

# Возрастные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

И.В.Мирошниченко, Т.В.Левашова, В.Н.Стопникова, Е.А.Сорокина

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,  
Российский геронтологический научно-клинический центр,  
лаборатория клинической возрастной иммунологии и аллергологии, Москва  
(зав. лабораторией — проф. В.Ф.Семенов)*

Цель исследования — определить маркеры иммуностарения при сахарном диабете 2 типа (СД 2). Методами полихромной проточной цитометрии и иммуноферментного анализа исследовали кровь 184 пациентов в возрасте 50–90 лет. На основе кластерного анализа, как наиболее информативные показатели иммунитета, были отобраны субпопуляции CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и активированных CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> Т-клеток (T<sub>акт</sub>). Сформированы группы пациентов с однотипными изменениями данных показателей. Группы включали лиц с различными стадиями активации или дефицита CD4<sup>+</sup> и/или CD8<sup>+</sup>. Значения числа T<sub>акт</sub>, превышающие норму, были определены с разной частотой во всех возрастных группах, включая лиц с нормальным абсолютным числом CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>. При этом частота выявления T<sub>акт</sub> составила 100% (активация) и снижалась до 33% при иммунодефиците CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>. Доля лиц с активированным иммунитетом снижалась при старении с 41% (50–59 лет) до 22% (80–90 лет), с иммунодефицитом — возрастала с 43 до 75% соответственно. Выбранный комплекс показателей отражает возрастную реакцию Т-клеток индивидуума на хроническое воспаление при СД 2 и может быть использован как диагностический маркер стадии иммуностарения.

*Ключевые слова: активированные CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> Т-клетки, иммунодефицит, кластерный анализ, маркеры иммуностарения, сахарный диабет 2 типа, хроническое воспаление*

## Age-Associated Changes of T-Subpopulation Content in Patients with Diabetes 2 Type

I.V.Miroshnichenko, T.V.Levashova, V.N.Stolpnikova, E.A.Sorokina

*Pirogov Russian National Research Medical University,  
Russian Gerontological Research Center,  
Laboratory of Clinical Age Immunology and Allergology, Moscow  
(Head of the Laboratory — Prof. V.F.Semenkov)*

The purpose of the study is to determine the markers of immunosenescence in the diabetes 2 type. It was investigated the blood of 184 patients (age 50–90 years) by the method of polychrome flowing cytometry and enzyme immunoassay. By the method of cluster analysis the subpopulation of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and the activated CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> T-cells (T<sub>act</sub>) as the most informative indicators were selected. The groups of patients with uniform changes of this complex were formed. The groups included patients with the different stages of activation or deficit of CD4<sup>+</sup> and/or CD8<sup>+</sup>. T<sub>act</sub> values, which exceeded the norm, were identified with varying frequency in all age groups, including those with normal absolute number of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>. In this case detection rate was 100% (activation) and decreased to 33% in immunodeficiency of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>. The proportion of individuals with activated immunity decreased with aging from 41% (50–59 years) to 22% (80–90 years) and with immunodeficiency — increased from 43% to 75%, respectively. The chosen complex of indicators reflected the age-associated reaction of the T-cells in individuals to the chronic inflammation in diabetes type 2 and can be used as a diagnostic marker of the immunosenescence stage.

*Key words: activated CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> T-cells, immunodeficiency, cluster method, markers of immunosenescence, diabetes 2 type, chronic inflammation*

**Х**ронические воспалительные возрастзависимые заболевания, такие как сахарный диабет 2 типа (СД 2), бо-

лезнь Альцгеймера, атеросклероз и некоторые аутоиммунные расстройства, рассматривают как причину ускоренного старения человека. Существенную роль в их патогенезе играет реактивность Т-клеток [1–6]. Экспериментальные исследования, проведенные на клеточном уровне, выявили не только снижение многочисленных функций иммунной системы, но и сложные и разнонаправленные модификации некоторых ее компонентов [2, 5, 7–14].

В статье представлены результаты изучения возрастных изменений субпопуляционного состава Т-лимфо-

### Для корреспонденции:

Мирошниченко Ирина Вадимовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии Российского геронтологического научно-клинического центра

Адрес: 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16

Телефон: (499) 187-8652

E-mail: ivmirosh@mail.ru

Статья поступила 27.01.2014, принята к печати 20.02.2014

цитов человека при ускоренном старении на фоне хронического воспаления, обусловленного СД 2. Естественно, иммуностарение включает два взаимосвязанных и нечетко разграниченных процесса: общее физиологическое возрастное старение клеток всех систем организма, в том числе иммунной, и дополнительное влияние на иммунную систему хронического воспаления. При отсутствии экспериментальных моделей, которые бы воспроизводили не только патогенез СД 2 [2], но и спектр полиморбидности старческого возраста человека, возникают определенные трудности в дифференциации этих двух процессов.

### Пациенты и методы

Обследованы 184 пациента клиники РГНКЦ в возрасте 50–90 лет с основным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», со схожим спектром сопутствующих возрастзависимых заболеваний и отсутствием других заболеваний воспалительного или аутоиммунного генеза. Все исследования проводили на основе информированного согласия пациентов и их родственников в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Иммунологическое исследование включало определение лейкоцитов (Лц), нейтрофилов (Нф) и лимфоцитов (Лф) с фенотипами хелперных  $CD3^+CD4^+$  ( $CD4^+$ ), цитотоксических  $CD3^+CD8^+$  ( $CD8^+$ ), естественных киллерных Т-клеток (ЕКТ), естественных киллерных клеток (ЕК),  $CD19^+$  В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ), активированных  $CD3^+HLA-DR^+$  Т-клеток ( $T_{акт}$ ). Исследования осуществляли методом полихромной проточной цитометрии (прибор FACSCalibur фирмы Becton Dickinson, США и наборы моноклональных антител фирм «Сорбент», Россия, Becton Dickinson и Beckman Coulter, США). Концентрации иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM и С-реактивного белка (С-РБ) определяли методом иммуноферментного анализа (прибор Expert Plus фирмы ASYS Hitech, Австрия и реагенты фирмы «Вектор-Бест», Россия). Полученные данные сравнивали с нормами, рекомендуемыми фирмами-производителями реактивов. Были рассчитаны средние арифметические ( $M$ ), медиана ( $Me$ ) и частота отклонений от нормы ( $E$ , %) с доверительным интервалом ( $I$ ) при уровне вероятности 95%. Сравнение средних показателей проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение результатов обработки показателей иммунограмм по принятой возрастной классификации — средний (50–59 лет), пожилой (60–74 года), старческий (75–90 лет) возрасты — и по десятилетним интервалам выявило большую информативность второго метода разбивки на группы для анализа результатов иммунологических исследований.

При стандартном расчете  $M \pm I_{95}$  для каждого показателя иммунограммы выявлены статистически значимые снижение численности  $CD8^+$  у лиц старше 80 лет и повышение числа  $T_{акт}$  во всех возрастных группах (табл. 1).

Аналогичные результаты получены при расчете  $Me$  и ее доверительного интервала (данные не приводятся).

Обработка данных по частоте отклонений показателей иммунограммы от нормы была более информативна.  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и  $T_{акт}$  имели отклонения от нормы в 40% случаев и более. После 70 лет статистически значимо снижалась частота превышающих норму  $CD4^+$ , после 80 лет возрастала частота количественного дефицита  $CD8^+$  и  $CD19^+$ . Во всех возрастных группах частота выявления  $T_{акт}$  была высокой, число  $T_{акт}$  превышало норму ( $\leq 100$  кл/мкл) (табл. 2).

Представленные данные не дают характеристику иммунитета на уровне индивидуума. Вместе с тем просмотр иммунограмм выявил почти у всех пациентов множественные разнонаправленные отклонения различных параметров иммунитета от нормы, большая часть которых приходилась на Т-лимфоциты. Это объясняет недостаточную информативность подсчета величины  $M$  или  $Me$  для каждого отдельного признака без учета комплекса показателей и вектора отклонений от нормы в ту или иную сторону для каждого индивидуума.

Для дальнейшего анализа были отобраны маркеры субпопуляций Т-клеток —  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и  $T_{акт}$ , а в качестве маркера острого воспаления — С-РБ, с наибольшей частотой встречающиеся у пациентов и отражающие признаки воспаления и состояния иммунитета.

По величине и вектору отклонений от нормы были выделены варианты, которые включали следующие комбинации субпопуляций Т-клеток:  $CD4^+N/CD8^+N$ ,  $CD4^{\uparrow}/CD8^+N$ ,  $CD4^{\uparrow}/CD8^{\uparrow}$ ,  $CD4^+N/CD8^{\uparrow}$ ,  $CD4^{\uparrow}/CD8^{\downarrow}$ ,  $CD4^+N/CD8^{\downarrow}$ ,  $CD4^{\downarrow}/CD8^+N$  и  $CD4^{\downarrow}/CD8^{\downarrow}$ , где  $N$  — величина, соответствующая норме,  $\uparrow$  — выше нормы,  $\downarrow$  — ниже нормы. (Вариант  $CD4^{\downarrow}/CD8^{\uparrow}$  у обследованных не выявлен.) В соответствии с этими вариантами сформировали группы пациентов с однотипными количественными изменениями показателей  $CD4^+/CD8^+$ , состояние иммунитета которых соответствовало норме, активации или дефициту  $CD8^+$  и/или  $CD4^+$  (табл. 3).

Как следует из табл. 3, при старении достоверно снижался процент лиц, у которых иммунитет был в состоянии активации — с 41% (50–59 лет) до 22% (80–90 лет). Напротив, процент лиц с иммунодефицитом возрастал с 43 до 75%.

Комбинации  $CD4^+N/CD8^{\uparrow}$  и  $CD4^{\downarrow}/CD8^+N$  встречались редко, поэтому из дальнейшего анализа были исключены.

Пациенты с однотипными отклонениями от нормы независимо от возраста характеризовались одинаковыми средними величинами отобранных маркеров, поэтому были объединены в шесть групп (табл. 4).

Состояние активации в группах 1–3, включая вариант  $CD4^+N/CD8^+N$ , в 90–100% случаев было подтверждено наличием в кровотоке  $T_{акт}$ ,  $M \pm I_{95}$  которых в 3–6 раз превышало норму. Общим для групп 4–6 был дефицит  $CD8^+$ , снижение для  $T_{акт}$  частоты выявления и величины  $M \pm I_{95}$ . Тяжесть заболевания коррелировала с дефицитом  $CD4^{\downarrow}/CD8^{\downarrow}$  ( $r = 0,6$ ). Острое воспаление с повышением концентрации С-РБ отмечено примерно у половины пациентов 1-й группы и у 30% и менее в группах 2–6.

Таблица 1. **Возрастные изменения отдельных показателей иммунограммы у пациентов с СД 2 ( $M \pm I_{95}$ )**

Показатель	Норма	Пациенты с СД 2				
		50–59 лет, <i>n</i> = 44	60–69 лет, <i>n</i> = 44	70–79 лет, <i>n</i> = 64	80–90 лет, <i>n</i> = 32	
Лц, кл/мкл	6500 ± 2500	7450 ± 630	7240 ± 820	6570 ± 500	5920 ± 670	
Нф,	%	62 ± 16	60 ± 3,2	61 ± 3,4	58 ± 2,6	63 ± 3,2
	кл/мкл	3900 ± 1900	4400 ± 480	4475 ± 600	3810 ± 386	3750 ± 460
Лф,	%	28 ± 9	35 ± 3	34 ± 3	35 ± 3	32 ± 3
	кл/мкл	2100 ± 900	2620 ± 330	2385 ± 360	2280 ± 220	1890 ± 300
CD3 <sup>+</sup> ,	%	72,5 ± 7,5	73,0 ± 2,4	75,0 ± 2,6	75,0 ± 2,4	74,0 ± 3,6
	кл/мкл	1450 ± 350	1920 ± 254*↑	1754 ± 24	1727 ± 185	1389 ± 226
CD4 <sup>+</sup> ,	%	40 ± 10	46,0 ± 2,8	46,3 ± 3,0	44,0 ± 2,6	45,0 ± 4
	кл/мкл	850 ± 250	1200 ± 160*↑	1070 ± 130	985 ± 120	860 ± 374
CD8 <sup>+</sup> ,	%	29 ± 9	18,0 ± 2,4	18,0 ± 2,8	21,0 ± 2,4	17,0 ± 3,0*↓
	кл/мкл	600 ± 200	490 ± 100	440 ± 102	486 ± 82	326 ± 72*↓
ЕК,	%	15 ± 5	13 ± 1,4	12 ± 1,8	14 ± 1,8	14 ± 1,8
	кл/мкл	300 ± 100	330 ± 46	282 ± 52	314 ± 48	265 ± 52
ЕКТ,	%	≤5	3,3 ± 1,2	3,1 ± 1,2	4,4 ± 1,2	3,7 ± 1,4
	кл/мкл	≤100	95 ± 40	68 ± 2,4	104 ± 3,4	71 ± 32
CD19 <sup>+</sup> ,	%	12 ± 5	10,7 ± 1,2	9,5 ± 1,6	8,8 ± 1,0	8,8 ± 2,4
	кл/мкл	200 ± 100	278 ± 48	269 ± 130	197 ± 32	174 ± 6,6
IgG, г/л	10,9 ± 5,6	13,0 ± 1,4	12,6 ± 1,4	13,7 ± 1,0	13,8 ± 1,6	
IgA, г/л	2,4 ± 1,6	2,5 ± 0,4	2,9 ± 0,4	3,1 ± 0,4	3,0 ± 0,6	
IgM, г/л	1,3 ± 0,8	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,12	1,3 ± 0,2	
T <sub>акт</sub> <sup>+</sup> ,	%	≤5	9,6 ± 2*↑	10,2 ± 3,4*↑	12,8 ± 3,2*↑	10,7 ± 4*↑
	кл/мкл	≤100	234 ± 64*↑	282 ± 112*↑	311 ± 92*↑	200 ± 74*↑
С-РБ, мг/л	≤8	15,2 ± 10,8	11,6 ± 9,2	7,8 ± 3,2	5,5 ± 1,6	

\* — достоверные различия (↑/↓ — увеличение/снижение) с нормой (*p* < 0,05)

Таблица 2. **Возрастные изменения частоты отклонений показателей иммунограммы от нормы у пациентов с СД 2 ( $E \pm I_{95}$ , %)**

Показатель	50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет		80–90 лет	
	> N	< N	> N	< N	> N	< N	> N	< N
Лц	25 ± 13	5 ± 7	20 ± 12	5 ± 7	9 ± 7	8 ± 7	13 ± 12	6 ± 8
Нф	19 ± 12	0**	23 ± 13	5 ± 7	8 ± 7	7 ± 6	7 ± 9	3 ± 6
Лф	17 ± 11	8 ± 7	11 ± 10	10 ± 6	19 ± 10	6 ± 6	7 ± 9	19 ± 14
CD3 <sup>+</sup>	<b>40 ± 17</b>	14 ± 10	<b>42 ± 14</b>	19 ± 12	36 ± 12	19 ± 10	16 ± 12*↓	31 ± 16
CD4 <sup>+</sup>	<b>52 ± 14</b>	8 ± 7	<b>42 ± 14</b>	12 ± 10	31 ± 12*↓	14 ± 8	28 ± 16*↓	31 ± 16*↑
CD8 <sup>+</sup>	12 ± 12	<b>43 ± 15</b>	11 ± 10	<b>65 ± 14</b>	11 ± 8	<b>48 ± 12</b>	9 ± 10	<b>72 ± 16*↑</b>
ЕКК	32 ± 12	20 ± 12	23 ± 12	40 ± 14	22 ± 10	31 ± 122	16 ± 12	37 ± 17
ЕКТ	25 ± 13	–	20 ± 12	–	28 ± 12	–	28 ± 16	–
CD19 <sup>+</sup>	31 ± 19	8 ± 7	16 ± 10	14 ± 10	16 ± 10	17 ± 10	9 ± 10	<b>47 ± 18*↑</b>
IgG	5 ± 5	14 ± 10	7 ± 8	10 ± 8	9 ± 7	7 ± 6	18 ± 14	7 ± 9
IgA	5 ± 5	0	15 ± 10	4 ± 4	12 ± 8	0	18 ± 14	0
IgM	4 ± 4	11 ± 11	0	0	4 ± 4	4 ± 4	7 ± 9	10 ± 11
T <sub>акт</sub> <sup>+</sup>	<b>79 ± 14</b>	–	<b>77 ± 16</b>	–	<b>87 ± 10</b>	–	<b>65 ± 22</b>	–
С-РБ	32 ± 16	–	33 ± 18	–	25 ± 18	–	15 ± 15	–

Жирным шрифтом отмечены наиболее частотные отклонения от нормы.  
 \* — достоверные различия (↑/↓ — увеличение/снижение) с соответствующим значением в возрастной группе 50–59 лет (*p* < 0,05);  
 \*\* — 0 — отсутствие признака

Таблица 3. Частота выявления вариантов кластера показателей CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, характеризующих состояние иммунитета как норму, активацию или дефицит CD4<sup>+</sup> и/или CD8<sup>+</sup>, у пациентов разных возрастных групп

Возраст, лет	норма N/N	<i>E ± I<sub>95</sub>, %</i> , для групп пациентов с определенной характеристикой иммунитета						
		активация CD4 <sup>+</sup> и/или CD8 <sup>+</sup>				дефицит CD4 <sup>+</sup> и/или CD8 <sup>+</sup>		
		↑/N	N/↑	↑/↑	↑/↓	N/↓	↓/N	↓/↓
50–59	16 ± 11 (7) <sup>#</sup>	27 ± 13 (12)	2 ± 4 (1)	11 ± 9 (5)	14 ± 10 (6)	23 ± 13 (10)	– (0)	7 ± 8 (3)
			<b>41 ± 15</b>			<b>43 ± 15</b>		
60–69	11 ± 9 (5)	16 ± 11 (7)	2 ± 4 (1)	7 ± 8 (3)	29 ± 14 (13)	23 ± 13 (10)	– (0)	11 ± 9 (5)
			<b>25 ± 13</b>			<b>63 ± 14</b>		
70–79	20 ± 10 (13)	16 ± 9 (10)	5 ± 7 (3)	6 ± 7 (4)	9 ± 7 (6)	30 ± 14 (19)	5 ± 7 (3)	9 ± 7 (6)
			<b>27 ± 11</b>			<b>53 ± 12</b>		
80–90	3 ± 6 (1)	16 ± 11 (5)	6 ± 8 (2)	– (0)	19 ± 14 (6)	22 ± 15 (7)	6 ± 8 (2)	28 ± 16 (9)
			<b>22 ± 15* ↓</b>			<b>75 ± 15* ↑</b>		

Жирным шрифтом выделены суммированные показатели по каждой возрастной группе с активацией или дефицитом CD8<sup>+</sup>.

<sup>#</sup> — в скобках указано число пациентов;

\* — достоверные различия (↑/↓ — увеличение/снижение) с возрастной группой 50–59 лет с той же характеристикой иммунитета (*p* < 0,05)

Таблица 4. Иммунологическая характеристика групп пациентов разного возраста (от 50 до 90 лет), объединенных по однотипным отклонениям от нормы показателей CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

Группа по варианту отклонения от нормы CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	<i>n</i>	<i>M ± I<sub>95</sub></i>			<i>E ± I<sub>95</sub>, %</i>		
		CD4 <sup>+</sup> , кл/мкл	CD8 <sup>+</sup> , кл/мкл	T <sub>акт</sub> , кл/мкл	С-РБ, мг/л	T <sub>акт</sub>	С-РБ
N/N Группа 1	20	900 ± 120	580 ± 80	<b>270 ± 77</b>	<b>22,5 ± 13</b>	90 ± 13	47 ± 26
↑/N Группа 2	21	<b>1500 ± 180</b>	600 ± 40	<b>407 ± 148* ↑</b>	<b>10 ± 6</b>	100	33 ± 22
↑/↑ Группа 3	10	<b>1800 ± 320</b>	<b>1100 ± 80</b>	<b>560 ± 215* ↑</b>	6,4 ± 3,8	100	10 ± 19
↑/↓ Группа 4	21	<b>1400 ± 120</b>	<u>250 ± 40* ↓</u>	<b>200 ± 61</b>	<b>15,4 ± 13</b>	76 ± 19	30 ± 20
N/↓ Группа 5	27	800 ± 40	<u>240 ± 20* ↓</u>	<b>173 ± 49* ↓</b>	4,5 ± 1,4	74 ± 17	23 ± 18
↓/↓ Группа 6	12	<u>450 ± 40* ↓</u>	<u>200 ± 40* ↓</u>	<u>94 ± 28* ↓</u>	5 ± 2,6	<u>33 ± 27* ↓</u>	8 ± 23

Жирным шрифтом отмечены значения показателей, превышающие норму, подчеркиванием — показатели ниже нормы.

\* — достоверные различия (↑/↓ — увеличение/снижение) с соответствующим значением группы 1 (*p* < 0,05)

Таким образом, наши исследования подтвердили данные других авторов об изменении численности Т-клеток при старении и участии их в воспалительных процессах [1–6].

Кластерный анализ на уровне индивидуальных иммунограмм первичного скринингового обследования позволил нам выявить разнообразные комбинации изменений численности субпопуляций CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>. Для дальнейшей статистической обработки были сформированы группы больных разного возраста с однотипными изменениями этих показателей: CD4<sup>+</sup>N/CD8<sup>+</sup>N, CD4<sup>+</sup>↑/CD8<sup>+</sup>N, CD4<sup>+</sup>↑/CD8<sup>+</sup>↑, CD4<sup>+</sup>↑/CD8<sup>+</sup>↓, CD4<sup>+</sup>N/CD8<sup>+</sup>↓ и CD4<sup>+</sup>↓/CD8<sup>+</sup>↓. Каждый из вариантов был отмечен во всех возрастных группах и, независимо от возраста,

характеризовался одинаковыми средними значениями входящих в комбинацию субпопуляций. Состояние активации было подтверждено наличием в кровотоке T<sub>акт</sub>, в том числе в группе CD4<sup>+</sup>N/CD8<sup>+</sup>N.

Считаем, что эти изменения происходят в любом возрасте и отражают последовательные события процессов активации, гиперактивации, развития аутоиммунных реакций и формирования старческого иммунодефицита на фоне хронического воспаления, ассоциированного с сахарным диабетом 2 типа. Однако подтверждение этой гипотезы требует дополнительных долгосрочных наблюдений.

Имуностарение характеризовалось снижением с возрастом доли лиц с признаками активации и увеличением

доли лиц с иммунодефицитом. Состояние иммунодефицита коррелировало с тяжестью заболевания СД 2 ( $r = 0,6$ ). Выделенные этапы иммуностарения позволят в дальнейшем разработать стратегию персонализированного подхода к лечению лиц старших возрастных групп с СД 2 с учетом потенциальных возможностей иммунной системы отдельного пациента на определенном этапе его иммуностарения.

### Выводы

1. Выделен комплекс, включающий варьирующие значения субпопуляций CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и T<sub>акт</sub><sup>+</sup>, и сформированы группы пациентов с однотипными характеристиками этого комплекса для дальнейшей статистической обработки.

2. Изменения составляющих комплекса отражали состояние активации (соответствующая норме или увеличенная численность CD4<sup>+</sup> и/или CD8<sup>+</sup> с выявлением в 90–100% случаев повышенного числа T<sub>акт</sub><sup>+</sup>) или иммунодефицита (снижение числа CD4<sup>+</sup> и/или CD8<sup>+</sup> и T<sub>акт</sub><sup>+</sup>).

3. Обозначенные однотипные изменения выявленных комплексов показателей отмечены во всех возрастных группах и имели одинаковые средние величины.

4. Возрастные изменения характеризовались снижением частоты выявления лиц с активированным состоянием иммунитета с 41% в возрасте 50–59 лет до 22% в группе старше 80 лет и увеличением доли лиц с вторичным иммунодефицитом с 43 до 75% в тех же возрастных группах.

### Литература

1. Симонова А.В. Фенотип лимфоцитов крови при воспалительных заболеваниях человека. М.: Изд-во «ИНТО», 2001. 228 с.
2. Gebe J.A., Falk B., Unrath K., Nepom G.T. Autoreactive T cell in a partially humanized murine model of T1D // *Ann N Y Acad Sci.* 2007. №1103. P.69–76.
3. Larbi A., Fülöp T., Pawelec G. Immune receptor signaling, aging and autoimmunity // *Adv Exp Med Biol.* 2008. №640. P.312–324.
4. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления // *Мед. иммунол.* 2009. Т.11. №2–3. С.131–140.

5. Lugli E., Troiano L., Pinti M. et al. Lymphocytes Sub-Types and function in centenarians as Models for Successful Ageing // *Handbook on Immunosenescence* / Ed. by T. Fulop et al. Berlin: Springer Science–Business Media B.V., 2009. P.29–62.
6. Howcroft T.K., Campisi Y., Louis G.B. et al. The role of inflammation in age-related disease // *Aging.* 2013. V.5 (1). P.84–93.
7. Miller R.A. Aging and immune function // *Int Rev Cytol.* 1999. V.124. P.187–215.
8. Бутенко Г.М. Старение иммунной системы // *Пробл. старен. и долголет.* 1998. Т.7. №3. С.251–258.
9. Асташкин Е.И. Изменение процессов сигнализации при старении Т-лимфоцитов человека // *Клин. геронтол.* 2003. Т.9. №3. С.18–26.
10. Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимус // *Клин. геронтол.* 2003. Т.9. №3. С.8–17.
11. Столпникова В.Н., Кочергина Н.И., Карпенко О.М., Мирошниченко И.В. Количественные изменения показателей иммунитета у долгожителей // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол.* 2006. №6. С.50–53.
12. Gruver A.L., Hudson L.L., Sempowsky G.D. Immunosenescence of ageing // *J Pathol.* 2007. V.211 (2). P.144–156.
13. Caruso C., Buffa S., Candore G. et al. Mechanisms of immunosenescence // *Immun Ageing.* 2009. V.6. P.10–18.
14. Linton P.I., Dorshkind R. Age-related changes in development and function // *Nat Immunol.* 2004. №5. P.133–139.

---

### Информация об авторах:

Левашова Татьяна Вячеславовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии Российского геронтологического научно-клинического центра  
Адрес: 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16  
Телефон: (499) 187-8652  
E-mail: tvlevashova@gmail.com

Столпникова Вера Николаевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии Российского геронтологического научно-клинического центра  
Адрес: 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16  
Телефон: (499) 187-8652  
E-mail: lab\_immunol@mail.ru

Сорокина Елена Александровна, научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии Российского геронтологического научно-клинического центра  
Адрес: 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16  
Телефон: (499) 187-8652  
E-mail: lab\_immunol@mail.ru