

# ПОЛИМОРБИДНОСТЬ, СТАРЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И СИСТЕМНОЕ ВЯЛОТЕКУЩЕЕ ВОСПАЛЕНИЕ – ВЫЗОВ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Ширинский В.С., Ширинский И.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** В обзоре анализируются данные литературы, посвященной характеристике полиморбидности, ее взаимосвязи со старением иммунной системы и низкоуровневым воспалением старения, механизмам их развития и путям поиска методов профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний. Прослежена эволюция понятий «коморбидность» и «полиморбидность», дано современное определение полиморбидности, показано, что распространенность полиморбидности растет во всем мире и в настоящее время достигает 23-25% общего числа населения и до 98% – у людей в возрасте 65 лет и старше. Анализируются факторы риска развития полиморбидности, ее социальное бремя, которое определяется высокой нагрузкой на учреждения здравоохранения, повышенной частотой летальных исходов, избыточным лечением, обусловленным участием специалистов разного профиля. Приводятся доказательства того, что старение и полиморбидность связывают сходные молекулярные и клеточные механизмы, объединенные понятием “inflammaging” (инфламэйджинг – ИЭ), которое представляет собой вялотекущее хроническое системное воспаление при старении. Представлены данные, свидетельствующие о том, что в развитии ИЭ принимают участие стареющие клетки врожденного и адаптивного иммунитета, различные про- и противовоспалительные медиаторы, пожизненная антигенная нагрузка. Анализируются сведения о функциональных и структурных изменениях врожденной и адаптивной иммунной системы при старении, роли этих изменений в персистенции ИЭ и возникновении полиморбидных заболеваний. Показано, что существует сложная взаимосвязь между старением всего организма и старением иммунной системы, механизмы которых в ряде случаев почти идентичны, в других сильно отличаются, возникают совместно, взаимно влияя друг на друга. С течением возраста, при наличии факторов риска, измененный адаптивный иммунитет большинства людей не способен полноценно справиться с хронической антигенной нагрузкой, что увеличивает риск развития болезней. С другой стороны, у многих пожилых людей эти изменения компенсируются постоянной активацией клеток врожденного иммунитета. Подчеркивается, что процесс старения и возникновение болезни (полиморбидности) нельзя рассматривать как отдельные явления, поскольку они, существенно отличаясь по своей природе, могут взаимодействовать. В перспективе следует сосредоточить усилия на выяснении молекулярных и клеточных механизмов этих взаимодействий, решении задач, направленных на разработку таких вмешательств, которые были бы способны уменьшать вредные последствия старения и использовать полезные эффекты для сохранения здоровья и достижения максимальной продолжительности жизни.

*Ключевые слова:* полиморбидность, старение, инфламэйджинг, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, хроническая антигенная нагрузка

## Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.  
Тел.: 8 (923) 107-51-00.  
Факс: 8 (383) 228-25-47.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

## Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalessky str., 6.  
Phone: 7 (923) 107-51-00  
Fax: 7 (383) 228-25-47.  
E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

## Образец цитирования:

В.С. Ширинский, И.В. Ширинский «Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 609-624. doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042  
© Ширинский В.С., Ширинский И.В., 2020

## For citation:

V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky “Polymorbidity, ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine”, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 609-624. doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042

DOI: 10.15789/1563-0625-PAO-2042

# POLYMORBIDITY, AGEING OF IMMUNE SYSTEM AND LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION: A CHALLENGE FOR MODERN MEDICINE

Shirinsky V.S., Shirinsky I.V.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** The review article considers the data from literature that concern polymorbidity aspects, its interrelations with ageing of immune system and low-grade immune ageing, mechanisms of genesis, approaches to its prevention and treatment. Evolution of “comorbidity” and “polymorbidity” terms is traced, an updated definition of polymorbidity is proposed. The world-wide incidence of polymorbidity is increased and now it reaches 23-25% in general population, and up to 98%, in elderly people (> 65 years old). The risk factors of polymorbidity are considered, like as its social burden due to high costs for healthcare, high mortality rates, excessive treatment provided by multidisciplinary specialists. We present evidence for common molecular and cellular mechanisms involved in ageing and polymorbidity, being unified by the term “inflammaging” which represents a low-grade chronic systemic inflammation associated with ageing. The data are presented that concern the “inflammaging” development with involvement of ageing cells from innate and adaptive immunity systems, different pro- and anti-inflammatory mediators, lifelong antigenic load. The data are analyzed concerning functional and structural changes in the inborn and adaptive immune system in ageing, role of these changes in “inflammaging” persistence and development of polymorbid conditions. There are complex interactions shown between the bodily senescence and immune ageing, with similar underlying mechanisms in some cases, however, being quite different in other instances. With age, upon existing risk factors, the changed adaptive immunity in most people is not able to full-scale coping with chronic antigenic load, thus increasing the risk of diseases. Moreover, in many elderly people these changes are compensated by steady activation of the innate immunity cells. It is noted that the aging events and development of disease (polymorbidity) cannot be considered distinct entities, since they can interact, being, however, basically different in their nature. In future, one should concentrate our efforts on elucidation of molecular and cellular mechanisms of these interactions, solution of the tasks oriented for development of such interventions that could be able to reduce harmful consequences of ageing and to use useful effects for health maintenance and reaching maximal longevity.

*Keywords:* polymorbidity, ageing, inflammaging, innate immunity, adaptive immunity, chronic antigen load

## Введение

Сегодняшний этап развития медицины характеризуется преобладанием в структуре хронических неинфекционных болезней человека не одной нозологической формы заболевания, а нескольких («коморбидность», «мультиморбидность», «полипатия», «плюрипатология» и др.) [7]. Распространенность полиморбидности значительно повышается с возрастом, хотя и не ограничивается пожилыми людьми [15, 104]. Старение является фактором риска формирования полиморбидности, в свою очередь, возникновение нескольких заболеваний свидетельствует о раннем старении [36]. Патофизиологическая основа взаимосвязи старения и полиморбидности — вялотекущее системное воспаление и структурно-функциональные изменения в иммунной системе [33, 40, 46]. Вопросы патогенеза сочетанных возраст-ассоциированных заболеваний, их эффективное и ресурсосберегающее долгосрочное лечение являются одной из самых актуальных проблем медицины и здравоохранения,

с которыми сталкиваются пациенты, ученые, работники здравоохранения и общество в целом [7, 20]. **Целью обзора** является анализ данных литературы, посвященных изучению характеристик полиморбидности, ее взаимосвязи со старением иммунной системы и низкоуровневым воспалением старения и путям поиска методов профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний.

### Понятия «коморбидность» и «полиморбидность»

В отечественной и зарубежной литературе можно встретить различные термины для определения сочетанных заболеваний человека: «коморбидность», «полиморбидность», «мультиморбидность», «двойной диагноз», «соболезность», «плюрипатология» и пр. Наиболее часто встречаются термины «коморбидность» и «полиморбидность» [3, 5], появление этих терминов разделено временем. Термин «коморбидность» (лат. со — «вместе» и morbus — «болезнь») предложен Feinstein A. в 1970 г. [37]. Автор полагал, что коморбидность — это «любая отчетливая дополнительная клиническая картина, которая существо-

вала или может возникнуть у больного во время клинического течения основного (индексного) заболевания». В этом определении ключевыми словами являются «индексное (основное) заболевание». Однако реалии клинической практики привели к тому, что в 1998 г. van den Akker M. и соавт. предложили называть наличие у больного двух и более заболеваний одновременно, безотносительно к основному заболеванию, полиморбидностью [103]. При изучении полиморбидности не выделяют «индексную болезнь», а рассматривают все заболевания, имеющиеся у конкретного пациента, как равнозначные и взаимосвязанные, вне зависимости от этиологии и патогенеза, времени возникновения [3]. Таким образом, в основе полиморбидности, в отличие от коморбидности, лежит не сопутствующая основному заболеванию новая болезнь, а конкретный пациент с множеством приобретенных хронических заболеваний, находящихся между собой в сложнейших взаимоотношениях (сходство и различия этиопатогенеза, патоморфоз, ятрогенные влияния и др.), о механизмах которых мы пока еще очень мало знаем.

В 2013 г. был опубликован систематический обзор данных литературы, подготовленный восьмью национальными командами Европейской сети исследователей общей практики. В базах данных PubMed, Embase и Cochrane за 1990-2010 гг. были отобраны 54 статьи, содержащие описания критериев полиморбидности [59]. Участники работы нашли 132 (!) определения полиморбидности с различными критериями. Анализ и обобщение результатов исследования позволили авторам дать следующее определение полиморбидности: «Полиморбидность – любая комбинация хронического заболевания, по меньшей мере, с одним другим заболеванием (острым или хроническим) и/или био-психосоциальными, соматическими факторами риска (связанными или нет) развития еще какого-либо заболевания». В этом определении ключевыми словами являются не только наличие двух и более заболеваний, а также доказанные и идентифицированные факторы риска их возникновения (многомерная концепция мультиморбидности). Последнее представляется очень важным при организации комплексного лечения больных с полиморбидностью, поскольку предусматривает вмешательства, направленные на устранение или минимизацию действия факторов риска. Описанный подход прослеживается при определении полиморбидности в рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании 2016 года (NICE) «Мультиморбидность: клиническая оценка и регулирование». В этом документе мультиморбидность рассматривается

как  $\geq 2$  длительно существующих заболеваний (к примеру, диабет и шизофрения), а также временные состояния (неспособность к обучению), некоторые синдромы – хроническая боль и др. [62].

Чтобы избежать путаницы в определениях «коморбидность», «мультиморбидность», с января 2018 года в Медицинские предметные рубрики (Medical Subject Headings), обновляемые Национальной медицинской библиотекой США, наряду с термином «коморбидность», теперь входит термин «мультиморбидность».

Таким образом, полиморбидность – понятие более широкое, чем коморбидность. Предполагается, что причины, приводящие к сочетанию нескольких заболеваний, разнородны и могут быть описаны четырьмя основными вариантами [69]. Во-первых, одно заболевание может быть причиной другого заболевания. Во-вторых, два заболевания могут иметь общие гены предрасположенности и факторы риска и/или общие механизмы патогенеза. В-третьих, два заболевания могут не иметь причинно-следственной связи или имеют только слабую ассоциацию. В-четвертых, одно заболевание может быть вызвано ятрогенными факторами, возникшими в связи с лечением другого заболевания [59]. Мы еще очень плохо знаем конкретные механизмы формирования полиморбидности при четырех предполагаемых вариантах, но на второй хотелось бы обратить внимание читателя. Еще в 1922 г. немецкие врачи – исследователи М. Пфаундлер и В. фон Зехт, на основе собственных клинических наблюдений, впервые предложили термины «синтропия», под которым они понимали «взаимную склонность», «притяжение» двух и более болезней и «дистропия» – взаимное отталкивание нескольких болезней [20]. В то время авторы не смогли дать удовлетворительное объяснение механизмам «притяжения» – частого сочетания болезней и «отталкивания» – редкого сочетания болезней.

В 1998 г. van den Akker и соавт. установили, что некоторые заболевания имеют тенденцию группироваться в кластеры [103]. Было показано, что большее количество людей, чем ожидалось, либо не имели никакого заболевания, либо имели 4 заболевания и более, в то время как меньше людей, чем предполагалось, имели 1 или 2 заболевания. Эти данные позволили предположить, что некоторые люди более восприимчивы к нескольким заболеваниям («ассоциативная мультиморбидность»), вероятно, вследствие «синтропии» по М. Пфаундлер и В. фон Зехт, в то время как другие являются устойчивыми к сочетанным болезням. В 2008 г. академик Пузырев В.П. дал следующее определение синтропии: «Синтропия – это природно-видовое явление сочетания у человека и его ближайших родственников двух и более

патологических состояний (нозологий или синдромов), имеющее эволюционно-генетическую основу. Синтропии — лишь часть полипатий, они включают этиологически и патогенетически связанные сочетания болезней («семейство болезней») [6]. В этом определении подчеркивается, что синтропия — лишь та часть полиморбидных заболеваний, которые этиологически и патогенетически взаимосвязаны.

#### **Частота и социальное бремя полиморбидности**

Показано, что распространенность полиморбидности растет во всем мире и в настоящее время достигает 23-25% общего числа населения и до 98% — у людей в возрасте 65 лет и старше [15, 65]. Кроме того, 55% пациентов с хроническими заболеваниями являются полиморбидными [106]. Хотя полиморбидность встречается у лиц молодого и среднего возраста, ее распространенность значительно повышается в пожилом возрасте [7]. По данным исследования, в Шотландии полиморбидность регистрируется в 30,4% случаях у лиц в возрасте от 45 до 64 лет, в 64,9% — в возрасте от 65 до 84 лет, 81,5% — в возрасте 85 лет и старше [15]. В Нидерландах 13% населения страдает мультиморбидностью, у лиц старше 55 лет она выявляется в 37% случаев [106]. Исследования, проведенные в Великобритании, демонстрируют наличие полиморбидности в 23% случаях местных жителей, у людей старше 65 лет она определяется в 70% случаев, причем частота трех и более заболеваний в этой подгруппе достигает 47% [62]. Частота полиморбидности среди населения Дании составляет 7,1% [102]. Из доклада Минздрава России «О состоянии системы здравоохранения РФ в 2013 году» следует, что критериям полиморбидности отвечают более 44% взрослого населения нашей страны со средним числом обращений к врачу 9,5 на 1 человека в год [4].

Факторами риска полиморбидности является женский пол [26], низкий социально-экономический статус и более низкий уровень образования [26, 106]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что люди, живущие в бедных районах, значительно чаще страдают сочетанными заболеваниями в среднем возрасте, чем те, кто живет в богатых районах. Эти лица становятся полиморбидными на 10-15 лет раньше, чем их сверстники из более состоятельных семей [62]. Показано, что ожирение также является фактором риска полиморбидности у людей среднего возраста и пожилых [19]. Доказательство связи полиморбидности с уровнем физической активности было получено в результате перекрестного исследования, проведенного в Испании в 2009 г., на выборке 22 190 взрослых в возрасте старше 15 лет. Установлена обратная связь между мультиморбидностью и физиче-

ской активностью в самой молодой (16-44 года) и самой старшей (более 44 лет) возрастных группах [28].

Социальное бремя полиморбидности определяется высокой нагрузкой на учреждения здравоохранения, повышенной частотой летальных исходов, избыточным лечением, обусловленным участием специалистов разного профиля. Так, в Германии пациенты с множественными заболеваниями имели в два раза больше визитов в год к врачам, чем пациенты без мультиморбидности (36 против 16) [104]. Визиты были связаны с посещениями 5,7 разных специалистов в год в случае полиморбидности — против 3,5, когда полиморбидность отсутствовала. Число визитов и число врачей неуклонно возрастало с увеличением количества хронических заболеваний. Частота посещений врача варьировала от 35 до 54 в год, а количество специалистов колебалось от 5 до 7. Примечательно, что влияние пола или возраста на частоту обращений было небольшим. На пациентов с полиморбидностью приходилось 52,9% консультаций врачей общей практики, 78,7% назначений и 56,1% случаев госпитализации [26].

Систематизированный обзор и метанализ 26 статей, посвященных ассоциации мультиморбидности и смертности, выявил положительную связь между мультиморбидностью и летальностью (отношение рисков 1,44 (95% ДИ: 1,34-1,55) [74]). По сравнению с больными без мультиморбидности у больных с 2 заболеваниями риск смерти возрастал до 1,73 (95% ДИ: 1,41-2,13), а у больных с 3 и более заболеваниями до 2,72 (95% ДИ: 1,81-4,08).

В Дании оценили ассоциацию полиморбидности и смертности от наиболее распространенных комбинаций (2-5 групп) заболеваний [112]. Все комбинации имели повышенный риск летальности, причем у некоторых из них риск повышался в шесть раз. Смертность увеличивалась с увеличением числа заболеваний. Большинство комбинаций не увеличивали частоту летальности выше ожидаемой, то есть были скорее аддитивными, чем синергичными. В РФ среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, представленных в регистре ОРАКУЛ-РФ, наиболее высокая летальность в течение года наблюдалась именно у полиморбидных больных: летальность при сочетании с пневмонией составила 49,5%, циррозом печени — 45,7%, хронической болезнью почек — 47,2% [1].

Лечение пациентов с полиморбидностью в настоящее время является сложной задачей и осуществляется врачами различных специальностей. В некоторых случаях эффективное лечение одного заболевания может улучшить результаты лечения другого заболевания. Показано, что фар-

макологические и немедикаментозные схемы лечения становятся обременительными у больных с полиморбидностью, снижая приверженность к лечению [62]. Следует отметить, что большинство клинических рекомендаций по ведению больных в основном написаны так, как если бы пациенты имели одно заболевание [89]. На первый взгляд представляется логичным включать в программы комплексного лечения полиморбидного пациента все рекомендации, разработанные для каждого конкретного заболевания. Однако такой подход приводит к полипрагмазии, большим затратам времени и средств. Кроме того эффективность такого подхода необходимо доказывать в хорошо спланированных клинических испытаниях на пациентах с полиморбидностью [7]. Так, в Кокрановском систематизированном обзоре [96] анализировались 18 рандомизированных клинических испытаний комплексных вмешательств у пациентов с мультиморбидностью. В 12 исследованиях преобладающим элементом вмешательства было изменение в организации оказания медицинской помощи, как правило, посредством расширенной междисциплинарной командной работы. В шести исследованиях вмешательства были в основном ориентированы на пациента, например, вмешательства типа обучения или поддержки по телефону. В целом результаты исследования свидетельствуют о слабом или среднем размере эффекта комплексных вмешательств. Хороший эффект выявлялся в случаях направленных вмешательств на такие факторы риска, как депрессия или конкретные функциональные нарушения у больных с мультиморбидностью. Считается очевидным, что полипрагмазия и ее серьезные последствия неизбежны в случае выполнения рекомендаций всех узких специалистов по фармакотерапии полиморбидного больного [7]. В качестве примера можно привести описание лечения гипотетической 78-летней женщины с пятью хроническими заболеваниями (остеопороз, остеоартрит, СД 2 типа, артериальная гипертензия, ХОБЛ) [20]. С учетом клинических рекомендаций специалистов ей должно быть назначено до 12 отдельных препаратов, принимаемых 5 раз в течение суток. Помимо этого, пациентке будут рекомендованы еще 14 немедикаментозных вмешательств в месяц. Понятно, что исходы такого лечения трудно прогнозировать с точки зрения безопасности и эффективности. Не случайно эксперты ВОЗ считают, что «лечение каждого заболевания в отдельности – научно устаревшая стратегия». В то же время клиницистам следует опираться на результаты клинических испытаний, которые будут включать больных с полиморбидностью и проверят эффективность лечения несколькими

лекарственными препаратами или других, новых стратегий вмешательств [7]. Эти исследования необходимы для создания современных руководств по клинической практике ведения полиморбидных больных. Следует помнить, что пациенты с полиморбидностью патогенетически и фенотипически разнородны, отличаются от больных с одним заболеванием тяжестью клинических проявлений, неблагоприятным прогнозом, недостаточным ответом на терапию и высоким риском нежелательных явлений [13]. Полиморбидность обязывает врачей, ученых переходить от нынешней практики лечения одного заболевания к подходу, ориентированному на пациента [38, 64]. Полиморбидность тяжелым бременем ложится на больного, его родственников, организаторов здравоохранения, общество, и последствия этого мы пока только начинаем осознавать. Складывается впечатление, что здравоохранение оказалось не совсем готово к обслуживанию полиморбидных больных, но эта актуальная проблема требует отдельного анализа и обсуждения и выходит за рамки настоящего сообщения.

#### **Вялотекущее системное воспаление при старении, старение иммунной системы – факторы риска полиморбидности?**

В последние годы накопилось достаточно много экспериментальных и клинических данных, которые позволили предположить, что старение и полиморбидность связывают сходные молекулярные и клеточные механизмы [33, 38, 41, 42, 46, 113]. Эти механизмы объединены понятием «inflammaging/инфламэйджинг» (inflammation – воспаление и aging – старение), которое впервые было предложено группой ученых во главе с Клаудио Франчески [37, 38, 39, 40]. «Инфламэйджинг» (ИЭ) представляет собой вялотекущее хроническое системное воспаление при старении, обязательным условием для которого является отсутствие явного очага инфекции («стерильное воспаление»). По своим основным патофизиологическим характеристикам ИЭ значительно отличается от острого воспаления: оно является хроническим, слабо выраженным, протекает бессимптомно, системно и контролируется [33, 46, 47]. Напомним, что в обычных условиях воспаление затухает, когда устраняется или минимизируется действие провоспалительных патогенов и воспаление переходит в стадию разрешения, характеризующуюся регенерацией пораженной ткани и рубцеванием. Особенностью ИЭ является состояние неразрешимого воспаления, вероятно, вследствие неполной элиминации патогена или недостатка лимитирующих этот тип воспаления факторов [33, 39, 46]. Движущими силами ИЭ являются большой ансамбль клеточных элементов и не клеточных медиаторов вос-

паления, внутриклеточные посредники про- и противовоспалительных сигналов [33, 92, 113]. Базовым фактором развития возрастного ИЭ является старение системы иммунитета, обозначаемое термином “immunosenescence”, и старение эндокринной и нервной системы, которые участвуют в регуляции функции иммунитета. Кратко опишем основные механизмы ИЭ, характеристики старения иммунной системы, поскольку более подробные сведения можно получить из других обзоров [33, 39, 46, 71, 113].

ИЭ пожилых людей характеризуется повышенным уровнем в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-18 и TNF $\alpha$  [21, 27]. В экспериментах на старых животных показана повышенная экспрессия мРНК IL-1 $\beta$ , IL-15, IL-18, TNF $\alpha$  и продукция TNF $\alpha$  в мононуклеарах периферической крови *in vitro*, увеличение уровня перечисленных цитокинов в сыворотке ПК, и это, по мнению авторов, является отличительной чертой ИЭ [8]. Показано, что пожилой возраст неодинаково влияет на содержание внутриклеточных цитокинов профиля Th1 (IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ ) и Th2 (IL-4) в лимфоцитах с фенотипом CD95<sup>-</sup>CD28<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>. Наиболее чувствительными оказались Т-клетки памяти, среди которых возрастала доля IL-4-позитивных клеток и уменьшался процент IFN $\gamma$ -позитивных клеток [10]. Проспективное обследование лиц в возрасте 100 и более лет показало, что повышение уровня TNF $\alpha$  было прямо связано с увеличением смертельных исходов как у мужчин, так и у женщин (отношение рисков = 1,5) [21]. Содержание IL-6, IL-8, С-реактивного белка не ассоциировалось с количеством летальных случаев, деменция и сердечно-сосудистые заболевания были основными в составе полиморбидности. Оценена связь аллелей IL-10 и TNF $\alpha$ , которые выполняют противоположные функции при воспалении, с продолжительностью жизни [60]. Образцы ДНК получены от 72 неродственных столетних мужчин и 102 столетних женщин из Центральной и Южной Италии. Контрольная группа обследованных включала здоровых неродственных лиц (115 мужчин и 112 женщин в возрасте 22–60 лет), подобранных по географическому происхождению. Установлено значительное увеличение частоты «противовоспалительного» генотипа у мужчин-долгожителей. При исследовании частоты полиморфизмов генов IL-6, IL-10 и IFN $\gamma$  у 112 долгожителей острова Сардиния (36 мужчин, 76 женщин), популяция которых имеет генетический фон, отличающийся от такового в материковой части Италии, а также у 137 лиц контрольной группы из того же географического района не было выявлено существенных различий в целом и при анализе данных по полу [85]. В 2015 г. опубликован обзор данных литературы, посвященный результатам оценки содержания про-

и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови ПК у долгожителей [71]. Авторы обзора подчеркивают противоречивость результатов исследования, которая объясняется рядом факторов. Исследуемые выборки гетерогенны, когорты участников исследования мало сопоставимы. Не всегда учитываются этнические и генетические различия, образ жизни, особенности национальной культуры и др. Тем не менее считается, что уровни IL-6, TNF $\alpha$  и IL-10 в сыворотке ПК могут рассматриваться как маркеры ИЭ в сыворотке ПК [33]. Какие основные причины, приводящие к ИЭ, обсуждаются в литературе?

В первую очередь, это пожизненная антигенная стимуляция, по упрощенной классификации Franceschi С., подразделяющаяся на «не-я» (постоянные инфекции), «я» (антигены фрагментов погибших клеток, нуклеиновые кислоты, гликированные белки и т.д.) и «квази-я» – антигены кишечного микробиома [39]. Немалый вклад в формирование ИЭ вносит накопление стареющих клеток, характеризующихся провоспалительным секреторным потенциалом [33, 42, 46]. По мнению ряда авторов, характеристики и количество хронической антигенной нагрузки, обуславливающей ИЭ, являются основным фактором, определяющим изменения в иммунной системе у пожилых людей, скорость старения, качество и продолжительность жизни [33, 39, 46]. Предполагается, что изменения в иммунной системе и старение будут отсрочены у тех субъектов, которые большую часть жизни жили в «чистых» условиях, позволявших свести к минимуму воздействие постоянных вирусных и паразитарных инфекций. Это именно то, что произошло в прошлом веке в экономически развитых странах мира, где медицинская помощь, вакцинация, гигиена пищевых продуктов, воды и жилья способствовали снижению антигенной нагрузки и увеличению продолжительности жизни [33, 46].

#### Старение и врожденный иммунитет

Ответ стареющего организма на длительную антигенную нагрузку осуществляется, в первую очередь, клетками врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет является наиболее филогенетически консервативной защитой в животном мире, позволяющей организму в течение всей жизни эффективно справляться с большим количеством эндогенных и внешних патогенов [72]. Клетки врожденного иммунитета распознают и реагируют на молекулярные паттерны внешних и внутренних патогенов посредством специфических рецепторов, которые играют ключевую роль в устранении антигенов [46, 53, 88]. Мы не будем подробно описывать все связанные со старением изменения для каждой субпопуляции клеток врожденного иммунитета, поскольку эта проблема всесторонне рассмотрена в других сообщениях [17, 74, 99]. Напомним,

что клетки врожденного иммунитета экспрессируют три основных класса рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors – PRR), каждый из которых играет определенную роль в элиминации патогена, и все они участвуют в реализации воспаления. Первый класс PRR включает Toll-подобные рецепторы, которые, используя различные внутриклеточные сигнальные пути, приводят к активации NF-κB и продукции различных медиаторов, таких как цитокины и хемокины [107]. Второй класс включает NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptor), которые способны стимулировать воспалительный ответ и приводят к выработке IL-1, IL-18 и IL-33 [56]. Третий класс представлен Rig-1-подобными рецепторами (retinoic acid-inducible gene 1), которые действуют через элементы ответа на интерферон [14]. Существуют и другие рецепторы (Fcγ-рецепторы, хемокиновые рецепторы, fMLP-рецепторы, рецепторы к компонентам комплемента и др.) [44], экспрессирующиеся на клетках врожденного иммунитета и участвующие в поддержании воспаления. Так, Liu и соавт. показали, что содержание IL-6 и IL-8 увеличивается в трансфицированных RIG-I стареющих клетках. Причем нокаут RIG-I в стареющих клетках приводит к увеличению продолжительности жизни клеток. Это свидетельствует о том, что индуцированное посредством рецепции RIG-I воспаление играет значительную роль в прогрессии старения [61].

В последние годы было показано, что врожденная иммунная система обладает своего рода «памятью», которая была названа «тренированной памятью врожденного иммунитета» [55, 76]. Гипотеза о тренированной памяти частично объясняет, почему стареющие клетки врожденного иммунитета находятся в состоянии постоянной активации [46]. Эта идея получила право на жизнь после публикаций данных о том, что после инфицирования культуры моноцитов/макрофагов БЦЖ клетки через 3 месяца сохраняли «память» о первоначальной инфекции и адекватно реагировали, в отсутствие БЦЖ, на любую другую инфекцию [55]. Механизм формирования памяти, вероятно, обусловлен изменениями в эпигеноме клеток врожденного иммунитета и снижением их энергетического потенциала [38]. Кроме того, это явление в некоторой степени напоминает гормезис, поскольку стимуляция клеток низкими дозами антигена приводит к адаптивным изменениям – развитию «тренированности» иммунной системы и появлению возможности реагировать интенсивнее после каждой повторной стимуляции [24, 66], и этот феномен имеет клиническое значение. Так, в продольных исследованиях на пожилых людях-долгожителях показано наличие не только ИЭ, но и положительной связи между

уровнем воспаления и продолжительностью жизни [11, 81].

Основным внутриклеточным регулятором врожденного иммунитета является система NF-κB – древний сигнальный путь, обнаруживаемый как у насекомых, так и у позвоночных. Система NF-κB находится в узловой точке, соединяя ответ на внешние и внутренние стимулы, как при старении, так и при возрастных заболеваниях [48, 91]. Причем усиление и снижение активности NF-κB регулируются рядом сигнальных систем. Недавние исследования показали, что SIRT1 (гомолог Sir2) и FoxO (DAF-16), ключевые регуляторы старения в моделях почкующихся дрожжей и *Caenorhabditis elegans*, регулируют эффективность передачи сигналов NF-κB и уровень воспалительных реакций [91]. Напомним, что белки Silent Information Regulator (Sir) регулируют продолжительность жизни у множества модельных организмов [49]. Sir2 (SIRT1-7 у млекопитающих) является NAD-зависимой деацетилазой, участвующей в процессах старения и воспалении у дрожжей, червей и мух. SIRT1, наиболее широко изученный у млекопитающих, имеет высококонсервативный NAD-зависимый основной домен siruin и рассматривается как один из кандидатов-регуляторов продолжительности жизни наряду с другими шестью гомологами.

Система TOR (target of rapamycin) – высококонсервативная серин/треонин протеинкиназа, играет важную роль в регуляции роста и пролиферации клеток [95, 108]. По своим различным функциям TOR разделяют на TORC1 и TORC2, TOR регулирует ИЭ, активируя NF-κB и способствуя развитию возраст-зависимых заболеваний [100, 107]. Когда передача сигналов TOR уменьшается или инактивируется, продолжительность жизни проволочников и дрозофилы увеличивается [52]. Белки сигнального пути Notch являются универсальными регуляторами клеточного гомеостаза в эмбриогенезе и поддержании целостности тканей взрослого организма [113]. Через межклеточные взаимодействия они осуществляют контроль направления развития клеток микроокружения, их способности к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, самообновлению. Участие Notch-сигналинга в процессах старения и воспаления осуществляется путем поляризации макрофагов в субпопуляцию M1-макрофагов при стимулирующих воздействиях, M2-макрофагов – при ингибирующих [113]. Конститутивная активация передачи сигналов Notch вызывает старение эндотелиальных клеток, усиливая экспрессию в них ряда провоспалительных цитокинов/хемокинов и молекул адгезии. Предполагается, что этот механизм лежит в основе развития некоторых сосудистых заболеваний, связанных с хроническим воспалением и старением [87].

Известно, что Ras – важные сигнальные белки с различными функциями – участвуют в передаче атерогенных стимулов, способствуют старению дрожжей и клеток первичной культуры фибробластов человека [70]. Показано, что атерогенные сигналы, опосредованные Ras, вызывают старение и воспаление в гладких мышцах сосудов, участвуя в развитии атеросклероза [70]. Авторы работы считают, что знание этого механизма патогенеза атеросклероза открывает новые возможности лечения болезни, на основе разработки препаратов, снижающих процесс старения мышечных клеток.

МикроРНК (miR) представляют собой класс молекул, участвующих в регуляции экспрессии генов и модуляции сигнальных путей, включая NF-κB, mTOR, сиртуины, TGF-β и Wnt [113]. miR контролируют воспаление, клеточное старение и течение возрастных заболеваний, их разделяют на две группы: связанные с воспалением (inflamm-miRs) и связанные со старением (SA-miRs) [79]. Циркулирующие miRs, по-видимому, являются перспективными биомаркерами основных возрастных заболеваний человека [80], некоторые miRs обнаружены в плазме и лейкоцитах у долгожителей, miR-21, miR-126 и miR-146a усиливают активность NF-κB и рассматриваются как SA-miRs и inflamm-miRs [80]. Таким образом, специфические inflamm-miRs можно рассматривать как биомаркеры ИЭ [79].

#### **Некоторые другие механизмы персистенции ИЭ**

Весомый вклад в поддержание ИЭ вносят стареющие клетки (СК) [2, 23]. Оказалось, что, секретировав множество различных медиаторов, включая цитокины, хемокины, протеазы и ростовые факторы, СК путем ауто/паракринных механизмов могут влиять на клетки микроокружения. Такой набор биологически активных молекул получил название «ассоциированного со старением секреторного фенотипа» (senescence associated secretory phenotype – SASP) клеток. Известно, что SASP опосредует участие стареющих клеток в самых разнообразных биологических процессах, включая регенерацию, ремоделирование тканей, эмбриогенез, воспаление и канцерогенез [2, 23]. Секретция начинается сразу после повреждения ДНК и продолжается в течение первых полутора суток, затем в течение 4–10 дней за счет аутокринных механизмов SASP происходит усиление секреции большинства медиаторов, что приводит к формированию «зрелого» SASP [61]. Активность SASP регулируется и на транскрипционном, и на посттранскрипционном уровнях. Ключевая роль в регуляции экспрессии компонентов SASP, включая IL-6, IL-8, CXCL1, CXCR2, отводится NF-κB [78, 90].

Существенное влияние, помимо хронического антигенного стресса, на клетки иммунной системы, другие клетки организма оказывают побочные продукты окислительного метаболизма, в основном активные формы кислорода (АФК), как следствие пожизненного респираторного выброса [33, 113]. Увеличение выработки и накопления АФК в процессе старения вызывает повреждение многих компонентов лимфоидных и антигенпрезентирующих клеток (липидных мембран, ферментов и структурных белков, нуклеиновых кислот и пр.) [31]. Уровень АФК тесно связан с продолжительностью жизни, старением и возрастными заболеваниями [32]. Считается, что нестабильность генома, вызванная окислительным повреждением, является одной из основных причин старения [50]. Повреждающему влиянию АФК противодействуют несколько генетически контролируемых, ферментативных, неферментативных систем антиоксидантной защиты, ферменты репарации ДНК и апоптоз [41]. Эти защитные механизмы с возрастом становятся все менее эффективными, и в результате клетки подвергаются своего рода адаптации к окислительному стрессу, характеризующейся накоплением стареющих и мутированных клеток, дисфункцией тканей и повышенным риском развития опухолей [32]. Помимо этого, клетки становятся устойчивыми к апоптозу, что еще больше увеличивает число стареющих и функционально измененных лимфоцитов, фагоцитирующих клеток [113]. Другой важной особенностью старения иммунной системы является снижение чувствительности к острому стрессу. Если у молодых людей стресс является мощным модулятором иммунных функций, достаточно полноценно обеспечивающим иммунный ответ, то у пожилых людей иммунный ответ при остром стрессе снижается в результате старения иммунной системы и ИЭ [22].

#### **Старение и адаптивный иммунитет**

Изменения в адаптивной иммунной системе при старении подробно описаны [33, 46, 54, 58, 102, 109, 111, 114], здесь мы коснемся лишь основополагающих сведений. Основные изменения в старении адаптивной иммунной системы происходят в компартменте Т-лимфоцитов [102, 109]. Наблюдается увеличение числа эффекторных Т-клеток и CD8<sup>+</sup>Т-клеток памяти [109]. CD8<sup>+</sup>Т-клетки памяти характеризуются потерей маркеров наивных Т-клеток – CD28, CD27 и появлением новых «стареющих маркеров», таких как KLRG1. У пожилых людей в периферической крови уменьшается содержание наивных Т-лимфоцитов, характеризующихся экспрессией маркеров CD8, CD28 и CD27, вследствие снижения их миграции из стареющего тимуса, острого и хронического антигенного стресса в течение всей

жизни и возрастной недостаточности гемопоэтических стволовых клеток [48, 83]. Еще одним последствием хронической антигенной нагрузки является феномен истощения, связанный с появлением ингибиторных рецепторов, таких как PD-1 (programmed cell death 1), CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte – associated antigen 4) [110]. Другие субпопуляции клеток адаптивной иммунной системы при старении также подвержены изменениям различной степени выраженности. Например, субпопуляция CD4<sup>+</sup>T-клеток претерпевает сходные с субпопуляцией CD8<sup>+</sup>T-клеток изменения, субпопуляции Treg, Th17 увеличиваются со старением [105]. У пожилых людей в периферической крови уменьшается количество В-лимфоцитов и их функциональные свойства, за счет снижения содержания ранних предшественников В-лимфоцитов [43, 114]. В то же время в крови нарастает число субпопуляций «возрастных» В-клеток, обладающих способностью синтезировать различные медиаторы воспаления [114]. Предполагается, что сочетание этих нарушений адаптивного иммунитета с возрастом снижает иммунный ответ на новые антигены и способствует росту инфекций, рака и хронических заболеваний у пожилых людей [45, 114]. Изменения популяции Т-лимфоцитов происходят в результате инволюции тимуса, уменьшения адекватного репертуара TCR, доли наивных Т-лимфоцитов [46]. Считается, что снижение адаптивного иммунного ответа усиливает стимуляцию врожденного иммунного ответа, что является одним из механизмов поддержания ИЭ [46]. В то же время возрастные изменения тимуса характеризуются низким потреблением энергии, которая становится доступной для других органов и систем стареющего организма. Для стареющего организма увеличение количества Т-клеток памяти может быть полезным, поскольку достигается полноценный вторичный иммунный ответ на родственные и неродственные антигены [46].

В организме человека много скрытых инфекций, которые при определенных условиях могут периодически активироваться [57]. Одним из хорошо охарактеризованных патогенов этого типа является цитомегаловирус (ЦМВ) [82, 84], который долгое время считался основной причиной возрастных иммунных изменений у пожилых людей [93]. Данные последних лет позволяют считать наличие ЦМВ-инфекции не только вредным [34, 97, 98]. Авторы рассматривают ЦМВ-инфекцию как периодическую стимуляцию, которая поддерживает устойчивый иммунный ответ к антигенам ЦМВ и способствует развитию полноценного иммунного ответа на неродственные антигены, в том числе при вакцинации [68]. Помимо этого, ЦМВ-специфические Т-клетки памяти функционально активны, и их старческий

фенотип (SASP) может участвовать в развитии ИЭ [9]. Было показано, что иммунный ответ на различные антигены ЦМВ был связан с лучшей выживаемостью пожилых людей [12]. Таким образом, увеличенное количество антиген-специфических Т-клеток памяти у пожилых людей не может рассматриваться однозначно как вредное или связанное только со старением.

Приведем несколько замечаний по поводу возрастных изменений в составе микробиоты кишечника (дисбиоз) [16, 18], поскольку эта проблема пока только обозначена и далека от решения. Уместно напомнить, что впервые эту проблему пророчески обосновал в 1907 г. наш соотечественник, лауреат Нобелевской премии Илья Ильич Мечников в своей монографии «Этюды оптимизма»: «Мы вправе утверждать, что некоторые микробы кишечной флоры могут быть вредными для здоровья: они или распространяются в организме, или отравляют его своими выделениями». Исследования, касающиеся разнообразия микробиоты у долгожителей, свидетельствуют о том, что дисбиоз не является эквивалентом ИЭ, особенно у долгожителей. Так, увеличение субдоминантных видов и среди них видов которые считаются очень «хорошими», наблюдалось у итальянских, японских и китайских долгожителей, несмотря на различия в рационе и генетике у пожилых людей, особенно у полусуперцентенариев [18, 94]. Примечательно, что у столетних жителей Испании содержание в периферической крови биомаркера кишечной проницаемости зонулина и липополисахарида грамотригативных бактерий было меньше аналогичных показателей у молодых здоровых людей [25].

Следует помнить, что иммунная система человека не автономна и в течение всей жизни взаимодействует с нервной и эндокринной системами, и эти взаимодействия меняются в пожилом и старческом возрасте [29, 30, 46]. Анализ этой актуальной и интригующей проблемы не входит в задачу настоящего сообщения.

Итак, в процессе старения организма человека врожденная и адаптивная иммунная системы претерпевают различные структурно-функциональные изменения. Основной характеристикой старения клеток врожденной иммунной системы являются увеличение постоянной провоспалительной активности с одной стороны и недостаточный ответ на патогены, когда необходимо выполнение специфических функций, с другой стороны [46]. Предполагается, что эта дихотомия лежит в основе концепции ИЭ, согласно которой активация клеток врожденной иммунной системы у пожилых людей компенсирует возможности измененной адаптивной иммунной системы [33, 46]. Возникает вопрос: могут ли ИЭ и старение иммунной системы быть причинами многочис-

ленных возрастных изменений и болезней, им приписываемых? На этот вопрос можно было бы дать однозначные утвердительные ответы, если бы не некоторые экспериментальные и клинические данные, которые заставляют оценивать роль иммунных изменений при старении и их последствия несколько иначе. Так, считается, что увеличение доли клеток с адаптивной памятью может быть полезным для более эффективной борьбы с аутоантигенами — потенциальными факторами риска аутоиммунных заболеваний [33, 46, 113]. Инволюция тимуса рассматривается как возможность ограничения потребления энергии органом, не являющимся абсолютно необходимым для выживания, в пользу поддержания функции других жизненно важных органов, которые нуждаются в большей затрате энергии [46]. Наконец, увеличение доли Treg, наблюдаемое у пожилых людей, может препятствовать развитию аутоиммунной патологии [46, 113]. Некоторые регистрируемые изменения врожденной иммунной системы также могут быть «полезны». Например, увеличение числа клеток врожденного иммунитета с «тренированной» памятью может также помочь эффективно элиминировать повышенное содержание аутоантигенов и частично родственных патогенов [76]. ИЭ, рассматриваемое как повышенная «готовность» врожденного иммунитета к агрессии патогеном, имеет некоторые эволюционные преимущества и даже может считаться необходимым, если оно хорошо регулируется и не является чрезмерным.

Одним из клинических показателей функции иммунитета считаются результаты вакцинации. Представление о том, что у пожилых людей ИЭ, изменения в адаптивном иммунитете приводят к снижению ответа на вакцинацию, подвергается сомнению [54]. Так, в исследовании Lal и соавт. сообщается об успешном ответе на новую вакцину против опоясывающего герпеса в очень старом возрасте и это заставляет по новому оценивать роль ИЭ и старение адаптивного иммунитета в результатах вакцинации [57]. Приведем примеры, демонстрирующие эффективность иммунотерапии рака у старых людей. Показано, что у больных с метастатической меланомой применение ингибиторов контрольных точек иммунитета (молекул «чек-пойнт») увеличивало продолжительность жизни пожилых людей, как и молодых пациентов [31, 35, 51]. Эти данные свидетельствуют о том, что измененные Т-лимфоциты пожилых людей могут восстанавливать цитотоксическую противоопухолевую активность под влиянием иммунотерапии.

В то же время нет никаких сомнений в том, что старение иммунной системы и ИЭ способствуют увеличению частоты возрастных заболеваний и полиморбидности [33, 46, 113]. Мы пока очень

плохо представляем себе механизмы накопления полиморбидности с возрастом, закономерности, лежащие в основе разнообразных вариантов сочетания болезней. Так, совсем недавно опубликованы результаты метаанализа влияния остеоартрита (ОА) на снижение когнитивных функций и общую смертность у пожилых пациентов с полиморбидностью [67]. Были оценены 7 независимых выборок данных, полученных в исследованиях популяций в США, ЕС и Австралии с общим количеством профилей  $> 7 \times 10^7$ . Установлено, что пожилые люди с полиморбидностью и ОА характеризуются более высокой когнитивной способностью, более поздним началом деменции, увеличением продолжительности жизни и снижением возрастной смертности от всех причин, в сравнении с пациентами когорты без ОА. Кроме того, у больных полиостеоартритом, в отличие от больных с моноостеоартритом или отсутствием ОА, зарегистрировано снижение случаев смертности и деменции. Прогнозируется, что до 8-10% пациентов с полиостеоартритом достигают продолжительности жизни 100 лет, тогда как в популяции без ОА столетних регистрируется менее чем у 1% пациентов. Пытаясь объяснить эти ошеломляющие данные, авторы высказывают гипотезу о том, что ОА представляет собой «очаг асептической незаживающей раны», при которой пожизненно преобладают противовоспалительные медиаторы, способствующие продлению жизни и снижению риска когнитивных расстройств. Результаты позволяют предполагать, что некоторые заболевания из числа полиморбидных могут выполнять протективную (адаптивную) роль в отношении стареющего организма человека, а полиморбидность не есть простая сумма фенотипов и эндотипов входящих в ее состав болезней, а некое целое с эмерджентными свойствами, о которых мы пока имеем очень смутное представление.

В целом ряд исследователей [33, 39, 46, 113] считают, что вызванные старением структурно-функциональные изменения в иммунной системе делают ее более приспособленной для борьбы с патогенными микроорганизмами, аутоантигенами. Считается, что с точки зрения эволюции изменения в иммунной системе при старении направлены на оптимизацию ресурсов стареющего организма, даже если это в конечном итоге приводит к развитию болезней и смерти. Многие или большинство возрастных изменений в иммунной системе, некоторые возраст-ассоциированные болезни в составе полиморбидности могут быть желательными адаптациями к процессу старения [39]. При этом следует помнить, что популяция стареющих людей неоднородна, и люди не стареют одинаково, и лежащие в основе старения механизмы отличаются [40]. Имен-

но эти различия обуславливают разнородность в темпах старения, рисках развития заболеваний и полиморбидности, особенностей их течения и исходов. В таком случае можно говорить о «персонализации» старения и полиморбидности, которые сегодня практически не изучены. Отсюда проблемы с новыми подходами к профилактике и лечению старения и ассоциированных заболеваний у конкретного человека.

Готовы ли мы вмешиваться в ИЭ, старение иммунной системы, минимизировать риски возникновения возраст-ассоциированных заболеваний? Имеются данные об использовании для снижения уровня ИЭ разных по происхождению и структуре препаратов, которые обладают свойствами миметиков ограничения калорий и противовоспалительным действием (препараты цинка (Zn), ресвератрол, флавоноиды Epimedium total, икариин, метформин и др.) [64, 72, 73, 113]. Некоторые авторы скептически относятся к возможностям такой, плохо обоснованной, терапии. Если рассматривать ИЭ, изменения в иммунной системе, связанные со старением, как адаптацию/ремоделирование, вероятность достижения эффекта с помощью известных препаратов, разработанных по другим показаниям, слишком мала [46]. Эффективность и безопасность противовоспалительной терапии будут зависеть от уровня воспаления и его продолжительности у конкретного больного, возраста пациента, комбинации полиморбидных заболеваний, индивидуальных особенностей взаимодействий врожденной и адаптивной иммунной системы с другими стареющими гомеостатическими системами и многих других факторов. С учетом множества переменных в организме пожилого человека, обеспечивающих адаптацию и ремоделирование, мы, в очередной раз, подошли к осознанию целостности организма человека и необходимости уметь сохранять и контролировать целостность. Поэтому не случайно «золотым стандартом» вмешательств по противодействию старению и снижению риска полиморбидности являются общие (системные) вмешательства: ограничение калорий в пищевом рационе (CR), известное как диетическое ограничение (DR) и регулярные физические нагрузки [86, 101]. Показано, что CR вместе с адекватным потреблением питательных веществ увеличивает максимальную продолжительность жизни, возможно, благодаря полезным метаболическим, гормональным и функциональным изменениям [86]. Предполагается, что действие CR обусловлено главным образом его способностью подавлять связанные с окислительным стрессом нарушения, повышающие риск возрастных заболеваний [83, 113]. Установлено, что CR может модулировать многие важные воспалительные сигнальные пути, вовлеченные в старение и ИЭ:

NF-κB, mTOR и MAPK [101, 113]. Активация NF-κB, увеличение содержания в ПК IL-β, IL-6 и TNFα, как основных компонентов ИЭ, ослабляются при низкокалорийной диете [95, 102]. Подчеркивается, что в любых случаях системных вмешательств они должны быть по возможности персонализированы, с обязательной характеристикой «иммунобиографии» человека [40, 46].

## Заключение

На основе положений системной биологии имеются доказательства того, что физиологическая дисрегуляция – возрастное нарушение способности сложных регуляторных сетей поддерживать гомеостаз, играет ключевую роль в процессе старении, снижая надежность и сложность системы гомеостаза [29, 81]. В этих условиях стареющая иммунная система способна адаптироваться к новым антигенным нагрузкам, используя оставшиеся резервы, однако степень адаптации, ее исходы индивидуальны [46]. Иммунная система человека, когда она функционирует полноценно, в содружестве с другими гомеостатическими системами, главным образом нервной, метаболической и эндокринной, является важнейшим участником управления здоровьем. С течением возраста, при наличии факторов риска, иммунная система большинства людей не способна адаптироваться полноценно (дезадаптация), что увеличивает риск развития болезней [83]. Процесс старения и возникновение болезни (полиморбидности) нельзя рассматривать как отдельные явления, хотя они существенно отличаются по своей природе и в то же время могут взаимодействовать [38]. Описаны различные изменения в иммунной системе с возрастом, большинство из них признаны predisposing факторами возникновения возрастных заболеваний и их комбинаций. Изменения происходят как во врожденной, так и в адаптивной иммунной системе, возможно, не в одинаковой степени и с одинаковыми последствиями. Существует сложная взаимосвязь между старением и старением иммунной системы, механизмы которых в ряде случаев почти идентичны, в других сильно отличаются, возникают совместно, взаимно влияя друг на друга. Будущие направления исследований следует сосредоточить на выяснении молекулярных и клеточных механизмов этих взаимодействий, постановки задач, нацеленных на разработку новых вмешательств, способных уменьшать вредные последствия старения и использовать полезные эффекты для сохранения здоровья и достижения максимальной продолжительности жизни. Надо надеяться, что на этом долгом пути исследований нас будут ожидать не только разочарования, но и радости.

## Список литературы / References

1. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В., Деревянченко М.В., Инина Л.И., Соловьева О.Е., Стаценко М.Е. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ // Кардиология, 2015. Т. 22, № 5. С. 12-21. [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Witter K.V., Derevyanchenko M.V., Inin L.I., Solovyeva O.E., Statsenko M.E. First open study of the syndrome of acute decompensation of heart failure and associated diseases in the Russian Federation. Independent register ORACLE-RF. *Kardiologiya = Cardiology*, 2015, Vol. 22, no. 5, pp. 12-21. (In Russ.)]
2. Бородкина А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А., Никольский Н.Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? // Acta Naturae (Русскоязычная версия), 2018. Т. 10, № 1 (36). С. 4-15. [Borodkina A.V., Deryabin P.I., Giukova A.A., Nikolsky N.N. "Social life" of senescent cells: what is SASP and why study it? *Acta Naturae (Russian version)*, 2018, Vol. 10, no. 1 (36), pp. 4-15. (In Russ.)]
3. Воронин С.В., Черкашин Д.В., Бершева И.В. Полиморбидность: определение, классификация, распространенность, методы оценки и практическое значение // Вестник российской военно-медицинской академии, 2018. № 4 (64). С. 243-248. [Voronin S.V., Cherkashin D.V., Bersheva I.V. Polymorbidity: definition, classification, prevalence, methods of assessment and practical significance. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2018, no. 4 (64), pp. 243-248. (In Russ.)]
4. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность // Терапевтический архив (архив до 2018 г.), 2015. № 87 (5). С. 4-9. [Nasonov E.L., Gordeev A.V., Galushko E.A. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2015, no. 87 (5), pp. 4-9. (In Russ.)]
5. Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» // Казанский медицинский журнал, 2014. Т. 95, № 2. С. 292-296. [Nurgazizova A.K. The origin, development and current concepts of "comorbidity" and "polymorbidity". *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2014, Vol. 95, no. 2, pp. 292-296. (In Russ.)]
6. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека // Медицинская генетика, 2008. № 9. С. 3-9. [Puzyrev V.P. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*, 2008, no. 9, pp. 3-9. (In Russ.)]
7. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология, 2018. № 58 (9S). С. 29-38. [Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya = Cardiology*, 2018, no. 58 (9S), pp. 29-38. (In Russ.)]
8. Adams A.A., Breathnach C.C., Katepalli M.P., Kohler K., Horohov D.W. Advanced age in horses affects divisional history of T cells and inflammatory cytokine production. *Mech. Ageing Dev.*, 2008, Vol. 129, no. 11, pp. 656-664.
9. Akbar A.N., Henson S.M., Lanna A. Senescence of T lymphocytes: implications for enhancing human immunity. *Trends Immunol.*, 2016, Vol. 37, no. 12, pp. 866-876.
10. Alberti S., Cevenini E., Ostan R., Capri A., Salvioli S., Bucci L., Ginaldi L., De Martinis M., Franceschi C., Monti D. Age-dependent modifications of Type 1 and Type 2 cytokines within virgin and memory CD4<sup>+</sup> T cells in humans. *Mech. Ageing Dev.*, 2006, Vol. 127, no. 6, pp. 560-566.
11. Arai Y., Martin-Ruiz C.M., Takayama M., Abe Y., Takebayashi T., Koyasu S., Suematsu M., Hirose N., von Zglinicki T. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: a longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine*, 2015, Vol. 2, no. 10, pp. 1549-1558.
12. Bajwa M., Vita S., Vescovini R., Larsen M., Sansoni P., Terrazzini N., Caserta S., Thomas D., Davies K.A., Smith H., Kern F. CMV-specific T-cell responses at older ages: broad responses with a large central memory component may be key to long-term survival. *J. Infect. Dis.*, 2017, Vol. 215, no. 8, pp. 1212-1220.
13. Balandina Y., Simonova Z., Tarlovskaya Y. Comparison of combined therapy of cad accompanied by gastroduodenal pathology. *Atherosclerosis*, 2016, Vol. 252, e17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.286.
14. Barik S. What really rigs up RIG-I? *J. Innate Immun.*, 2016, Vol. 8, no. 5, pp. 429-436.
15. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 2012, Vol. 380, pp. 37-43.
16. Bauer M.E., Fuente Mde L. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Mech. Ageing Dev.*, 2016, Vol. 158, pp. 27-37.
17. Bektas A., Schurman S.H., Sen R., Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J. Leukoc. Biol.*, 2017, Vol. 102, no. 4, pp. 977-988.
18. Biagi E., Candela M., Fairweather-Tait S., Franceschi C., Brigidi P. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr.)*, 2012, Vol. 34, no. 1, pp. 247-267.
19. Booth H.P., Prevost A.T., Gulliford M.C. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: Cohort study. *Fam. Pract.*, 2014, Vol. 31, pp. 38-43.
20. Boyd C.M., Darer J., Boult C. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients. *JAMA*, 2005, Vol. 294, pp. 716-724.

21. Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmberg J.V.B., Pedersen B.K., Jeune B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am. J. Med.*, 2003, Vol. 115, no. 4, pp. 278-283.
22. Butcher S.K., Lord J.M. Stress responses and innate immunity: aging as a contributory factor. *Aging Cell*, 2004, Vol. 3, no. 4, pp. 151-160.
23. Byun H.O., Lee Y.K., Kim J.M., Yoon G. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Rep.*, 2015, Vol. 48, no. 10, pp. 549-558.
24. Calabrese E.J., Dhawan G., Kapoor R., Iavicoli I., Calabrese V. What is hormesis and its relevance to healthy aging and longevity? *Biogerontology*, 2015, Vol. 16, no. 6, pp. 693-707.
25. Carrera-Bastos P., Picazo Ó., Fontes-Villalba M., Pareja-Galeano H., Lindeberg S., Martínez-Selles M., Lucia A. Serum zonulin and endotoxin levels in exceptional longevity versus precocious myocardial infarction. *Aging Dis.*, 2018, Vol. 9, no. 2, pp. 317-321.
26. Cassell A., Edwards D., Harshfield A., Rhodes K., Brimicombe J., Payne R., Griffin S. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br. J. Gen. Pract.*, 2018, no. 4, pp. 245-251.
27. Cesari M., Penninx B.W., Pahor M., Lauretani F., Corsi A.M., Rhys W.G., Guralnik J.M., Ferrucci L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2004, Vol. 59, no. 3, pp. 242-248.
28. Cimarras-Otal C., Calderon-Larranaga A., Poblador-Plou B., Gonzalez-Rubio F., Gimeno-Feliu L.A., Arjol-Serrano J.L., Prados-Torres A. Association between physical activity, multimorbidity, self-rated health and functional limitation in the Spanish population. *BMC Public Health*, 2014, Vol. 14, pp. 1170-1176.
29. Cohen A.A., Milot E., Li Q., Bergeron P., Poirier R., Dusseault-Bélanger F., Fülöp T., Leroux M., Legault V., Metter E.J., Fried L.P., Ferrucci L. Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 3, e0116489. doi:10.1371/journal.pone.0116489.
30. Cohen A.A. Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions. *Biogerontology*, 2016, Vol. 17, no. 1, pp. 205-220.
31. Daste A., Domblides C., Gross-Goupil M., Chakiba C., Quivy A., Cochin V., Ide Mones E., Larmonier N., Soubeyran P., Ravaud A. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: a review. *Eur. J. Cancer*, 2017, Vol. 82, pp. 155-166.
32. de la Fuente M., Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxiiinflamm-aging. *Curr. Pharm. Des.*, 2009, Vol. 15, no. 26, pp. 3003-3026.
33. de Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of aging rate and longevity. *FEBS Letters*, 2005, Vol. 579, no. 10, pp. 2035-2039.
34. Derhovanessian E., Maier A.B., Hähnel K., Zelba H., de Craen A.J., Roelofs H., Slagboom E.P., Westendorp R.G., Pawelec G. Lower proportion of naïve peripheral CD8<sup>+</sup> T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins *in vitro* are associated with longer survival in very elderly people. *Age (Dordr.)*, 2013, Vol. 35, no. 4, pp. 1387-1399.
35. Elias R., Karantanos T., Sira E., Hartshorn K.L. Immunotherapy comes of age: immune aging & checkpoint inhibitors. *J. Geriatr. Oncol.*, 2017, Vol. 8, pp. 229-235.
36. Fabbri E., Zoli M., Gonzalez-Freire M., Salive M.E., Studenski S.A., Ferrucci L. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities, and frontiers for integrated gerontological and clinical research. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2015, Vol. 16, no. 8, pp. 640-647.
37. Feinstein A. The pre/therapeutic classification of co/morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.*, 1970, Vol. 23, pp. 455-469.
38. Franceschi C., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A., Monti D., Capri M., Salvioli S. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front. Med.*, 2018, Vol. 5, 61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
39. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2018, Vol. 14, pp. 576-590.
40. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Eguileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 982. doi:10.3389/fimmu.2017.00982.
41. Franceschi C. Continuous remodeling as a key to aging and survival. *Biogerontology*, 2003, Vol. 4, pp. 329-334.
42. Franceschi C., Valensin S., Bonafè M., Paolisso G., Yashin A.I., Monti D., de Benedictis G. The network and the remodeling theories of aging: Historical background and new perspectives. *Exp. Gerontol.*, 2000, Vol. 35, no. 6-7, pp. 879-896.
43. Frasca D., Diaz A., Romero M., Blomberg B.B. The generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated influenza immunizations. *Vaccine*, 2016, Vol. 34, no. 25, pp. 2834-2840.
44. Fülöp T. Jr, Fóris G., Wórum I., Leövey A. Age-dependent alterations of Fc gamma receptor-mediated effector functions of human polymorphonuclear leucocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985, Vol. 61, no. 2, pp. 425-432.
45. Fülöp T., Dupuis G., Witkowski J.M., Larbi A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev. Invest. Clin.*, 2016, Vol. 68, no. 2, pp. 84-91.

46. Fulop T., Larbi A., Dupuis G., le Page A., Frost E.H., Cohen A.A., Witkowski J.M., Franceschi C. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 8, 1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960.
47. Giunta S. Is inflammaging an auto[innate]immunity subclinical syndrome? *Immun. Ageing*, 2006, Vol. 3, 12. doi: 10.1186/1742-4933-3-12.
48. Goronzy J.J., Fang F., Cavanagh M.M., Qi Q., Weyand C.M. Naïve T cell maintenance and function in human ageing. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, pp. 4073-4080.
49. Haigis M.C., Guarente L.P. Mammalian sirtuins – emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev.*, 2006, Vol. 20, no. 21, pp. 2913-2921.
50. Hasty P., Campisi J., Hoeijmakers J., van Steeg H., Vijg J. Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? *Science*, 2003, Vol. 299, pp. 1355-1359.
51. Hurez V., Padrón Á.S., Svatek R.S., Curiel T.J. Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts. *Clin. Exp. Immunol.*, 2017, Vol. 187, no. 1, pp. 53-63.
52. Kapahi P., Zid B., Harper T., Koslover D., Sapin V., Benzer S. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. *Curr. Biol.*, 2004, Vol. 14, no. 10, pp. 885-890.
53. Kaufmann S.H., Dorhoi A. Molecular determinants in phagocyte-bacteria interactions. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 3, pp. 476-491.
54. Kim C., Fang F., Weyand C.M., Goronzy J.J. The life cycle of a T cell after vaccination – where does immune ageing strike? *Clin. Exp. Immunol.*, 2017, Vol. 187, no. 1, pp. 71-81.
55. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A., Ifrim D.C., Saeed S., Jacobs C., van Loenhout J., de Jong D., Stunnenberg H., Xavier R., Jos W., van der Meer S., van Crevel R., Netea M. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, pp. 17537-17542.
56. Kufer T.A., Nigro G., Sansonetti P.J. Multifaceted functions of NOD-like receptor proteins in myeloid cells at the intersection of innate and adaptive immunity. *Microbiol. Spectr.*, 2016, Vol. 4, no. 4, pp. 429-436.
57. Lal H., Cunningham A.L., Godeaux O., Chlibek R., Diez-Domingo J., Hwang S.J., Levin M.J., McElhaney J.E., Poder A., Puig-Barberà J., Vesikari T., Watanabe D., Weckx L., Zahaf T., Heineman T.C. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 372, no. 22, pp. 2087-2096.
58. Larbi A., Fulop T. From “truly naïve” to “exhausted senescent” T cells: when markers predict functionality. *Cytometry A*, 2014, Vol. 85, no. 1, pp. 25-35.
59. le Reste J.Y., Nabbe P., Mancau B. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013, Vol. 14, pp. 319-325.
60. Lio D., Scola L., Crivello A., Colonna-Romano G., Candore G., Bonafé M., Cavallone L., Marchegiani F., Olivieri F., Franceschi C., Caruso C. Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10-1082 promoter SNP and its interaction with TNF- $\alpha$ -308 promoter SNP. *J. Med. Genet.*, 2003, Vol. 40, no. 4, pp. 296-299.
61. Liu F., Wu S., Ren H., Gu J. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nat. Cell Biol.*, 2011, Vol. 13, no. 3, pp. 254-262.
62. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Sep. Clinical guidelines. Multimorbidity: assessment, prioritisation and management of care for people with commonly occurring multimorbidity. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385543/>.
63. Malaquin N., Rodier F. Keeping the senescence secretome under control: Molecular reins on the senescence – associated secretory phenotype. *Exp. Gerontol.*, 2016, Vol. 82, pp. 39-49.
64. Marchal J., Pifferi E., Aujard F. Resveratrol in mammals: effects on aging biomarkers, age-related diseases, and life span. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2013, Vol. 1290, no. 1, pp. 67-73.
65. Marengoni A., Angleman S., Melis R., Mangialasche F., Karp A., Garmen A., Meinow B., Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res. Rev.*, 2011, Vol. 10, no. 4, pp. 430-439.
66. Martucci M., Ostan R., Biondi F., Bellavista E., Fabbri C., Bertarelli C., Salvioli S., Capri M., Franceschi C., Santoro A. Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. *Nutr. Rev.*, 2017, Vol. 75, no. 6, pp. 442-455.
67. Mayburd A.L., Baranova A. Increased lifespan, decreased mortality, and delayed cognitive decline in osteoarthritis. *Sci Rep.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 18639. doi: 10.1038/s41598-019-54867-8.
68. McElhaney J.E., Garneau H., Camous X., Dupuis G., Pawelec G., Baehl S., Tessier D., Frost E., Frasca D., Larbi A., Fulop T. Predictors of the antibody response to influenza vaccination in older adults with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2015, Vol. 3, no. 1, e000140. doi:10.1136/bmjdr-2015-000140.
69. McPhail S.M. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. *Risk Manag. Healthc. Policy.*, 2016, Vol. 9, pp. 143-156.
70. Minamino T., Yoshida T., Tateno K., Miyachi H., Zou Y., Toko H., Issei Komuro I. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and inflammation in human atherosclerosis. *Circulation*, 2003, Vol. 108, no. 18, pp. 2264-2269.

71. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffino G., Crucitti M.A., Maltese G., Morabito N., Lasco A., Gangemi S., Basile G. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2015, Vol. 64, no. 2, pp. 111-126.
72. Mocchegiani E., Costarelli L., Giacconi R., Cipriano C., Muti E., Tesi S., Malavolta M. Nutrient-gene interaction in ageing and successful ageing. A single nutrient (zinc) and some target genes related to inflammatory/immune response. *Mech. Ageing Dev.*, 2006, Vol. 127, no. 6, pp. 517-525.
73. Moiseeva O., Deschênes-Simard X., St-Germain E., Igelmann S., Huot G., Cadar A.E., Bourdeau V., Pollak M.N., Ferbeyre G. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- $\kappa$ B activation. *Aging Cell*, 2013, Vol. 12, no. 3, pp. 489-498.
74. Molony R.D., Malawista A., Montgomery R.R. Reduced dynamic range of antiviral innate immune responses in aging. *Exp. Gerontol.*, 2018, Vol. 107, pp. 130-135.
75. Müller L., Fülöp T., Pawelec G. Immunosenescence in vertebrates and invertebrates. *Immun. Ageing*, 2013, Vol. 10, no. 1, 12. doi:10.1186/1742-4933-10-12.
76. Netea M.G., van der Meer J.W. Trained immunity: an ancient way of remembering. *Cell Host Microbe*, 2017, Vol. 21, no. 3, pp. 297-300.
77. Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I., Thume E., Facchini L.A. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2016, Vol. 67, pp. 130-138.
78. Ohanna M., Giuliano S., Bonet C. Senescent cells develop a PARP-1 and nuclear factor- $\kappa$  B-associated secretome (PNAS). *Genes Dev.*, 2011, Vol. 25, no. 12, pp. 1245-1261.
79. Olivieri F., Rippo M.R., Procopio A.D., Fazioli F. Circulating inflamma-miRs in aging and age-related disease. *Front. Genet.*, 2013, Vol. 4, 121. doi: 10.3389/fgene.2013.00121.
80. Olivieri F., Rippo M.R., Monsurrò V., Salvioli S., Capri M., Procopio A.D., Franceschi C. MicroRNAs linking inflamm-aging, cellular senescence and cancer. *Ageing Res. Rev.*, 2013, Vol. 12, no. 4, pp. 1056-1068.
81. Ostan R., Bucci L., Capri M., Salvioli S., Scurti M., Pini E., Monti D., Franceschi C. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation*, 2008, Vol. 15, no. 4-6, pp. 224-240.
82. Pawelec G., McElhaney J.E., Aiello A.E., Derhovanessian E. The impact of CMV infection on survival in older humans. *Curr. Opin. Immunol.*, 2012, Vol. 24, pp. 507-511.
83. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? *Immun. Ageing*, 2012, Vol. 9, 15. doi:10.1186/1742-4933-9-15.
84. Pawelec G. Immunosenescence: role of cytomegalovirus. *Exp. Gerontol.*, 2014, Vol. 54, pp. 1-5.
85. Pes G.M., Lio D., Carru C., Baggio G., Franceschi C., Ferrucci L., Oliveri F., Scola L., Crivello A., Candore G., Colonna-Romano G. Association between longevity and cytokine gene polymorphisms. A study in Sardinian centenarians. *Aging Clin. Exp. Res.*, 2004, Vol. 16, no. 3, pp. 244-248.
86. Quach A., Levine M.E., Tanaka T., Lu A.T., Chen B.H., Ferrucci L., Ritz B., Bandinelli S., Neuhauser M.L., Beasley J.M., Snetelaar L., Wallace R.B., Tsao P.S., Absher D., Assimes T.L., Stewart J.D., Li Y., Hou L., Baccarelli A.A., Whitel E.A., Horvath S. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Aging (Albany NY)*, 2017, Vol. 9, no. 2, pp. 419-446.
87. Quillard T., Charreau B. Impact of Notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, Vol. 14, no. 4, pp. 6863-6888.
88. Rivera A., Siracusa M.C., Yap G.S., Gause W.C. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity. *Nat. Immunol.*, 2016, Vol. 17, no. 4, pp. 356-363.
89. Rochon P.A., Gurwitz J.H. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*, 1997, Vol. 315, no. 7115, pp. 1096-1099.
90. Rovillain E., Mansfield L., Caetano C. Activation of nuclear factor-kappa B signalling promotes cellular senescence. *Oncogene*, 2011, Vol. 30, pp. 2356-2366.
91. Salminen A., Huuskonen J., Ojala J., Kauppinen A., Kaarniranta K., Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF- $\kappa$ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res. Rev.*, 2008, Vol. 7, no. 2, pp. 83-105.
92. Salvioli S., Capri M., Valensin S., Tieri P., Monti D., Ottaviani E., Franceschi C. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr. Pharm. Des.*, 2006, Vol. 12, no. 24, pp. 3161-3171.
93. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F.F., Akbar A., Arens R., Chiu Y.L., Čičin-Šain L., Dechanet-Merville J., Derhovanessian E., Ferrando-Martinez S., Franceschi C., Frasca D., Fülöp T., Furman D., Gkrania-Klotsas E., Goodrum F., Grubeck-Loebenstein B., Hurme M., Kern F., Lilleri D., López-Botet M., Maier A.B., Marandu T., Marchant A., Matheï C., Moss P., Muntasell A., Remmerswaal E.B., Riddell N.E., Rothe K., Sauce D., Shin E.C., Simanek A.M., Smithey M.J., Söderberg-Nauclér C., Solana R., Thomas P.G., van Lier R., Pawelec G., Nikolich-Zugich J. New advances in CMV and immunosenescence. *Exp. Gerontol.*, 2014, Vol. 55, pp. 54-62.
94. Santoro A., Ostan R., Candela M., Biagi E., Brigidi P., Capri M., Franceschi C. Gut microbiota changes in the extreme decades of human life: a focus on centenarians. *Cell Mol. Life Sci.*, 2017, Vol. 75, no. 1, pp. 129-148.
95. Schieke S.M., Finkel T. TOR and aging: less is more. *Cell Metab.*, 2007, Vol. 5, no. 4, pp. 233-235.
96. Smith S.M., Wallace E., O'Dowd T., Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2016, Vol. 3, CD006560. doi: 10.1002/14651858.CD006560.pub3.

97. Söderberg-Nauclér C., Fornara O., Rahbar A. Cytomegalovirus driven immunosenescence—an immune phenotype with or without clinical impact? *Mech. Ageing Dev.*, 2016, Vol. 158, pp. 3-13.
98. Solana R., Tarazona R., Aiello A.E., Akbar A.N., Appay V., Beswick M., Bosch J., Campos C., Cantisán S., Cicin-Sain L., Derhovanessian E., Ferrando-Martínez S., Frasca D., Fulöp T., Govind S., Grubeck-Loebenstien B., Hill A., Hurme M., Kern F., Larbi A. CMV and immunosenescence: from basics to clinics. *Immun. Ageing*, 2012, Vol. 9, no. 1, 23. doi: 10.1186/1742-4933-9-23.
99. Solana R., Tarazona R., Gayoso I., Lesur O., Dupuis G., Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin. Immunol.*, 2012, Vol. 24, pp. 331-341.
100. Stanfel M.N., Shamieh L.S., Kaerberlein M., Kennedy B.K. The TOR pathway comes of age. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, Vol. 1790, no. 10, pp. 1067-1074.
101. Szarc vel Szc K.S., Declerck K., Vidaković M., Berghe W.V. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin. Epigenetics*, 2015, Vol. 7, no. 1, 33. doi: 10.1186/s13148-015-0068-2.
102. Tu W., Rao S. Mechanisms underlying T cell immunosenescence: aging and cytomegalovirus infection. *Front. Microbiol.*, 2016, Vol. 7, 2111. doi: 10.3389/fmicb.2016.02111.
103. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S., Knottnerus J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998, Vol. 51, pp. 67-75.
104. van den Bussche H., Schön G., Kolonko T., Hansen H., Wegscheider K., Glaeske G., Koller D. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity – results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatr.*, 2011, Vol. 11, 58. doi: 10.1186/1471-2318-11-54.
105. van der Geest K.S., Abdulahad W.H., Tete S.M., Lorencetti P.G., Horst G., Bos N.A., Kroesen B.J., Brouwer E., Boots A.M. Aging disturbs the balance between effector and regulatory CD4<sup>+</sup> T cells. *Exp. Gerontol.*, 2014, Vol. 60, pp. 190-196.
106. van Oostrom S.H., Picavet H.S., van Gelder B.M., Lemmens L.C., Hoeymans N., van Dijk C.E., Verheij R.A., Schellevis F.G., Baan C.A. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices. *BMC Public Health*, 2012, Vol. 12, 715. doi: 10.1186/1471-2458-12-715.
107. Vidya M.K., Kumar V.G., Sejian V., Bagath M., Krishnan G., Bhatta R. Toll-like receptors: significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 13, pp. 1-17.
108. Wang X., Proud C. G. mTORC1 signaling: what we still don't know. *J. Mol. Cell Biol.*, 2011, Vol. 3, no. 4, pp. 206-220.
109. Weltevredde M., Eilers R., de Melker H.E., van Baarle D. Cytomegalovirus persistence and T-cell immunosenescence in people aged fifty and older: a systematic review. *Exp. Gerontol.*, 2016, Vol. 77, pp. 87-95.
110. Weyand C.M., Goronzy J.J. Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2016, Vol. 13, pp. 422-428.
111. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 8, pp. 486-499.
112. Willadsen T.G. Multimorbidity and mortality: A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study. *J. Comorbidity*, 2018, Vol. 8, no. 1, 2235042X18804063. doi: 10.1177/2235042X18804063.
113. Xia S., Zhang X., Zheng S., Khanabdali R., Kalionis B., Wu J., Wan W., Tai Xiantao. An Update on inflammaging: mechanisms, prevention, and treatment. *J. Immunol. Res.*, 2016, Vol. 1, pp. 1-12.
114. Yanes R.E., Gustafson C.E., Weyand C.M., Goronzy J.J. Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. *Semin. Hematol.*, 2017, Vol. 54, pp. 33-38.

**Авторы:**

**Ширинский В.С.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ширинский И.В.** — д.м.н., врач-ревматолог, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Shirinsky V.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Shirinsky I.V.**, PhD, MD (Medicine), Clinical Rheumatologist, Leading Research Associate, Head, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 30.04.2020

Отправлена на доработку 06.05.2020

Принята к печати 08.05.2020

Received 30.04.2020

Revision received 06.05.2020

Accepted 08.05.2020