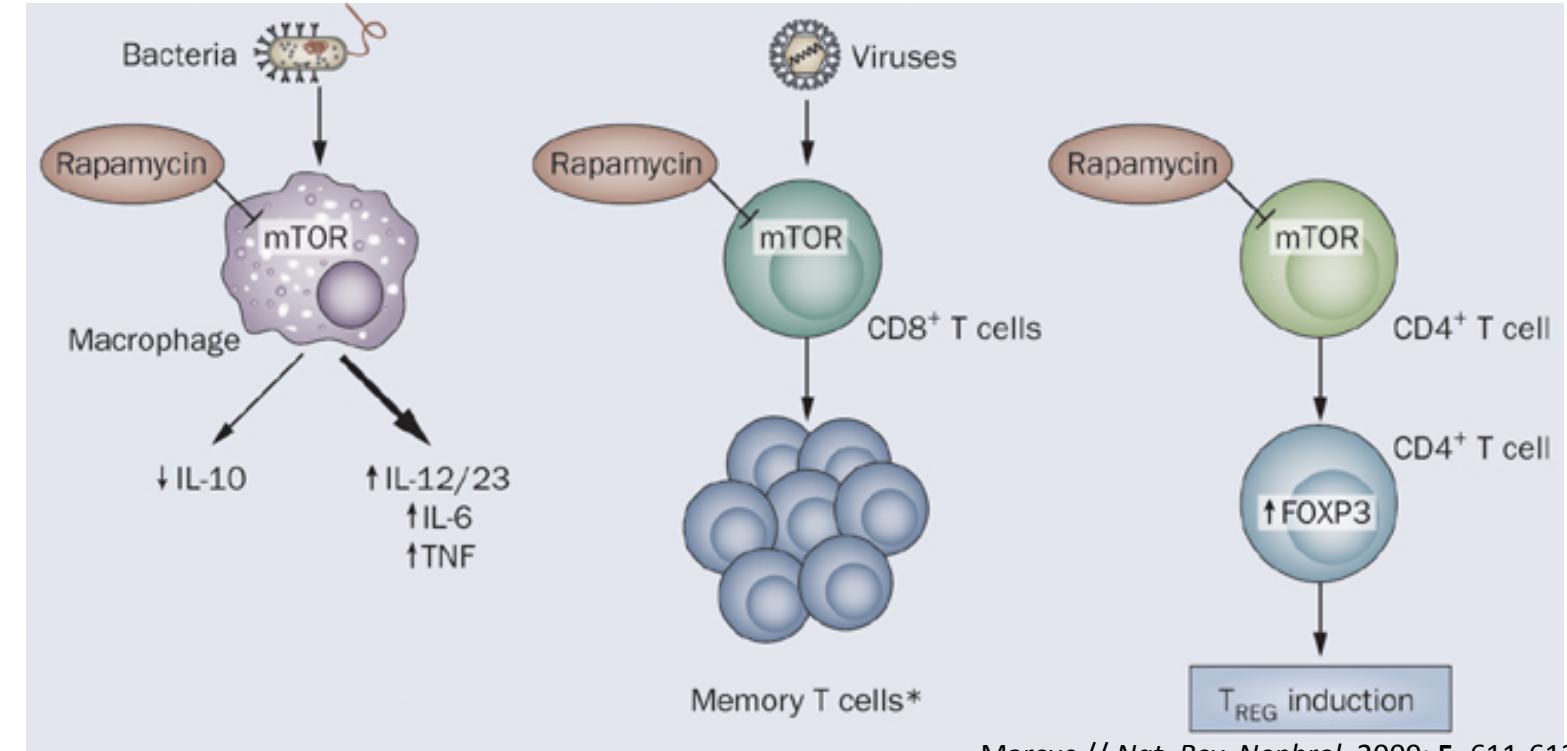
Экспериментальные стратегии противодействия клеточному старению



MOLECULAR ASPECTS OF AGING

Understanding Lung Aging

Edited by Mauricio Rojas, Silke Meiners, Claude Jourdan Le Saux



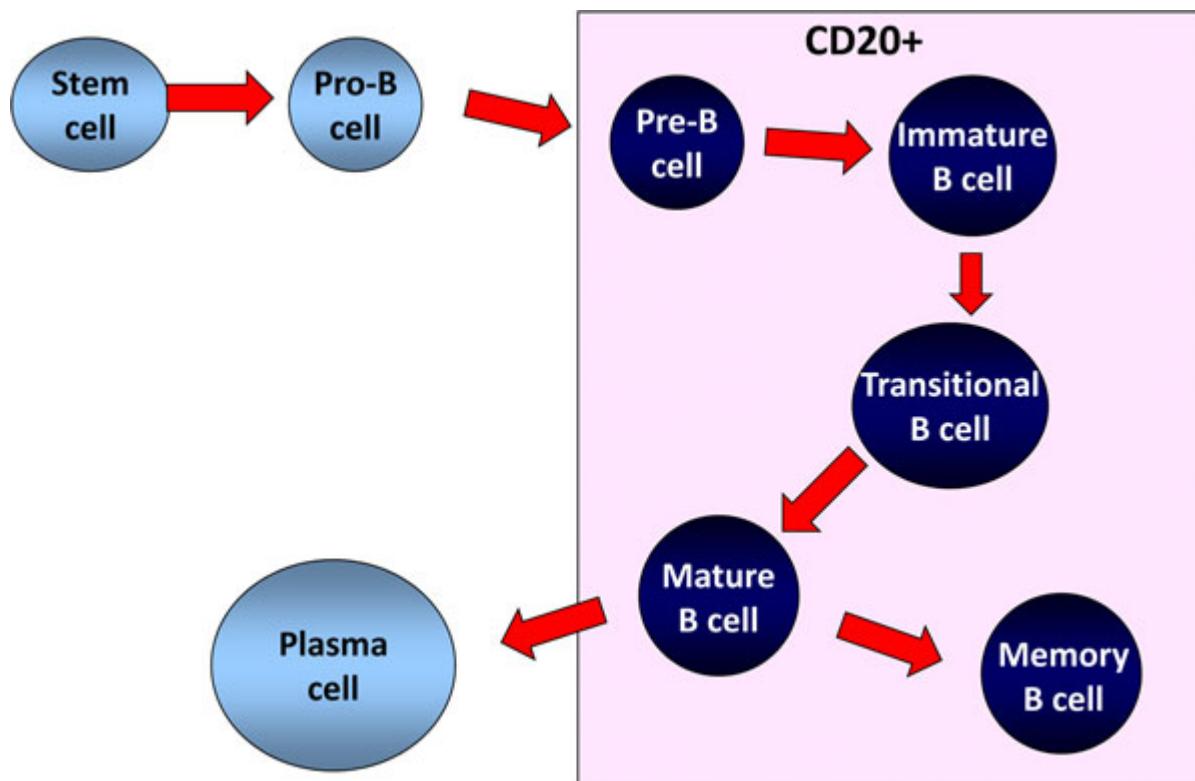
Marcus // *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; **5**, 611-612

- Препарат рапамицин/сиролимус (ингибитор mTOR) препятствует клеточному старению и при назначении старым мышам критически снижает экспрессию адгезионных рецепторов для пневмокока (K10 , LR, pIgR и PAFR), что приводит к нормализации показателей выживания животных после интраназального введения *Str. Pneumoniae*

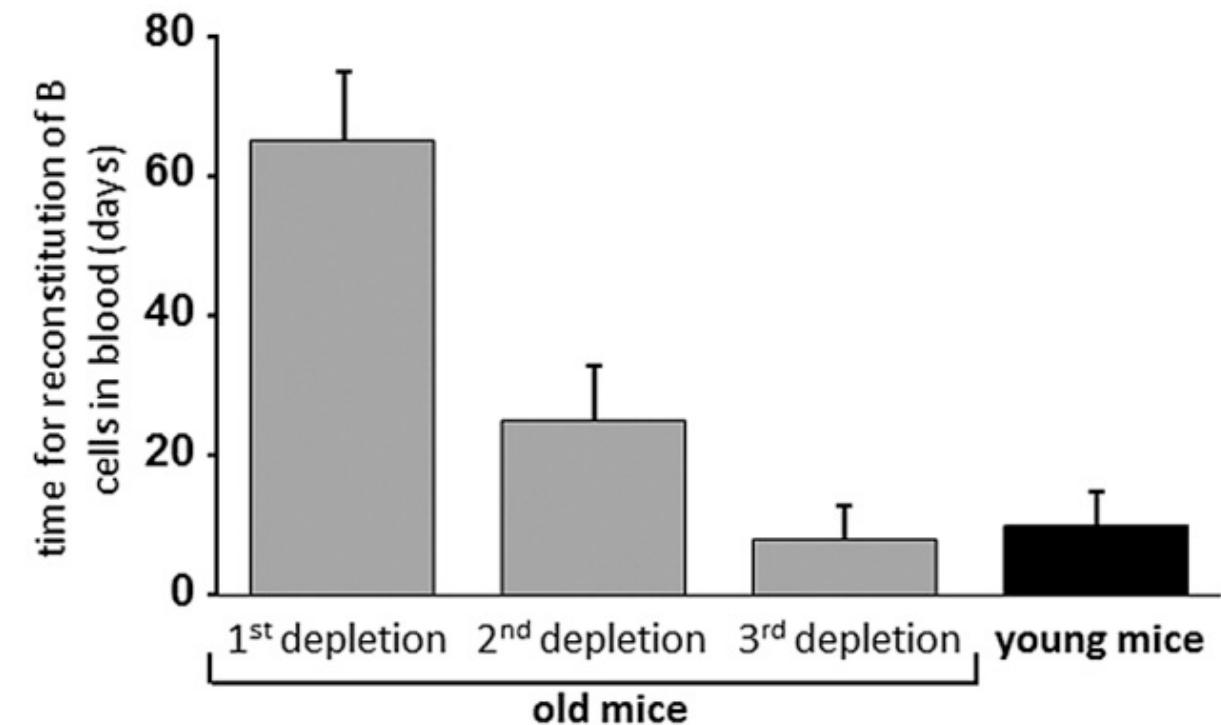
Hinojosa CA./ *Exp Gerontol.* 2012;47(12):958-65

В-лимфоциты как мишени терапии

Клетки-мишени препарата
Rituximab (химерные MoAT CD20+)



Скорость восстановления В-лимфоидного ростка после введений Rituximab у старых мышей



Melamed D./Blood. 2012 Nov 15; 120(20): 4143–4149

Физическая активность и иммунное

старение

de Araújo AL¹, Silva LC, Fernandes JR, Benard G //.

Immunotherapy. 2013;5(8):879-93.



REVIEW

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Preventing or reversing immunosenescence: can exercise be an immunotherapy?

There is now a strong body of evidence demonstrating that aging is accompanied by severe alterations in the immune system, a process known as immunosenescence. Among these changes are alterations in T-cell subpopulation size, cytokine secretion pattern, cell replicative capacity and antibody production, all of which culminate in a proinflammatory state called 'inflammaging' and a diminished capacity to respond to new antigens. These alterations are closely related to the increased mortality and morbidity rates observed in this population. However, the role of exercise on the prevention or treatment of immunosenescence is virtually unknown. Data gathered from the literature regarding the effects of physical activity on immune system aging are still limited and conflicting, with existing reports either advocating benefits or asserting a lack of evidence. Exercise as part of a healthy lifestyle has already been shown to provide long-term benefits with regard to cardiovascular, cognitive, psychosocial and other aspects of the elderly. If positive effects are also observed for immunosenescence, exercise could be a highly cost-effective measure to improve human quality of life compared with other strategies currently being pursued.

KEYWORDS: aging • cytomegalovirus • exercise • immunosenescence • inflammaging
• lymphocyte • telomere

The progressive increase in life expectancy documented in the last decades represents a new burden on medical intervention as this increase is correlated with a higher prevalence of neoplasia and age-related diseases [1]. Furthermore, infections in the elderly are associated with higher morbidity and mortality rates compared with other age groups. According to Arnold *et al.* in 2011, the assurance of longevity and healthy aging occurs by maintaining the integrity of immunity [2]. However, this is not always possible because deleterious changes occur with aging in the com-

although the functionality of B cells [7] and innate immunity [8] are also affected to a lesser degree.

Many cell types are affected during immunosenescence, such as hematopoietic stem cells, lymphoid progenitors, mature lymphocytes of secondary lymphoid organs and peripheral blood [9]. The main feature of immunosenescence is the change in the cellular composition of the T-cell compartment, including a decrease in the number of naive phenotype cells in association with an increase in the number of memory pheno-

Adriana L de Araújo^{1†},
Leíá CR Silva^{1‡},
Juliana Ruiz Fernandes¹
& Gil Benard^{*1,2,3}

¹Laboratory of Dermatology & Immunodeficiencies, Dermatology Division, Clinics Hospital, São Paulo, Brazil

²Tropical Medicine Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³R. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 470,
Cerqueira Cesar, São Paulo,
CEP 05403-903, Brazil

*Author for correspondence:
Tel.: +55 11 3061 7457
Fax: +55 11 3081 7190
mahong@usp.br
†Authors contributed equally

Во время физической активности :

- Количество NK в периферической крови возрастает, но оно быстро уменьшается после прекращения активности.
- Нейтрофилы также повышаются и их число остается повышенным в течение нескольких часов после прекращения физической активности.
- Количество лимфоцитов в циркуляции увеличивается, а затем уменьшается до уровней более низких, чем до начала упражнений.

У марафонцев больше инфекций дыхательных путей через 3-72 ч после соревнования или даже спустя 2 недели после соревнования.

Mackinnon // Adv. Exp. Med. Biol. 1987; 216A, 869–876.

Pedersen // Physiol. Rev. 2000; 80(3), 1055–1081.

Nielsen // Am. J. Physiol. 1996; 271(1 Pt 2), R222–R227.

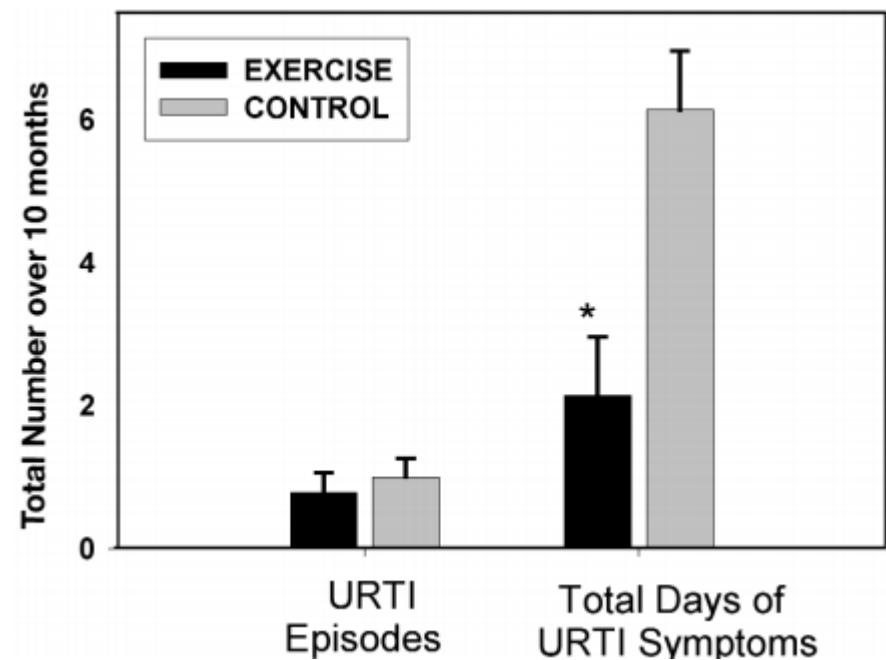
McCarthy // Sports Med. 1988; 6(6), 333–363



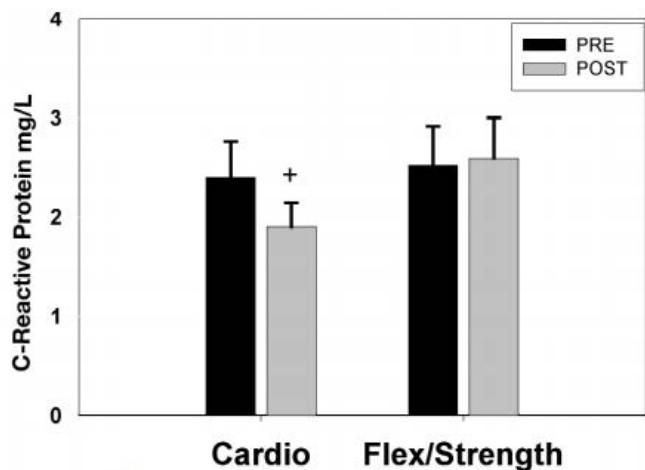
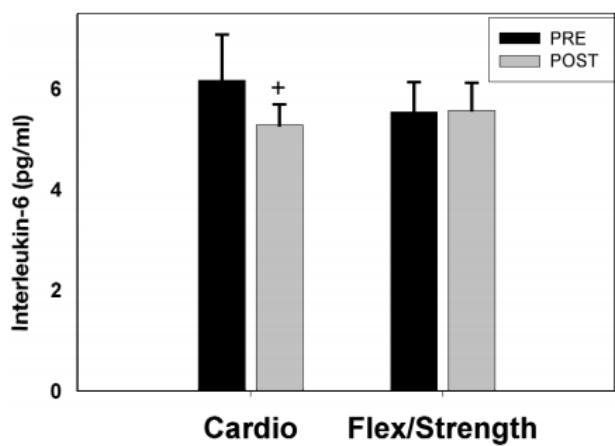
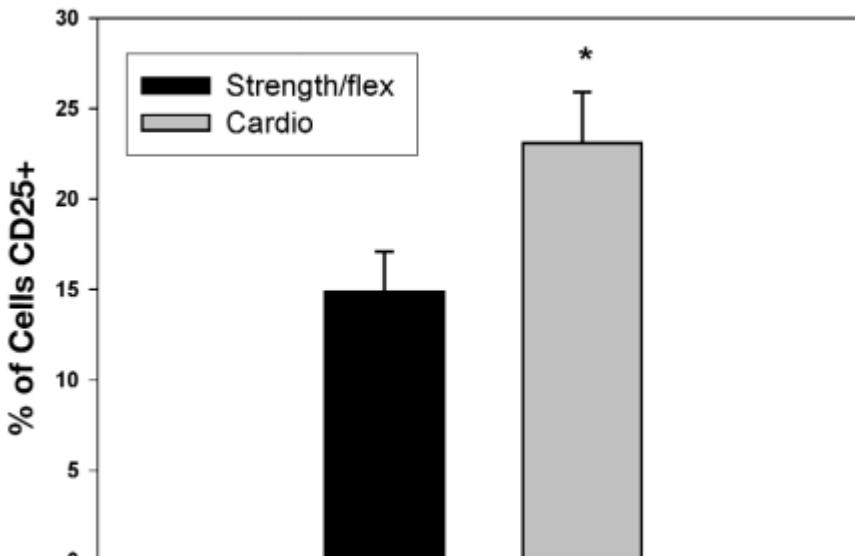
Физические упражнения и иммунное старение

[Clin Interv Aging](#). 2007; 2(1): 3–16.

Инфекции верхних дыхательных путей у лиц, занимающимися аэробикой и в контроле за 10 мес.



Аэробные упражнения против упражнений на силу/гибкость



Can Nutritional Intervention Counteract Immunosenescence in the Elderly?

Sarah J. Clements¹ and Simon R. Carding^{1,2}

¹Gut Health & Food Safety Research Programme, Institute of Food Research, Norwich, UK

²Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

- Воздействие пищи на иммунные параметры было эффективным при использовании полифенолов, жирных кислот и волокон.
- Главные мишени пищевого воздействия – Т-клетки и ДК с потенциалом для воздействия на В-лимфоциты.
- В основном информация получена при исследовании одного продукта; однако, более уместно исследовать комплексные эффекты диеты.
- Некоторые диеты (Med Diet, Okinawan и New Nordic Diet) показали некоторые обнадеживающие результаты, касающиеся коррекции некоторых вредных эффектов иммунного старения, такие как сокращение воспалительных маркеров.

TABLE 28.3 The Nutritional Effects on Aged Immune Cells

Cell type	Evidence of potential dietary impact on aged cells
DCs	<ul style="list-style-type: none"> Increased costimulatory expression and production of TNF-α, TGF-β, and IFN-γ with <u>probiotics</u>
Monocytes/macrophag	
Neutrophils	<ul style="list-style-type: none"> Increased numbers of cells involved in respiratory burst with <u>EPA</u> (<u>eicosapentanoic acid</u>)
NK cells	<ul style="list-style-type: none"> Modulated percentages and activity with <u>probiotics</u>
T cells	<ul style="list-style-type: none"> Increased numbers of naïve T cells with <u>β-carotene</u> Reduced CD4-CD45RO$^{+}$ memory T cells with <u>carotenoids</u> Increased lymphocyte proliferation with high <u>oleic acid</u> containing oils (MUFAs)
B cells	<ul style="list-style-type: none"> Increased antibody titers for vaccinations with increased fruit + vegetable intake Reduced risk of pneumonia with n-3 PUFA (controversial; opposing results found) Increased IgG1 and IgE antibody production specific for <i>E. coli</i> with <u>probiotics</u>

Заключение

- Старение ИС нарушает способность к адекватному восстановлению при повреждении, увеличивает чувствительность к инфекционным заболеваниям, а также снижает ответ на адекватную терапию.
- Старение ИС связано с развитием хронического низкоактивного воспаления и уменьшением острого воспалительного ответа
- Старение ИС связано с изменениями в клоновом составе ГСК, среди которых преобладают склонные к миелопоэзу ГСК
- Распределение популяций изменяется в течение жизни в соответствии с состоянием микросреды органов ИС, причем у пожилых преобладают клетки с фенотипом «подобные памяти» и измененным функциональными характеристиками.
- Предрасположенность к аутоиммунитету при старении ИС связана со снижением уровня защитных естественных IgM⁺ В-1а клеток, источника естественных антител, при увеличении общего числа В-1а клеток, не имеющих канонического «защитного» идиотипа.
- Иммунная система ЖКТ (GALT) изменяется по мере старения, опережая изменения системного иммунного ответа и старение других отделов слизистых (NALT).

Стратегия иммунного омоложение

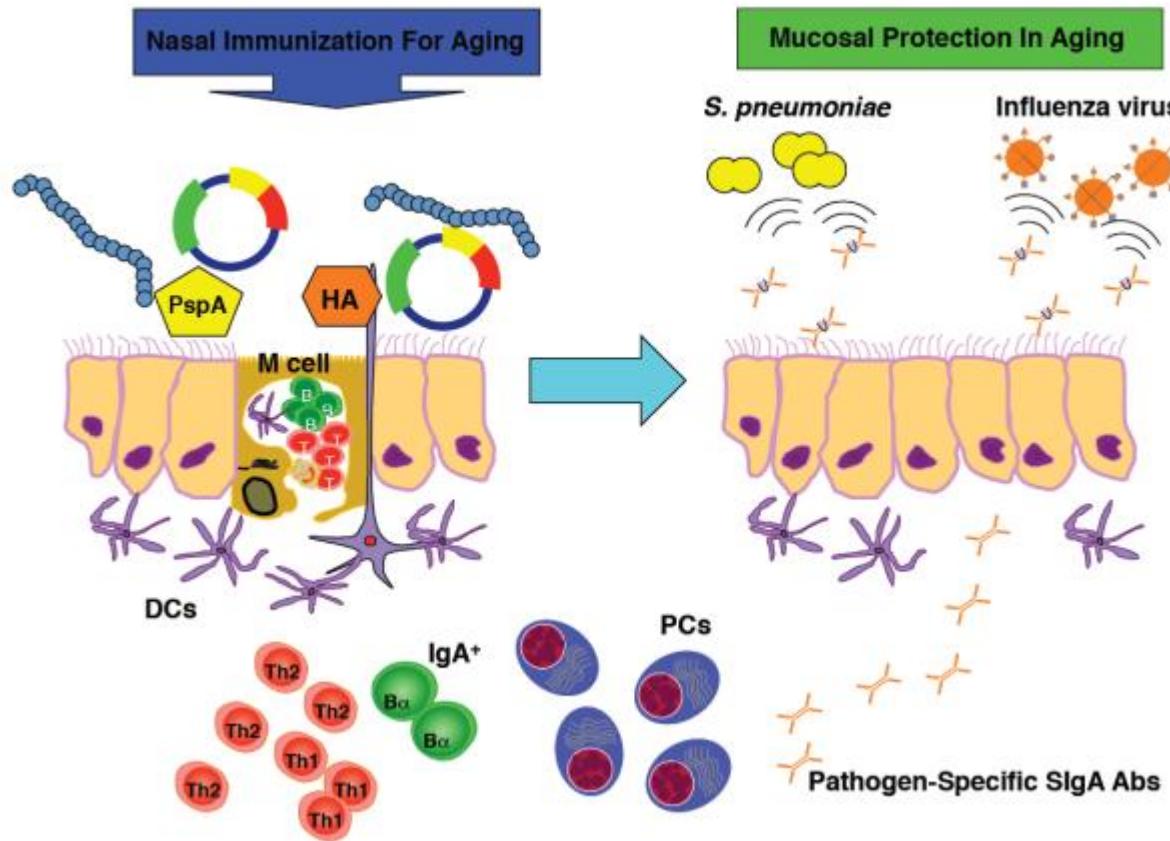
- Иммуноабляция и пересадка аутологичных ГСК
- Восстановление микроокружающей среды первичных и вторичных лимфоидных органов, используя факторы роста, гормоны и цитокины.
- Предполагают, что истощение популяции MDSC или ингибиция их функции могут улучшить иммунитет у пожилых, включая ответ на вакцины, инфекции и рак.
- *Метаболическая коррекция (Zn, Se, ω3ЖК, ретиноиды, 1,25-диоксихолекациферол, В9 – фолиевая кислота, пробиотики, пребиотики).*

Стратегия вакцинации с учетом старения иммунной системы

- ✓ Возрастные изменения иммунной системы могут препятствовать успешной вакцинации и требуют развития особых подходов к иммунизации лиц старше 65 лет.
- ✓ Вакцинации в период, когда иммунная система еще вполне компетентна (50 лет), способны формировать иммунологическую память
- ✓ Стратегия вакцинации пожилых людей (более 60-65 лет) должна быть нацелена на достижение компенсации состоянию иммунного старения, для чего могут быть использованы :
 - вакцины, которые могут вызвать высокие уровни функциональных антител (конюгированные вакцины, специальные адьюванты и т.д.)
 - сокращение интервалов ревакцинации - более частые дозы антигена
 - изменения пути введения вакцин (внутrimышечного против внутрикожного)
 - возможность использовать агонистов TLR в качестве адьювантов
 - возможность использовать более высокие дозы антигена



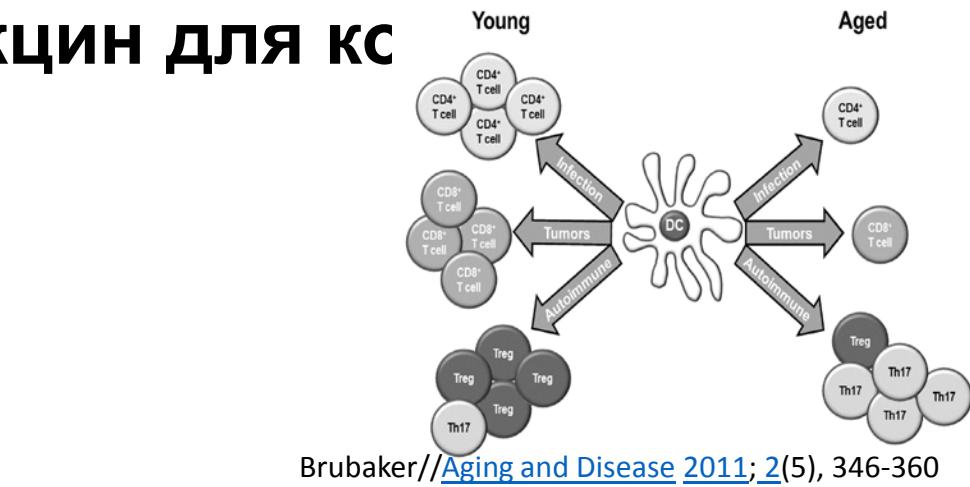
Развитие мукозальных адьювантов вакцин для кс респираторных инфекций у пожилых



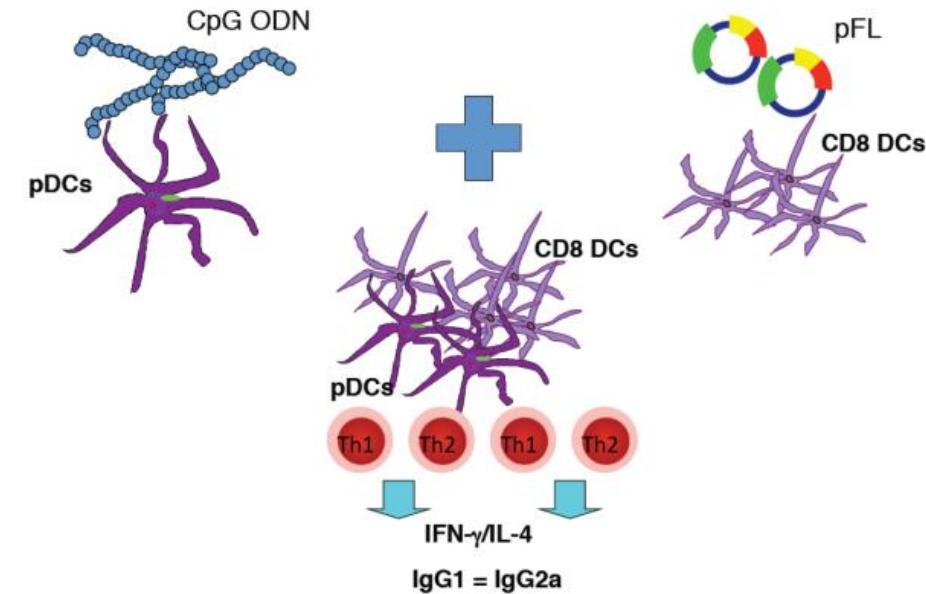
[Fujihashi](#)// Exp Gerontol. 2014; 0: 21–26

Другие мукозальные адьюванты:

ДНК плазмида с ковалентно связанным reovirus ρσ1 и поли-L-лизином



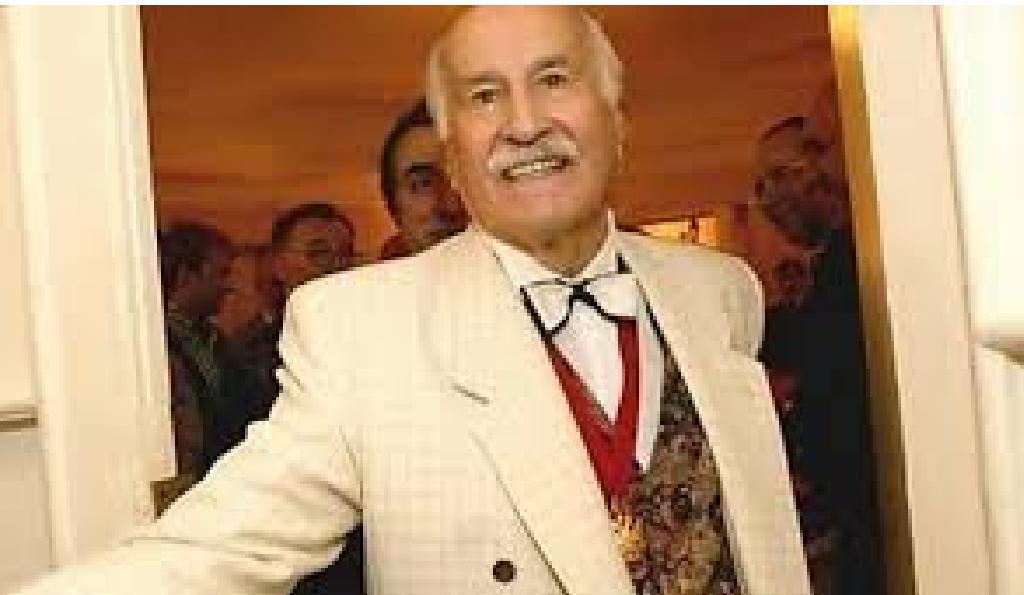
Balanced Th1- and Th2-type Responses



Vaccine-Specific Mucosal IgA Ab / CMI Responses

Искры оптимизма:

- Есть свидетельства, что иммунная система людей, которые дожили до 100 летнего возраста («столетние»), полностью компетентна и сопоставима с молодыми людьми
- Можно предположить, что модуляция иммунной системы будет в состоянии затронуть процесс старения.



Krejsek J, Kudlova M, Kolackova M. // *Čes Ger Rev* 2005; 3(4):36-42
Franceschi C, Bonafe M. // *Biochem Soc Trans* 2003; 31:457–461.

Спасибо за внимание!