

**ბ. ლასარეიშვილი^{1,2}, ი. შანცულაია¹, თ. ჩიქოვანი¹
დაბერება და იმუნური სისტემა**

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

LASAREISHVILI B., PANTSULAIA I., CHIKOVANI T.
AGING AND IMMUNE SYSTEM

Tbilisi State Medical University, Agricultural University of Georgia

SUMMARY

Natural process of ageing is considerably determined by deterioration the of immune system, called immune senescence, which in turn is affected by genetic and environmental factors and lifestyle. Age related modulations of immune system leads in many cases to the development of immunodeficiencies and chronic inflammations, which accounts for vaccine inefficiency, development of autoimmune disorders, oncologic and infection pathologies.

Although certain types of immune cells (NK) could increase in number, overall functional activity of all types of immune cells irreversibly decreases with age. Thymus involution is one of the main changes that develops in immune system with age, which consequently deepens the deterioration of all immune processes. In particular, naïve-T compartment decreases, while memory T cell compartment gets enhanced. Besides, considerable limitation of immune responses are mainly caused by restriction of lymphocyte repertoire (oligoclonality) and appearance of terminal differentiated anergic cells. The extent of immune system deterioration depends whether aging process could be defined as premature, physiologic or successful.

Discovery of immunobiological markers of longevity holds great clinical importance. Study of mechanisms of immune senescence and the factors that influence it are immensely valuable in unraveling the secrets of successful aging.

ბოლო პერიოდის სამეცნიერო კვლევების საფუძველზე, დაბერებაში იმუნოლოგიური მექანიზმების გადამწყვეტი როლი დადასტურებულია, რაც თავის მხრივ, დაბერების იმუნოლოგიის საკითხების შესწავლის აქტუალობაზე მეტყველებს. დაბერების იმუნოლოგიის საკითხების შესწავლა მნიშვნელოვანია:

- ასაკთან-ასოცირებული პათოლოგიების პრევენციისა და მკურნალობისათვის;
- დღევანდელი და ნაადრევი დაბერების იმუნური ასპექტების კვლევისათვის;
- ასაკოვანი კონტინგენტის იმუნოზაციის ოპტიმალური მიდგომების შემუშავებისთვის.

დაბერება გარდაუვალი, გენეტიკურად დაპროგრამებული, კანონზომიერი პროცესია, რომლის დროსაც ფიზიოლოგიურად ქვეითდება ორგანიზმის ადაპტაციური შესაძლებლობები. დაბერების გენეტიკური პროგრამის რეალიზების (ნტენსივობა დამოკიდებულია გარემოს სტრესული ფაქტორების ზემოქმედების სიმძირეზე, სანგრძლივობასა და სიძლიერეზე, ხანდაზმულებსა და მოხუცებულებში ადაპტაციური შესაძლებლობების დაქვეითება ორგანიზმს უკიდურესად მგრძობიარეს ხდის სტრესული ფაქტორების ზემოქმედებისადმი, რაც უპირველეს ყოვლისა, ბიორეგულაციურ სისტემაზე აისახება. ბიორეგულაციური სისტემის – ნეირო-იმუნო-ენდოკრინული რგოლის მწყობრიდან გამოსვლა უკონტროლოს ხდის ორგანიზმში მიმდინარე პათოლოგიურ პროცესებს, რაც პათოლოგიური დაბერების საწინდარს წარმოადგენს [2,3,5,6,8,10].

პათოლოგიების განვითარებასა და ფორმირებაში იმუნური სისტემის როლი შეიძლება პირდაპირი ან ირიბი მექანიზმებით რეალიზდეს. დაბერების პროცესს ახასიათებს იმუნური სისტემის აქტივობის თანდათანობითი „ჩაქრობა“, რაც ვლინდება ფიზიოლოგიური იმუნორეფაქციური მდგომარეობის ჩამოყალიბებაში, როდესაც ორგანიზმი მომატებულ მგრძობიარეობას ავლენს მაგნე ფაქტორებისადმი. განვითარებულ იმუნურ დისფუნქციას თან სდევს პათოლოგიური პროცესების (დუნედ მიმდინარე, ნოზოკომიური და ოპორტუნისტული ინფექციები, ანთებითი, აუტოიმუნური და ნეიროდეგენერაციული პროცესები) წარმოშობა სხვადასხვა სისტემებში, მათი ქრონიზაცია, რაც ნაადრევი დაბერების მიზეზად გვევლინება. ხშირია ისეთი შემთხვევებიც, როდესაც პათოლოგია თავდაპირველად სხვა ორგანოთა სისტემებში იჩენს თავს, რაც შემდგომ გავლენას ახდენს იმუნურ სისტემაზე, მის მწყობრიდან გამოყვანას და მანკიერი წრის ფორმირებას განაპირობებს [3,5,6,8,10,11].

ხანდაზმული და მოხუცებულობის ასაკის იმუნური სისტემის ფიზიოლოგიის შესაფასებლად მნიშვნელოვანია ერთმანეთისგან განვასხვავოთ ფიზიოლოგიური, ჯანსაღი და პათოლოგიური სიბერე. ფიზიოლოგიური (ბუნებრივი) სიბერის დროს ორგანიზმის ბიოლოგიური ასაკი, რომელიც ასაკობრივი განვითარების საუკეთესო მაჩვენებელი და ჯანმრთელობის მდგომარეობის ობიექტური კრიტერიუმია, შესაბამისობაშია კალენდარულ ასაკთან. ჯანსაღი სიბერის დროს ორგანიზმის ბიოლოგიური ასაკი მნიშვნელოვნად ჩამოუვარდება კალენდარულს. ჯანსაღი სიბერის განსაკუთრებულ და იშვიათ შემთხვევას წარმოადგენს დღევრძელობა. დღევრძელ პირთა ფიზიოლოგიურ მაჩვენებელთა უმრავლესობა ობტიმუმის ფარგლებშია და ხანდაზმული ინდივიდების ნორმატივებს შეესაბამება. ისინი წარმოადგენენ ე.წ. „იმუნოლოგიურ ელიტას“, რომელთა იმუნური პარამეტრები ბიოლოგიური ნორმის ფარგლებშია, რაც იმუნური სისტემის შენელებული ინვოლუციით არის განპირობებული [1,4-8,20,35,36,79].

ნაადრევი სიბერე (პათოლოგიური დაბერება), სამწუხაროდ, ფართოდ გავრცელებული მოვლენაა, რომლის განვითარებას მნიშვნელოვნად უზრუნველყოფს გენეტიკური წინასწარგანწყობა და არასელსაყრელი გარემო პირობები. ნაადრევი დაბერების დროს ორგანიზმის ბიოლოგიური ასაკი მნიშვნელოვნად ადემატება კალენდარულს. დაბერების კვალდაკვალ მნიშვნელოვნად მატულობს ასაკობრივი პათოლოგიების – თბორტუნისტური და ჰოსპიტალური ინფექციების, ავთვისებიანი სიმსივნეების, აუტოიმუნური პროცესების, ათეროსკლეროზის და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების სიხშირე, რომელთა დიდი ნაწილი იმუნური სისტემის არაადეკვატურ ფუნქციონირებას უკავშირდება [4,5,7,8,11,20,76,90].

ქრონიკულ პათოლოგიებს თან ასლავს ორგანიზმის მარეგულირებელი სისტემის მწყობრიდან გამოსვლა, რაც პათოგენეზში მრავალი ორგანოთა სისტემის ჩართვას განაპირობებს. სწორედ ამიტომაც, ხანდაზმულთა დიდ ნაწილში თითოეულ ინდივიდს რამოდენიმე ნოზოლოგია („მულტიმორბიდულობა“) აქვს, რის გამოც მათ უწევთ მრავალი სამკურნალო საშუალების ერთდროული მიღება. ხანდაზმული და მოხუცებული ორგანიზმის დაქვეითებული დეტოქსიკაციური უნარის ფონზე, მრავალფეროვანი იატროგენული დატვირთვის გაზრდა აჩქარებს იმუნური სისტემის დაბერებას, რაც ორგანიზმის სიცოცხლისუნარიანობაზე და ხარისხზე უარყოფითად აისახება [3,5,6,8,20].

იმუნური სისტემის დაბერება განსხვავებულად მიმდინარეობს ქალებსა და მამაკაცებში, რაც იმუნურ სისტემაზე სასქესო ჰორმონების განსხვავებული ზემოქმედებით არის განპირობებული. იმუნურ დაბერებაზე უდიდეს გავლენას ახდენს საარსებო გარემო და ცხოვრების წესი (ფიზიკური აქტივობა და დასვენება; სიგარეტის, ალკოჰოლის და წამლების მოხმარება) [31,10,52,53,89,105].

იმუნოლოგიური ცვლილებების უმეტესობა სიბერეში შეუქცევადი და ერთმიმართულებიანია. ასაკში შეინიშნება იმუნური სისტემის ფუნქციონირების პროგრესული დათრევნვა. თუმცა მისი ყველა რგოლი ერთნაირი ხარისხით არ იცვლება – ზოგიერთი პარამეტრი მატულობს (მაგ. NK უჯრედების რაოდენობა, მესხიერების ლიმფოციტების რაოდენობა, სისხლში პროანთებითი ციტოკინების, IgG-ს და IgA-ს კონცენტრაცია), უმეტესობა ქვეითდება (მაგ. დენდრიტული უჯრედების და არაპოლარიზებული ლიმფოციტების რაოდენობა, იმუნური სისტემის უმრავლესი უჯრედის ფუნქციური აქტივობა, თიმუსური ჰორმონების კონცენტრაცია), ხოლო გარკვეული ნაწილი საზღვარიანი დროით ინარჩუნებს სტაბილურობას (მაგ. ნეიტროფილების და მონოციტების რაოდენობა, სისხლში IgE-ს კონცენტრაცია) [3,5,6,11,30,76,90].

დაბერების დროს უპირატესი ცვლილებები იმუნური სისტემის თიმუსდამოკიდებულ რგოლში ვითარდება.

I. ასაკობრივი ცვლილებები იმუნური სისტემის თიმუსდამოკიდებულ რგოლის ფარგლებს გარეთ:

ნეიტროფილები. უმრავლეს შემთხვევაში ასაკის მატებასთან ერთად ნეიტროფილების რაოდენობა არ მცირდება. პირიქით, ხანდაზან მათი რიცხვი სიბერეში მატულობს კიდევ, რაც ცუდი პროგნოზის მაჩვენებელია [11]. რაც შეეხება მათ ფუნქციურ აქტივობას, ქემოტაქსისის უნარი და ფაგოციტოზის ეფექტურობა ქვეითდება, რაც განპირობებულია გამააქტივებელი რეცეპტორების სიგნალის ტრანსდუქციის შესუსტებით [39], მეტაბოლური აქტივობის და ჟანგბადის აქტიური მეტაბოლიტების პროდუქციის შემცირებით. ყოველივე ეს იწვევს პათოგენის უჯრედშიგა კედლის ინტენსივობის შემცირებას. აღსანიშნავია, რომ ასაკში ნეიტროფილების ფაგოციტური ინდექსი (ერთი ნეიტროფილის მიერ შთანთქმული მიკრობების რაოდენობა) უფრო მეტად ქვეითდება, ვიდრე მათი ფაგოციტური აქტივობა (მაფაგოციტირებელი ნეიტროფილების რაოდენობა) [40,64,71,76,85,87].

მონოციტები და მაკროფაგები. დაბერებისას პერიფერიულ სისხლში არსებული მონოციტების რაოდენობა არსებითად არ იცვლება, ხოლო მაკროფაგების წინამორბედებისა და ძვლის ტვინის მაკროფაგების რაოდენობა მცირდება. ქვეითდება მათი აქტივაციის პროცესი, რაც გარკვეულწილად TLR-ების (Toll-ის მსგავსი რეცეპტორები) შემცირებულ ექსპრესიას უკავშირდება [84,94]. ფაგოციტოზის ეფექტურობის შესუსტებას, უბრატესად, ფაგოლოზოსომებში ჟანგბადის აქტიური ფორმების და აზოტის ოქსიდის პროდუქციის დაქვეითება განაპირობებს. მაკროფაგებზე მცირდება ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის (MHC) II კლასის მოლეკულების ექსპრესია და, გამომდინარე აქედან, ქვეითდება ანტიგენწარმდგენი ფუნქცია, ასევე Th1 ლიმფოციტებისგან მასტიმულირებელი სიგნალის მიღების შესაძლებლობა. შედეგად აღნიშნულ დარღვევებს მოჰყვება მიკრობიციდური და ტუმორიციდური (ანტიმისიგნური) აქტივობის შესუსტება [5,29,40,64,71,73,76,84,85].

თავის მხრივ, მონოციტებისა და მაკროფაგების მიერ პროანთებითი ციტოკინების – IL-1, IL-6, TNF- α და I ტიპის IFN-ების (IFN- α და β) პროდუქცია მატულობს. საინტერესოა, რომ პარალელურად ასევე იზრდება ანტიანთებითი ფაქტორების - IL-1Ra და IL-1R ხსნადი ფორმის სეკრეცია, ხოლო IL-6 R ხსნადი ფორმის სეკრეცია მცირდება. ახალგაზრდებთან შედარებით, მოხუცებულთა მაკროფაგები უფრო მეტ სუბერსორულ ფაქტორს – TGF- β და PGE₂ გამოიმუშავებენ. თუმცა, ასაკში გააქტიურებული მაკროფაგების მიერ წარმოქმნილი ფაქტორების ბალანსი მაინც პროანთებითი ფაქტორების სიჭარბის მხარეს იხრება, რასაც მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ორგანიზმის პროანთებითი სტატუსის ფორმირებაში [4,11,30,34,35,73,76].

დენდრიტული უჯრედები. დაბერებისას მცირდება როგორც დენდრიტული უჯრედების რაოდენობა, ისე მათი ფუნქციური აქტივობა. მაგალითად, კანში ლანგერჰანის უჯრედების რაოდენობა შემცირებულია. დენდრიტული უჯრედების ფუნქციის დარღვევა მისი აქტივობის ყველა ეტაპზე გლინდება – ქვეითდება კანიდან ლიმფური კვანძებისკენ მათი მიგრაციის უნარი, რის გამოც მათი რაოდენობა ლიმფურ კვანძებში კლებულობს; მცირდება MHC II კლასის მოლეკულების, თანამასტიმულირებელი (CD40, CD80/86) და ადჰეზიური რეცეპტორების ზედაპირული ექსპრესია, იკარგება დენდრიტული უჯრედების მორჩიანი სტრუქტურა, კლებულობს იმუნური სინაპსის ფორმირებისთვის აუცილებელი „აქტივაციის ზემოლექულური კლასტერის“ წარმოქმნის შესაძლებლობა, რაც საბოლოო ჯამში, ანტიგენის წარდგენის უნარის დაქვეითებას იწვევს. დაბერებასთან ერთად მცირდება დენდრიტული უჯრედების მიერ IL-12 სინთეზის უნარი, რაც Th1 ტიპის იმუნური პასუხის განვითარების შეზღუდვას განაპირობებს [5,12,29,40,45,64,71,85,87,104].

NK ლიმფოციტები. ასაკოვანი პირების პერიფერიულ სისხლში მათი შემცველობა მატულობს, თუმცა ციტოტოქსიკური აქტივობა და ციტოკინების (IFN γ , IL-8) სეკრეციის უნარი ქვეითდება. თუ გავითვალისწინებთ იმას, რომ NK ლიმფოციტები სიმისიგნური უჯრედების მკვლელ ძირითად პოპულაციას წარმოადგენს, ასაკში მათი რაოდენობის მატება ციტოტოქსიკური აქტივობის შემცირების ფონზე, კომპენსატორულ რეაქციად უნდა განვიხილოთ. მოხუცებულთა NK უჯრედები IL-2 საპასუსოდ კარგავენ LAK უჯრედებად დიფერენცირების უნარს, ახასიათებთ შემცირებული პროლიფერირების, CD69 ექსპრესიის და IFN γ გამოიმუშავების უნარი, რაც განპირობებულია მათზე IL-2 α რეცეპტორის დაბალი ექსპრესიით [5,24,40,64,71,76, 85–87].

B ლიმფოციტები. ასაკოვნების სისხლში მათი აბსოლუტური შემცველობა არ მცირდება, თუმცა შეფარდებითი რაოდენობა შეიძლება გაიზარდოს კიდევ. ამასთან, აღინიშნება B უჯრედებზე CD19 (პან-B უჯრედული მარკერი) და CD23 (აქტივაციის მარკერი) რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება [11,21,76].

ასაკთან ერთად, მატულობს მესხიერების B უჯრედების (CD27⁺) შემცველობა, რასაც მოჰყვება არაპოლარიზებული/არასტიმულირებული B ლიმფოციტების (CD27⁻) ხვედრითი წილის კლება და, შესაბამისად, B უჯრედული რეპერტუარის მრავალფეროვნების შემცირება (ოლიგოკლონურობა) [5,15,19,62,68,76,99].

აღსანიშნავია, რომ დაბერებასთან ერთად თიმუს-დამოუკიდებელ ანტიგენებზე ჰუმორული პასუხი, რასაც B1 (CD5⁺) ლიმფოციტები უზრუნველყოფენ, სტაბილურად არის შენარჩუნებული. სიბერეში B1 ლიმფოციტების რაოდენობა პერიფერიულ სისხლში მცირდება.

სამაგიეროდ, ხდება მათი აქტივობის ზრდა, რითაც აიხსნება პოლირეაქტიული აუტოანტისხეულების დონის მატება, რაც უპირატესად 70-80 წლის ასაკში იწყება და მოხუცებულთა 50%-ში ვლინდება. აუტოანტისხეულების კონცენტრაციის მატება პათოლოგიის არაკეთილსაძიედო კრიტერიუმია, თუმცა მათთვის დამასასიათებელი დაბალი აფინურობის გამო, მოხუცებულებში იშვიათად განაპირობებენ აუტოიმუნური დაავადებების ფორმირებას [1,3,5,41,49,76,89,90].

სიბერეში აღინიშნება ნორმალური ანტისხეულების დონის კლება - იზოჰემაგლუტინინების კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მცირდება (15-20-ჯერ) და სიცოცხლის პირველი წლის მაჩვენებელს უახლოვდება. ეს ვითარება მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული სიბერეში სისხლის ჯგუფობრიობის განსაზღვრისას [3,6].

დაბერებისას თიმუს-დამოკიდებულ ანტიგენებზე ჰუმორული პასუხი ძლიერ სუსტდება. განსაკუთრებით ქვეითდება პირველადი ჰუმორული პასუხი, რომელიც ისედაც ხანმოკლე და დაბალი ინტენსივობისაა, ხოლო გამომუშაებული ანტისხეულები დაბალ-აფინურია [11,76,90]. B2 უჯრედების აქტივობის დაქვეითება განპირობებულია CD4⁺ T ლიმფოციტების (T_{FH} - ფოლიკულური Th) ფუნქციური დეფექტით, რომელთა მონაწილეობა გადამწყვეტია ჩანასახოვანი ცენტრების ფორმირებისთვის, სადაც ხორციელდება იზოტიპების გადართვა და აფინობის მომწიფება. მართლაც, ხანდაზმულ ასაკში თანდათანობით კლებულობს ჩანასახოვანი ცენტრების რაოდენობა და მოცულობა. ასაკში „აფინობის მომწიფების“ დაქვეითება გამოწვეულია ჰიპერმუტაციის ინტენსივობის შემცირებით, რაც უკავშირდება B ლიმფოციტებში სპეციალური ფერმენტის - *გააქტივებით ინდუცირებული ციტიდინ დეჰამინაზას* ექსპრესიის დონის შემცირებას. პირველადი ჰუმორული პასუხისგან განსხვავებით, შედარებით შენარჩუნებულია მეორადი ჰუმორული პასუხი, რასაც მესხიერების B ლიმფოციტები უზრუნველყოფენ [21,25,30,37,76,82,89,90].

სწორედ ამით აიხსნება ის, რომ ასაკის მატებასთან ერთად პერიფერულ სისხლში აღინიშნება IgM იზოტიპის ანტისხეულების დონის კლება, ხოლო IgG და IgA კლასის ანტისხეულების კონცენტრაციის მატება. ამასთან, IgG1-ის და IgG3-ის დონე მატულობს, ხოლო IgG4-ის მცირდება. საინტერესოა, რომ ხანდაზმულებში ჰუმორული პასუხის დროს ანტისხეულების მაქსიმალური დონის მიღწევის შემდეგ, მათი კონცენტრაცია უფრო სწრაფად კლებულობს, ვიდრე ახალგაზრდებში [5,21,37,49,63,76,90], რაც შესაძლოა FcRn-ის (ნეონატალური Fc რეცეპტორი) დაბალი ექსპრესიით იყოს განპირობებული.

ამრიგად, თიმუს-დამოკიდებული რგოლის ფარგლებს გარეთ იმუნურ სისტემას შემდეგი სახის ასაკობრივი ცვლილებები ახასიათებს:

✓ უმრავლეს შემთხვევაში უჯრედების რაოდენობა არ მცირდება (ნეიტროფილები, მონოციტები), თუმცა ხანდახან მატულობს კიდევ (NK-ლიმფოციტები, ნეიტროფილები). გამონაკლისს დენდრიტული უჯრედები წარმოადგენენ, რომელთა რაოდენობაც ასაკთან ერთად იკლებს.

✓ უჯრედების (ფაგოციტები, დენდრიტული და ციტოტოქსიკური უჯრედები, T-ლიმფოციტები) ფუნქციური აქტივობა ამა თუ იმ ხარისხით ირღვევა - ქვეითდება ფაგოციტური აქტივობა, ანტიგენწარმდგენი და ციტოტოქსიკური აქტივობა, ქვეითდება პირველადი ჰუმორული/ ანტისხეულებური პასუხი, მცირდება ანტიგენშემცნობი რეპერტუარი (ოლიგოკლონურობა).

როგორც ცნობილია, იმუნური სისტემის თიმუს-დამოკიდებელი რგოლის სრულფასოვანი აქტივობა T-უჯრედების დახმარებას საჭიროებს, რაც მათთან უშუალო კონტაქტის ან/და მათ მიერ გამომუშავებული ციტოკინების ზემოქმედებით სორციელდება. დადასტურებულია, რომ სიბერეში იმუნური სისტემის თიმუსგარე რგოლში არსებული ცვლილებები, ძირითადად, T-უჯრედების ფუნქციური დეფექტით არის განპირობებული [10,11,102].

II. თიმუსდამოკიდებული რგოლის კომპონენტების ცვლილებები ხანდაზმულ ასაკში:

1. დარღვევები ღეროვანი უჯრედების და T ლიმფოციტების ძვლის ტვინოვანი წინამორბედების დონეზე.

არსებობს მონაცემები, რომ დაბერებასთან ერთად ძვლის ტვინოვანი წინამორბედების პროლიფერაცია და T ლიმფოციტებად დიფერენცირების პოტენცია მცირდება, თუმცა იგი არ წარმოადგენს გადამწყვეტ მექანიზმს T ლიმფოციტების განვითარების დათრგუნვაში [5,11,76,90].

2. თიშუსშიდა განვითარების ეტაპების დარღვევა:

2.1. თიშუსის ასაკობრივი ცვლილებები.

თიშუსი იმუნური სისტემის ერთადერთი ორგანოა, რომლის ფორმირება დასრულებულია დაბადებისას და ფიზიოლოგიურ, ასაკობრივ ინვოლუციას ყველაზე აქტიური ტემპით ექვემდებარება. მართლაც, თიშუსის ასაკობრივი ცვლილებები წინ უსწრებს მთელი იმუნური სისტემის დაბერებას და ოგი მთლიანი ორგანიზმის სიცოცხლის ხანგრძლივობის ერთგვარ ინდიკატორს წარმოადგენს, რის გამოც მას ორგანიზმის ბიოლოგიურ საათად მიიჩნევენ. თიშუსის მაქსიმალური შეფარდებითი მასა 1 წლის ასაკში გლინდება, ხოლო მაქსიმალური აბსოლუტური მასა ჰუბერტულ პერიოდში. მისი ზომების მატებას წილაკუმორის სეპტებში და წილაკშიდა პერიფასკულარულ სივრცეებში ლიმოციტების დაგროვება განაპირობებს [2,3-6,10,11].

თიშუსის ინვოლუცია მამაკაცებში უფრო სწრაფი ტემპით მიმდინარეობს, რაც მასზე სასქესო ჰორმონების განსხვავებული მოქმედებით აიხსნება. თიშუსის ქერქოვანი შრე უფრო სწრაფად ატროფირდება, ვიდრე ტვინოვანი ნივთიერება. თიშუსის ქერქოვანი შრის ატროფიის ტემპი მნიშვნელოვნად მატულობს სქესობრივი სიმწიფის პერიოდში (13-15 წელი), რაც სასქესო ჰორმონების (ანდროგენების და ესტროგენების) ჭარბ გამომუშავებას უკავშირდება. თიშუსის ტვინოვანი ნივთიერების ატროფიის დაჩქარება ორგანიზმის ზრდის დასრულების პერიოდში (23-25 წლის) რეგისტრირდება, რაც ზრდის ჰორმონის და მელატონინის წარმოქმნის შემცირებასთან უნდა იყოს დაკავშირებული [2,4,6,10,30,76,90,96].

ასაკთან ერთად მატულობს თიშუსის ტვინოვანი ნაწილის ფარდობითი წილი, საზღვარი ქრება ქერქოვან და ტვინოვან შრეებს შორის. ხანდაზმულებში (70 წლის ზემოთ) თიშუსი ჩანაცვლებულია ცხიმოვანი ქსოვილით, რომლის მასაში ჩასმულია ნორმალური თიშუსისთვის დამახასიათებელი მორფოლოგიის მქონე ცალკეული კუნძულები. სიბერეში სუსტდება კორტიკო-მედულური ბარიერის ფუნქცია, რასაც მოსდევს თიშუსის ქერქში მისთვის არადაძახასიათებელი უჯრედების (მომწიფებული B და T ლიმფოციტები, ეოზინოფილები და სხვ.) მიგრაცია. თიშუსის ეპითელური უჯრედების მასობრივი კვდომის უბნებში ფორმირდება კისტები, რომლებიც სისხლიდან ემიგრირებული უჯრედებითაა შევსებული [2-6,10,90].

თიშუსის ლიმფო-ეპითელური ქსოვილის ყოველწლიური ატროფია ახალგაზრდა ასაკში (25-40 წელი) 3 %-ს, ხოლო საშუალო და ხანდაზმულ ასაკში 1 %-ს შეადგენს. თიშუსის ინვოლუციის ტემპის ექსტრაპოლარების საფუძველზე გამოთვლილია, რომ თიშუსის ლიმფო-ეპითელური სტრუქტურის სრული გაქრობა და, შესაბამისად T ლიმფოციტების განვითარების უნარის სრული დაკარგვა 120 წლის ასაკში უნდა ხდებოდეს [6,10,90].

თიშუსის აქციდენტური ინვოლუციისგან (რაც სიბერით არ არის გამოწვეული) განსხვავებით, რასაც ადგილი აქვს ორგანიზმზე მაგნე ფაქტორების (სტრესი, დასხივება, ქრონიკული ინფექციები, სიმსივნეები) ზემოქმედების და განსაკუთრებული ფიზიოლოგიური მდგომარეობის (ორსულობა, ჰიპერნაცია) დროს, ასაკობრივი ინვოლუცია შეუქცევადი პროცესია და რეგენერაციის უნარი არ ასახაითებს [2,6,11]. თუ აქციდენტური ინვოლუციის დროს ხდება თიშუსის ლიმფოიდური უჯრედების აპოპტოზი ან ორგანოდან მათი დაჩქარებული ემიგრაცია, ასაკობრივი ინვოლუციის დროს დაბერების ძირითად ობიექტს არალიმფოიდური ელემენტები (უპირველეს ყოვლისა, თიშუსის ეპითელური უჯრედები) წარმოადგენენ, რომელთაც აღდგენის სუსტი უნარი აქვთ. თიშუსის სტრომაში მომხდარი ცვლილებების შედეგად თიშუსში ლიმფოიდური უჯრედების შემცველობა კლებულობს, რაც იმით არის განპირობებული, რომ სტრომული უჯრედები კარგავენ წინამორბედი უჯრედების მიზიდვის, მათი პროლიფერაციის და დიფერენცირების უზრუნველყოფის უნარს [17,90,96].

2.2. თიშუსის მიკროგარემოცვის ასაკობრივი დეფექტები და ლოკალური მედიატორების ხეკრეციის დარღვევა.

თიშუსის მიკროგარემოცვის ასაკობრივი ცვლილება მისი არქიტექტონიკის დარღვევაში გლინდება: ადგილი აქვს თიშუსის ეპითელური უჯრედების დეგენერაციას, რაც თიმოციტების დადებითი სელექციის პროცესის დარღვევას განაპირობებს და თიშუსური დენდრიტული უჯრედების რაოდენობის მნიშვნელოვან შემცირებას, რასაც თიმოციტების უარყოფითი სელექციის პროცესის დარღვევა მოსდევს [11,43,90].

თიშუსის ეპითელური უჯრედების აქტივობის დათრგუნვა, რაც თიშუსის ასაკობრივი ინვოლუციის საწინდარს წარმოადგენს, ძირითადად განპირობებულია იმ სასქესო ჰორმონების ზემოქმედებით, რომელთა მიმართაც მათ სპეციფიკური რეცეპტორები აქვთ. დადგენილია, რომ ანდროგენები უფრო მეტად აჩქარებენ თიშუსის უკუგანვითარებას, ვიდრე ესტროგენები. სომატოტროპინი, ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 (ISF-1, სომატომედინი C), პროლაქტინი, მელატონინი, მალუტეინიზირებული ჰორმონის რილიზინგ ფაქტორი, თირეოიდული ჰორმონი, არგინინი, თუთიის იონები, თიმოზინი - თიშუსის ეპითელურ

უჯრედებზე მასტიმულირებელ გავლენას ახდენენ. დაბერებულ ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში მათ თიმუსის რეაქტივაციის უნარი გამოუვლინდათ [10,11,76,90,96].

ასაკთან ერთად თიმუსის ებითელურ უჯრედებსა და თიმუსურ დენდრიტულ უჯრედებზე MHC მოლეკულების ექსპრესია მცირდება, რის შედეგადაც ირღვევა თიმოციტებთან მათი კონტაქტი, რასაც გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს T ლიმფოციტების მომწიფებისთვის.

ასაკთან ერთად მცირდება თიმუსის ებითელური უჯრედების სეკრეტორული ფუნქციაც, კერძოდ: 1. ქემოკინების სინთეზი, რაც მნიშვნელოვანია T ლიმფოციტური წინამორბედების მოზიდვისთვის და თიმუსში დიფერენცირებადი თიმოციტების გადასაადგილებლად; 2. ლიმფოპოეზური ციტოკინების სინთეზი, რაც კონტაქტურ ურთიერთქმედებასთან ერთად აუცილებელია თიმოციტების გადარჩენის, პროლიფერაციისა და დიფერენცირებისთვის; 3. თიმუსური ჰორმონების სეკრეცია, რაც აუცილებელია თიმუსის სტრომის რეაქტივაციისა და პერიფერიაზე არსებული იმუნური უჯრედების ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისთვის [43,90].

დაბერებასთან ერთად თიმუსის სტრომული უჯრედები შექცავილი რაოდენობით გამოიმუშავებენ ციტოკინებს - IL-2, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, IL-14; სტაბილურ დონეზე ინარჩუნებენ - IL-15 და გრანულოციტ-მონოციტური კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის (GM-CSF) სეკრეციას და ზრდიან ღეროვანი უჯრედების ფაქტორის (SCF), მონოციტური კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის (M-CSF), IL-6-ის ოჯახის ციტოკინების - IL-6, ლეიკემიის მაინჰიბიბელი ფაქტორის (LIF), ონკოსტატინ M პროდუქციას. LIF და ონკოსტატინ M ხელს უწყობენ T ლიმფოპოეზის ინვერსიას - თრეუნავენ მის რეალიზებას თიმუსში და აძლიერებენ მის ფარგლებს მიღმა [5,10,11,43,76,90].

თიმუსური ჰორმონების პროდუქციის დონე, ასაკის მატებასთან ერთად კლებულობს. α₁ თიმოზინის და თიმოპოეტინის კონცენტრაციის შემცირება ცრკულაციაში 10 წლიდან რეგისტრირდება. თიმუსის ძირითადი და სპეციფიკური ჰორმონის - თიმულის კონცენტრაცია სისხლში მაქსიმუმს 5-10 წლისთვის აღწევს, პუბერტული ასაკიდან 36 წლამდე იკლებს, რის შემდეგაც, 80 წლამდე ძალიან დაბალ დონეზე ნარჩუნდება [5,9-11,90].

ასაკში ცვლილებებს განიცდის ჰასალის სხეულაკები (თიმუსური სხეულაკები), რომლებიც თიმუსის ტვინოვან ნივთიერებაში მდებარეობს და თიმოპოეზში განსაკუთრებულ როლს თამაშობს. კერძოდ, ისინი ასინთეზებენ თიმუსის სტრომულ ლიმფოპოეტინს (TSLP), რომელიც განაპირობებს თიმუსური დენდრიტული უჯრედების გააქტიურებას - თანამასტიმულირებელი რეცეპტორების (CD80/CD86) ექსპრესიის სტიმულაციას, საიდანაც სიგნალის მიღება ხელს უწყობს ბუნებრივი T-Reg უჯრედების დიფერენცირებას [10,11,30,51,98]. ჰასალის სხეულაკების რაოდენობა მაქსიმუმს 11 წლისთვის აღწევს, ხოლო პუბერტული ასაკიდან იწყება მათი პროგრესული დაშლა [2,4-6,10]. წარმოქმნილი სივრცეები მომწიფებული ლიმფოციტებით და გრანულოციტებით ივსება. ხანდაზმულ ასაკში ჰასალის სხეულაკების რაოდენობა მინიმალურია. გამომდინარე აქედან, ასაკში ბუნებრივი მარეგულირებელი T-ლიმფოციტების (nT-Reg) თიმუსური მომწიფების პროცესის დარღვევა შესაძლოა, ნაწილობრივ ჰასალის სხეულაკების ასაკობრივ ატროფიას უკავშირდებოდეს [11,98].

გამომდინარე აქედან, შეიძლება ითქვას, რომ „იმუნოლოგიური საათი“ ლოკალიზებულია თიმუსის მიკროგარემოცვაში, რომლის ასაკობრივი ცვლილება განსაზღვრავს ლიმფოციტური უჯრედებით თიმუსის შევსების, მათი მომწიფების და პერიფერიაზე შემდგომი ფუნქციონირების გამოვლენის შესუსტებას [3,6,10].

2.3. დაბერებასთან ასოცირებული დარღვევები თიმოციტების განვითარებაში.

თიმუსში T-ლიმფოციტების განვითარება ასაკის მატებასთან ერთად არსებით ცვლილებებს ექვემდებარება: თიმოციტებში ქვეითდება რეკომბინაციის გამააქტივებელი - RAG-1 და RAG-2 გენების ექსპრესია, რასაც მოჰყვება TCR-ის გენების გადაჯგუფების ინტენსივობის შემცირება. განსაკუთრებით ზიანდება TCR-ის β-ჯაჭვის რეარანჟირების პროცესი და გამომდინარე აქედან, TCR-ის რედაქტირების პროცესიც. ხანდაზმულებში ვლინდება განსხვავება Vβ-გენების მხოლოდ ერთი ოჯახის - Vβ6 გამოყენების სისწრაფით. ამდენად, დაბერების დროს ადგილი აქვს T-უჯრედების ანტიგენშემცნობი რეპერტუარის მრავალფეროვნების შემცირებას და ოლიგოკლონურობის გამოვლენას [17,19,26].

თიმოციტების TCR გენების „რეარანჟირების“ (გადაჯგუფების) და სელექციის საფეხურებზე ადგილი აქვს თიმოციტების მომატებულ აპოპტოზს. თიმუსში პეტწილად

შემცირებულია ორმაგად-პოზიტიური (CD4⁺CD8⁺) კორტიკალური თიმოციტების შემცველობა [62,93].

ამრიგად, დაბერების დროს T-ლიმფოციტების განვითარების ძირითადი დარღვევები – TCR-ის გენების რეარანჟირების შეზღუდვასა და თიმოციტების გაძლიერებულ აპოპტოზში გლანდება. თიმოციტების რაოდენობის მნიშვნელოვანი შემცირება და კლონური რეპერტუარის მრავალფეროვნების შეზღუდვა, ასაკში თიმოციტების სელექციის პროცესების დარღვევაზე მეტყველებს [5,76,90].

ამასთან, ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება თიმუსის სტრომის კარკასის მიერ T-ლიმფოციტური წინამორბედი უჯრედების მოზიდვა, მათი სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნება, პროლიფერაცია, დიფერენცირება. ანტიგენშემცნობი რეპერტუარის მრავალფეროვნების ფორმირება [11,18,90].

3. პერიფერიული T ლიმფოციტების პოპულაციის ასაკობრივი ცვლილებები.

თიმუსზე ორგანიზმის მოთხოვნილება იმ პერიოდის განმავლობაში გრძელდება, რაც საკმარისაა გარემოში არსებულ უმრავლეს, რეალურ ანტიგენურ სუბსტრატთან კონტაქტისთვის. ამ დროის განმავლობაში ფორმირდება „აქტიუალური“ ანტიგენებისადმი სპეციფიკური T მესსიერების უჯრედები, რომლებიც თვითშენარჩუნებისთვის აღარ საჭიროებენ თიმუსს და არაპოლარიზებული/ გულუბრყვილო (naïve T) T ლიმფოციტებთან შედარებით, პერიფერიაზე გადარჩენის და თვითგანახლების უფრო მძლავრ მექანიზმებს ფლობენ [10].

ასაკში თიმუსის აქტივობის დაკარგვას თან სდევს მისი ფუნქციის „პერიფერიალიზება“, რაც გამოიხატება პერიფერიულ ლიმფურ ქსოვილებში T ლიმფოციტების რაოდენობის და სუბპოპულაციური შემადგენლობის თვითშენარჩუნების და თვითგანახლების უნარში. T ლიმფოციტების პერიფერიული ნაკრების თვითგანახლება ხორციელდება ფონური (სპონტანური), ჰომეოსტაზური და ინდუქციური პროლიფერაციის მექანიზმებით [5,11,90].

3.1. ასაკობრივი ცვლილებები პერიფერიული T ლიმფოციტების პოპულაციის შემადგენლობაში.

T-უჯრედების რაოდენობის შემცირება აღინიშნება 70 წელზე მეტი ასაკის ინდივიდებში. ასაკში თანდათანობით მცირდება თიმუსიდან ასალი მიგრანტების რაოდენობა, რაც მისი ფუნქციის მაჩვენებელი კრიტერიუმია. თიმუსიდან გამოსული ასალი ლიმფოციტები TCR-ის ექსციზიურ რეოლებს შეიცავს, რომელთა განსაზღვრაც მნიშვნელოვან ინფორმაციას იძლევა თიმუსის ფუნქციონირების შესახებ. თიმუსიდან გამოსული T უჯრედების რაოდენობის შემცირება მამაკაცებში უფრო ადრეულ ასაკში იჩენს თავს, ვიდრე ქალებში. შესაბამისად, თიმუსის ინვოლუცია ქალებში უფრო ნელი ტემპით მიმდინარეობს, ვიდრე მამაკაცებში [11,17,68].

ამის საპირისპიროდ, ასაკში მატულობს მესსიერების T-უჯრედების რაოდენობა იმ ანტიგენების მიმართ, რომელთანაც ინდივიდს იმუნური სისტემის აქტიური ფუნქციონირების პერიოდში უხდებოდა კონტაქტი [5,10,76,90].

ასე რომ, იმუნური სისტემის დაბერება შეუღლებულია არაპოლარიზებული/ გულუბრყვილო T-ლიმფოციტების (CD3⁺CD45RA⁺) სიფრცის არსებით შემცირებასთან და მესსიერების T-ლიმფოციტების (CD3⁺CD45RO⁺) კომპარტმენტის მნიშვნელოვან გაფართოებასთან. მესსიერების უჯრედების სიფრცის გაფართოება, თიმუსის აქტიური ფუნქციონირების პერიოდში პერიფერიაზე გადმოსული არაპოლარიზებული T-ლიმფოციტების რეპერტუარის მრავალფეროვნების მკვეთრ შეზღუდვას და ოლიგოკლონურობის ფორმირებას განაპირობებს. გამომდინარე აქედან, ხანდაზმულ და სიბერის ასაკში „უცნობ“ ანტიგენებზე პირველადი იმუნური პასუხი გაცილებით სუსტია, ვიდრე „ნაცნობ“ ანტიგენებზე განვითარებული მეორადი იმუნური პასუხი [11,14,26,42,76,90].

როგორც მესსიერების, ისე არაპოლარიზებული ლიმფოციტების ნიშაში, უფრო მეტად ზიანდება CD4⁺ T-უჯრედების სუბპოპულაცია, ვიდრე CD8⁺ T-ლიმფოციტებისა. შესაბამისად, იმუნური სისტემის დაბერების პარალელურად აღინიშნება CD4⁺/CD8⁺ T-უჯრედების თანაფარდობის თანდათანობითი შემცირება. ამდენად, სიბერეში ყველაზე მეტად მცირდება CD4⁺CD45RA⁺ არაპოლარიზებული/ გულუბრყვილო ლიმფოციტების დონე, მაშინ როდესაც CD8⁺CD45RO⁺ მესსიერების უჯრედების რაოდენობა მატულობს ან პრაქტიკულად უცვლელი რჩება [10,76,90,93]. სიბერეში T-ლიმფოციტების პოლარიზაცია გადახრილია Th2 და Th17 უჯრედების მხარეს, რაც ნაწილობრივ, განაპირობებს სისტემური ანთებითი ფონის ფორმირებას,

აუტომუნური პროცესების სტიმულაციას და სიმსივნის საწინააღმდეგო მექანიზმების შესუსტებას [30,41,55,56,80,81].

T-მარეგულირებელი უჯრედების ($CD4^+CD25^{hi}FoxP3^+$) რაოდენობა ხანდაზმულ და სიბერის ასაკში მატულობს, რაც განპირობებულია პერიფერიაზე მათი გენერაციის მომატებით. თუმცა, მათი სუბრესორული აქტივობა 50 წლის შემდეგ თანდათანობით კლებულობს, რასაც გარკვეული წვლილი შეაქვს ასაკთან დაკავშირებული ფენომენის – ანთებითი და აუტომუნური სტატუსის გაძლიერებაში [44,50,58,75,76,82,90,91,97].

ამრიგად, პერიფერიული T ლიმფოციტების პოპულაციის შემადგენლობის ასაკობრივი დარღვევა გლინდება: თიმუსიდან ახალი მიგრანტების პროგრესული შემცირებით, არაპოლარიზებული T-უჯრედების უბირატესი ვლიმინაციით, მეხსიერების T-უჯრედების კომპარტმენტის გაფართოებით, ოლიგოკლონურობის ფორმირებით, $CD4^+/CD8^+$ თანაფარდობის შემცირებით, $CD4^+$ T-ლიმფოციტების პოლარიზაციის გაძლიერებით Th2 და Th17 სუბპოპულაციებად, სუბრესორული უჯრედების რაოდენობის მატებით და სუბრესორული აქტივობის დაქვეითებით.

3.2. ასაკობრივი ცვლილებები T ლიმფოციტების ფუნქციურ აქტივობაში.

სიბერესთან ერთად ირღვევა არა მხოლოდ T ლიმფოციტების პოპულაციური შემადგენლობა, არამედ თითოეული პოპულაციის ფუნქცია. მოსვენებული T ლიმფოციტების ნებისმიერი ფუნქციური აქტივობის გამოვლენას როგორც ცნობილია ქრონოლოგიურად წინ უსწრებს მათი გააქტიურება, პროლიფერაცია და დიფერენცირება, რის შემდეგაც ისინი იძენენ ეფექტორულ თვისებებს (ციტოტოქსიკურობა, კონტაქტური გააქტიურება, მედიატორების ინტენსიური პროდუქცია). დაბერებისას აღინიშნება T ლიმფოციტების დიფერენცირების თითოეული ეტაპის შედარებითი დარღვევა და აპოპტოზის მექანიზმების ინტენსიფიკაცია [11,54,89].

T ლიმფოციტების გააქტიურების დარღვევას საფუძვლად უდევს „სიგნალური“ დეფექტები – გააქტიურების სიგნალის ჩართვის მოლეკულური მექანიზმების ცვლილება, რაც მოიცავს:

- *მემბრანული რეცეპტორების (თანამასტიმულირებელი - $CD28$, $CD154$; ციტოკინური და ადჰეზიური) ექსპრესიის ცვლილებებს.* სიბერეში უმრავლეს $CD8^+$ და ნაწილ $CD4^+$ T-ლიმფოციტებზე საგრძნობლად კლებულობს ან საერთოდ არ ექსპრესირდება $CD28$ რეცეპტორი. $CD28$ ექსპრესიის შემცირება იმუნური სისტემის დაბერების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური ინდიკატორია. $CD4^+$ T-უჯრედებზე $CD28$ რეცეპტორის ექსპრესიის უნარის დაკარგვა შეუძლებელია $CD154$ ექსპრესიის დეფექტთან, რაც მათ უკარგავს ყველა ფუნქციის (ანტიგენდამოკიდებული დიფერენცირება, მაკროფაგების და B-ლიმფოციტების კონტაქტური აქტივაცია) გამოვლენის უნარს. სიბერეში მნიშვნელოვნად მატულობს ტერმინალურად დიფერენცირებული - $CD8^+CD28^-CD27^-$ ლიმფოციტების რაოდენობა, რომლებიც აპოპტოზისადმი რეზისტენტული, ხანგრძლივად მცხოვრები უჯრედებია. $CD8^+CD28^-$ უჯრედებს გააქტიურების, პროლიფერაციისა და ციტოტოქსიკური ფუნქციის გამოვლენის შეზღუდული უნარი აქვს, ხოლო მათი გარკვეული ფრაქცია სუბრესორულ აქტივობასაც ავლენს. ეს ფაქტი, შესაძლოა, სიბერეში ავთვისებიანი სიმსივნეების და ვირუსული ინფექციების სიხშირის მატების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენდეს [33,76,80,90,92,101].

- *იმუნური სინაპსის ფორმირების დარღვევას, რაც განპირობებულია მემბრანული მოძრაივი მიკროდომენების – ლიპიდური „ტივების“ შემადგენლობის ცვლილებით ქოლესტეროლის მატების გამო და TCR სიგნალოსომების წარმოქმნის შეფერხებით.* TCR სიგნალოსომების აწყობის დარღვევა გამოწვეულია რეცეპტორულ კომპლექსთან ციტოპლაზმური ადაპტორული ცილების და სიგნალების გადაცემაში მონაწილე პროტეინკინაზების ტრანსლოკაციის (პროტეინკინაზა C და სსგ.) შეზღუდვით [5,11,59].

- *რეცეპტორიდან უჯრედის ციტოპლაზმაში სიგნალის გადაცემაში მონაწილე ცილების ფოსფორილირების შემცირებას, რაც აქვეითებს მათ აქტივობას.* დაბერებული ინდივიდების T-ლიმფოციტებში გამოვლენილია სასიგნალო რეცეპტორების ITAM-ის, ადაპტორული ცილების (LAT, Vav და სსგ.), სიგნალების ტრანსდუქციაში მონაწილე კინაზების (თიროზინკინაზები - $p56^{Lck}$, $p59^{fyn}$, ZAP-70, MAP-კასკადის კომპონენტების - Raf-1, MEK, ERK, JNK)

ფოსფორილირების შემცირება, მაშინ როდესაც მათი რაოდენობრივი ექსპრესია დარღვეული არ არის [5,11,78,90].

• ტრანსკრიპციის გამააქტიურებელი 3 ფაქტორის – AP-1, NF-AT და NF-κB ექსპრესიის დაქვეითებას, რასაც მოსდევს T-ლიმფოციტების გააქტიურებაზე პასუხისმგებელი გენების (IL-2, IL-2R და სხვ.) ექსპრესიის შესუსტება და შემდგომი პროლიფერაციის შეფერხება [11,78,90].

T-ლიმფოციტების პროლიფერაციის დათრგუნვა რეპლიკაციური დაბერებით, IL-2 და IL-2R ექსპრესიის შემცირებითა და ციკლინდამოკიდებული კინაზების (CDK) სუსტი ექსპრესიითაა განპირობებული. T ლიმფოციტების კლონების რეპლიკაციური დაბერება – უჯრედული ციკლის შეუქცევადი ასაკობრივი დათრგუნვაა. რეპლიკაციური დაბერება განპირობებულია ტელომერაზის აქტივობის დათრგუნვით და ტელომერების დამოკლებით. რეპლიკაციური დაბერების დროს უჯრედები ნაკლებ მგრძობელობას იჩენენ აპოპტოზისადმი, თუმცა ფუნქციურ აქტიურობას ვერ ავლენენ [20, 43, 68, 98, 104, 106, 122]. შესაბამისად, მათი წილი მატულობს პერიფერიული T უჯრედების ნაკრებში, რასაც ხელს უწყობს პერსისტენტული ანტიგენური სტიმული (ქრონიკული ინფექციები, აუტოიმუნური და სიმსივნური პათოლოგიები) [13,27,32,33,41,48,65,77].

ყველა ჩამოთვლილი დარღვევა არაპოლარიზებულ/ გულუბრყვილო და CD4⁺ T-უჯრედებში უფრო გამოხატულია, ვიდრე მეხსიერების და CD8⁺ T-უჯრედებში [5,11,90].

ასაკში მატულობს მგრძობელობა T-უჯრედების აქტივაციით ინდუცირებული და სმონტანური აპოპტოზისადმი, რაც სიბერეში მათი დაჩქარებული ელიმინაციის ერთ-ერთი მიზეზია. აპოპტოზის გაძლიერება უკავშირდება Fas (CD95)- და TNF-α დამოკიდებულ, ოქსიდაციური სტრესის შემოქმედებით, მიტოქონდრიების დაზიანებით გამოწვეულ მექანიზმებს. CD95 ექსპრესია მატულობს CD4⁺ T-უჯრედებზე, უპირატესად არაპოლარიზებული CD45RO⁺CD28⁺ უჯრედების ფრაქციაში. სიმსივნის მანეკროზებული ფაქტორი-α (TNF-α) ციტოკინით გამოწვეული აპოპტოზი T-ლიმფოციტების ყველა პოპულაციაში თანაბარი ინტენსივობით ვლინდება და უკავშირდება მათზე TNF-RI ექსპრესიის ზრდას და, TNF-RII-ის შემცირებას. ნაჩვენებია, რომ აპოპტოზის ინტენსივობის ზრდა განპირობებულია პროაპოპტოზური ფაქტორის Bax მატებით და ანტიაპოპტოზური ფაქტორის Bcl-2 შემცირებით [5,46,76,90].

3.3. ასაკის გავლენა T ლიმფოციტების მიერ ციტოკინების სინთეზზე.

დაბერებისას T ლიმფოციტების მიერ ციტოკინების გამომუშავების უნარის შესახებ მრავალი ურთიერთსაწინააღდეგო ინფორმაცია არსებობს.

დაბერებას უკავშირდება IL-2 სეკრეციის შემცირება (როგორც CD4⁺, ისე CD8⁺ T-უჯრედების მიერ), რაც გააქტიურებული T-უჯრედების პროლიფერაციის და ციტოტოქსიკურ T-ლიმფოციტებად დიფერენცირების დაქვეითების ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. ცალსახაა მონაცემები, იმის შესახებ, რომ ასაკში მატულობს T-უჯრედების მიერ IL-6, IL-18, IL-5, IL-10 გამომუშავება [11,76].

გამოვლენილია მოხუცი ინდივიდების ორგანო კოჰორტა: ერთ ნაწილში გაძლიერებულია IFN-γ პროდუქცია – დაკავშირებული ტერმინალურად დიფერენცირებული CD28⁺ T-უჯრედების დაგროვებათან, ხოლო მეორე ნაწილში მომატებულია IL-4 სეკრეცია – დაკავშირებული ცენტრალური თ მეხსიერების უჯრედების მაღალ შემცველობასთან [76,90].

4. პროანთებითი სტატუსი.

დაბერებას ხშირად თან სდევს სუსტად გამოხატული ქრონიკული ანთებითი ფონი, რის გამოც იგი განიხილება როგორც „ანთების ფონზე მიმდინარე დაბერება“ (inflamm-ageing). ჯანმრთელი სანდაზმულების სისხლში აღინიშნება პროანთებითი მედიატორების – TNF-α, IL-6, IL-1, IL-1RA, IL-17, IL-18, მწვავე ფაზის ცილების, ჟანგბადის აქტიური მეტაბოლიტების დონის მატება, ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითება [23,27,28,35,38,57,95]. დადგენილია, რომ სანდაზმულების სისხლში IL-6-ის მაღალი შემცველობა მნიშვნელოვან კავშირშია პიროვნების დაქვეითებულ კოგნიციურ ფუნქციებთან და სიბერეში ინდივიდის კოგნიციური შესაძლებლობების შემდგომი შემცირების მაუწყებელ ნიშანს წარმოადგენს [103].

ასაკში პროანთებითი პროცესების სიმძიმე დამოკიდებულია ინდივიდის გენეტიკურ თავისებურებებზე და ცხოვრების წესზე. გენეტიკური თავისებურებები ზოგიერთი ციტოკინის

(IL-6, IL-10, IFN- γ და სხვ.) მაკოდირებელი გენების პოლიმორფიზმს უკავშირდება [34,72,76]. პროანთებითი ციტოკინების (IL-6, TNF- α) მაღალი დონე პირდაპირ კავშირშია – მწვეველობასთან, ფიზიკურ პასიურობასთან და წონის მატებასთან. სიბერეში არასწორი კვება და სისხლში ათეროგენული ლიპიდების დონის ზრდა სვლს უწყობს ორგანიზმის პროანთებითი სტატუსის გაძლიერებას და იმუნოდეფიციტური ფონის შექმნას [5,35,52,66,105]. ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება სითბური შოკის ცილების მაკოდირებელი გენების აქტივობა, რის პარალელურადაც ძლიერდება თავისუფალი რადიკალებით უჯრედების დაზიანება [5].

პროანთებითი ციტოკინების დონის ზრდას უკავშირდება ცხიმოვანი ქსთვილის მოცულობაში მატება, კუნთოვანი ატროფია, მისი სიმტკიცის და ფუნქციური შესაძლებლობების დაქვეითება, რაც დამახასიათებელია მოხუცებულებსთვის. პროანთებითი ციტოკინები გარკვეულ როლს ასრულებენ ასაკთან დაკავშირებული პათოლოგიების (ათეროსკლეროზი, ოსტეოპოროზი, II ტიპის შაქრიანი დიაბეტი, ართრიტი, ალცჰეიმერის და პარკინსონის დაავადებები და სხვ.) განვითარებასა და პროგრესში [5,28,30,57,95,103].

5. დღევრძელობის ბიომარკერი – იმუნური რისკის ფენომენი.

უაღრესად დიდი თეორიული და კლინიკური მნიშვნელობა აქვს ისეთი იმუნობიოლოგიური მარკერების გამოვლენას, რომლებიც ხანდაზმულობის და მოხუცებულობის პერიოდში ავადობის და სიკვდილობის პროგნოზირების შესაძლებლობას მოგვცემენ. G.Pawelec-ის და თანაავტორების მიერ გამოვლენილია ერთ-ერთი ასეთი ბიომარკერი, რომელსაც *იმუნური რისკის ფენომენი* – პროფილი (IRP) ეწოდება. იმუნური რისკის პროფილის დადგენა 70–90 წლის ადამიანებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს სიკვდილიანობასთან უასლოესი 2–4 წლის განმავლობაში. დღევრძელობას აღწევენ ის ინდივიდები, რომელთაც მოხუცებულობის პერიოდში არ უნვითარდებათ იმუნური რისკის ფენომენი [28,60,76,80].

იმუნური რისკის ფენომენის განვითარებას ხელს უწყობს ე.წ. ქრონიკული ანტიგენური სტრესი (განსაკუთრებით CMV ინფექცია), რა დროსაც ადგილი აქვს იმუნორეგულაციური ინდექსის ინვერსიას ($CD4^+/CD8^+$ ლიმფოციტების თანაფარდობა <1), არაპოლარიზებული/გულუბრყვილო T-ლიმფოციტების მნიშვნელოვან შემცირებას, ლიმფოციტების მიტოგენური აქტივობის დაქვეითებას, ტერმინალურად დიფერენცირებული $CD8^+CD28^-CD27^-$ ლიმფოციტების რაოდენობის მნიშვნელოვან მატებას [27,65,88,103]. დადგენილია იმუნური რისკის ფენომენის სარწმუნო კავშირი მოხუცებულებში ნოზოკომიური ინფექციების განვითარებასთან.

6. დღევრძელობის კავშირი HLA სისტემასთან.

გამოვლენილია კავშირი HLA სისტემასა და სიცოცხლის ხანგრძლივობას შორის, რაც შესაძლოა, პირდაპირი და/ან ირიბი მექანიზმებით იყოს განპირობებული. დადგენილია, რომ გარკვეული HLA ჰაპლოტიპები სიბერეში ანტიგენებზე აქტიური T-უჯრედული პასუხის შენარჩუნებასთან კორელირებს.

ბუნებრივია, რომ დღევრძელები იმ HLA ჰაპლოტიპების მქონე ინდივიდები არიან, რომლებიც უზრუნველყოფენ რეზისტენტობას ინფექციებისადმი და არ არიან ასოცირებული ამა თუ იმ ქრონიკული პათოლოგიის განვითარებასთან. დღევრძელებში ყველაზე ხშირად რეგისტრირდება HLA-A1, A2, A9; HLA -B5, B16, B17; HLA-DR B1 07, DR B1 11 და DR B1 1401 ჰაპლოტიპები [5,6].

7. იმუნური დაბერების კლინიკური ასპექტები.

ხანდაზმული და მოხუცებული სოციუმში, ბავშვებთან ერთად საზოგადოების იმ ფენას განეკუთვნება, რომლებიც პირველ რიგში საჭიროებენ ვაქცინაციას. ამის აუცილებლობა იმით არის განპირობებული, რომ იმუნოკომპრომიტირებული სტატუსის გამო, მათში გაცილებით მძიმედ მიმდინარეობს ინფექციური დაავადებები, რომელთაც არც თუ იშვიათად ლეტალური გამოსავალი მოსდევთ [76,90].

აღსანიშნავია, რომ ვაქცინაციის პროტექტული ეფექტი მოხუცებულებში დაბალია და უმრავლესი ინფექციების მიმართ შეადგენს 55–65%-ს. განსაკუთრებით ნაკლებ ეფექტურია ვაქცინაცია იმ ანტიგენებით, რომელთანაც წარსულში არ ჰქონია კონტაქტი ინდივიდის იმუნურ სისტემას. ასეთ ვითარებაში მოხუცებული ინდივიდების ორგანიზმში არ მოიპოვება „უცნობი“ ანტიგენისადმი სპეციფიკური მესხიერების T და B ლიმფოციტის კლონები. უფრო მეტიც, მათ ორგანიზმში შესაძლებელია არ მოიპოვებოდეს არაპოლარიზებული ლიმფოციტების უმეტესი სპეციფიკურობის კლონებიც (ოლიგოკლონურობა), რა შემთხვევაშიც „უცნობი“ ანტიგენისადმი იმუნური პასუხი საერთოდ არ განვითარდება. ამიტომაც, აუცილებელია ახალგაზრდობის პერიოდში აქტუალური მიკრობების წინააღმდეგ ვაქცინაციის ჩატარება, რათა

ვაქცინაცია მოხუცებულობის პერიოდში უზრუნველყოფდეს პროტექტული იმუნური პასუხის ფორმირებას. გამომდინარე აქედან, მოხუცებულებისთვის სახეფათოა ისეთ ქვეყნებში მიგრაცია, სადაც გავრცელებულია მისი იმუნური სისტემისთვის უცნობი ინფექციები, რომელთა მიმართ მათ არა მხოლოდ მეხსიერების, არამედ შესაძლოა არაპოლარიზებული/ გულუბრყვილო ლიმფოციტების კლონების აღარ გააჩნიათ [14,61,69,89,100].

ამრიგად, ვაქცინაციის ნაკლებეფექტურობა სიბერეში განპირობებულია იმუნურ სისტემაში განვითარებული შემდეგი ცვლილებებით: ანტიგენის წარდგენის, ანტიგენის შეცნობის და თანასტიმულაციის, ეფექტორული ლიმფოციტების ფორმირების პროცესების დაქვეითებით, T- და B-ლიმფოციტების კლონების მრავალფეროვნების მნიშვნელოვანი შეზღუდვით, ანტიმეჯულების აფინურობის მომწიფების შემცირებით.

8. იმუნური დაბერების დაძლევის პოტენციური სტრატეგია.

- **თიშუსის აღდგენა**, რომელიც გულისხმობს თიშუსის ეპითელური უჯრედების რეაქტივაციას მისი მასტიმულირებელი ნივთიერებებით (სომატოტროპინი, ISF-1, პროლაქტინი, მელატონინი, მალუტეინიზირებელი ჰორმონის რილიზინგ ფაქტორი, თირეოიდული ჰორმონები, მადის ჰორმონი - გრელინი, ლეპტინი, თიშუსის სტრომული ლიმფოპოეტინი, კერატინოციტების ზრდის ფაქტორი, IL-2, IL-7, IL-10, თუთიის მარილები, თიშუსური ჰორმონები, არგინინით გამდიდრებული საკვები) [11,76,90,96].

- **ანტიგენური სტიმულაციის შემცირება** - ვაქცინაციის სტრატეგიის ოპტიმიზირება და პერსისტენტული ინფექციის ირადიკაცია. ანტიგენური დატვირთვის გაზრდა აჩქარებს იმუნური სისტემის დაბერებას, რადგანაც განაპირობებს მეხსიერების უჯრედების ექსპანსიას და მათ რეპლიკაციურ დაბერებას. სპეციფიკური კლონების ხარჯზე მეხსიერების უჯრედების ნიშნის გაფართოებას მოჰყვება გულუბრყვილო T-უჯრედების სიფრცის ნაწილობრივი ჩანაცვლება, ოლიგოკლონურობის ფორმირება და შეხებაამისად „უცნობ“ ანტიგენებზე იმუნური პასუხის უნარის შეზღუდვა. ამიტომ, იმუნური დაბერების შესაფერხებლად მაქსიმალურად უნდა შემცირდეს არააუცილებელი ვაქცინაციის რაოდენობა, ჩატარდეს ქრონიკული ბაქტერიული (პირის ღრუს, გასტრო-ინტესტინული და უროგენიტალურ ტრაქტის) და ვირუსული (განსაკუთრებით ჰერპესვირუსული, მაგ. ციტომეგალოვირუსული) ინფექციების მკურნალობა [22,27,33,76,90].

- **დისფუნქციური დაბერებული T-უჯრედების წილის შემცირება**, რისი განხორციელება საჭიროებს დაბერებული T-უჯრედების ზედაპირული სპეციფიკური მარკერების გამოვლენას, რომელთა მიხედვითაც განხორციელდება მათი განცალკევების და ორგანიზმიდან მოცილების პროცედურა. ამით გაფართოვდება ნიშა არაპოლარიზებული - გულუბრყვილო T-უჯრედების მრავალფეროვანი კლონების გამრავლებისა და ფუნქციონირებისთვის [47,76,90].

- **შესწავლილ იქნას T-მარეგულირებელი პოპულაციის ასაკობრივი ცვლილებების ურთიერთკავშირი პოტენციურ რისკ-ფაქტორებთან**, მათი გათვალისწინების, კორექციისა და ჯანსაღი სიბერის უზრუნველყოფისთვის.

- **რაციონალური კვება**, მასის ნორმალიზება და ოპტიმალური ფიზიკური აქტივობა დაბერების შეფერხების და სიცოცხლის გახანგრძლივების ერთ-ერთ რეალურ საშუალებას წარმოადგენს. სიბერეში დაბალკალორიული დიეტა ორგანიზმში ამცირებს პროანთებითი მედიატორების და ჟანგბადის რადიკალების წარმოქმნას, რაც ფიზიკურ აქტივობასთან ერთად, იმუნური სისტემის მობილიზებას უზრუნველყოფს. რაციონალური დიეტა ამცირებს არაპოლარიზებული T-ლიმფოციტების ასაკთან დაკავშირებულ ელიმინაციას, მეხსიერების T-უჯრედების დაგროვებას და უზრუნველყოფს ეფექტორული უჯრედების უკეთეს ფუნქციონირებას [52,66,67,105].

- **განსაზღვრული დონის ჰიპოქსიის პირობებში არსებობა**, როგორი პირობებიც არის დაბალ და საშუალო მთა-გორიან რაიონებში. ძალიან მაღალმთიან რაიონებში ჰიპოქსიის დონა „ოპტიმალურ“ ზღვარს სცდება, რაც ლიბიდური ცვლის დარღვევას განაპირობებს, ასოცირებულია პეროქსიდული ჟანგის მაგნე მეტაბოლიტების დაგროვებასთან და დაჩქარებულ დაბერებასთან [5].

- **სტრესული სიტუაციების თავიდან არიდება**, რომელთა ხშირი და ქრონიკული ზემოქმედება ხელს უწყობს თიშუსის და მთლიანად იმუნური სისტემის ინგოლუციას [5,70,90]. ამრიგად, ორგანიზმის ერთიანი დაბერების პროცესს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს იმუნოლოგიური დაბერება. დაბერების დროს იმუნურ სისტემაში განვითარებული ცვლილებების

შესახებ სხვადასხვა სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებული მონაცემები, არც თუ იშვიათად განსხვავებული და ურთიერთსაწინააღმდეგოა. იმუნურ სისტემაში წარმოშობილი ცვლილებები დამოკიდებულია იმაზე, თუ როგორი სახის დაბერებასთან გვაქვს საქმე – დაჩქარებულ, ფიზიოლოგიურ თუ ჯანსაღ სიბერესთან. იმუნოგერონტოლოგიაში შესრულებული კვლევების და მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციის ძირითადი სირთულე, შუახნის და ხანდაზმულობის პერიოდებში დაბერების სახეობის განსაზღვრის სიძნელეს უკავშირდება, რის გამოც მიღებული კვლევის შედეგები ხშირად სრულად განსხვავებულია. არნებთად განსხვავებულია ვითარება დღევანდელი შეთხვევაში, რომლებიც დაბერების თვალსაზრისით ინდივიდთა იზოლირებულ კოჰორტას წარმოადგენენ და მათში არსებული ცვლილებები უპირატესად ერთგვაროვანია.

იმუნოგერონტოლოგიაში არსებული ურთიერთსაწინააღმდეგო ინფორმაციის მიუხედავად, შეიძლება ცალსახად ვთქვათ, რომ იმუნური დაბერების დროს წამყვანი ცვლილებები ვითარდება თიმუს-დამოკიდებულ რგოლში, რაც განსაზღვრავს იმუნური სისტემის სხვა განყოფილებების დისრეგულაციასაც. ამოსავალი ცვლილებები წარმოიშობა თიმუსის ეპითელურ სტრომაში, რაც განაპირობებს თიმოციტების მომწიფების პროცესის დარღვევას დიფერენცირების ყველა ეტაპზე. ამავე დროს, თიმუსის ინვოლუციას თან სდევს თიმუსური ჰორმონების პროდუქციის მნიშვნელოვანი შემცირება, რაც გადამწყვეტ როლს ასრულებს პერიფერიაზე არსებული T-ლიმფოციტების პოპულაციის დარღვევაში. თიმუსური ინვოლუცია და ორგანიზმის ქრონიკული ანტიგენური დატვირთვა განაპირობებს T-ლიმფოციტების კლონური მრავალფეროვნების შემცირებას – არაპოლარიზებული T-ლიმფოციტების მნიშვნელოვან შემცირებას და ცალკეული მეხსიერების T-უჯრედთა კლონების ექსპანსიას, რაც იმუნური არაკომპეტენტურობის განვითარების უშუალო მიზეზს წარმოადგენს. ასაკობრივი იმუნოდეფიციტის ფონზე კი მნიშვნელოვნად მატულობს სიმსივნური და დუნედ მიმდინარე ინფექციური პათოლოგიების განვითარების სიშირე, ამავე დროს, კლებულობს ვაქცინაციის ეფექტურობა. სიბერეში იმუნური პროცესების რეგულაციის დარღვევაში არსებითი წვლილი შეაქვს თ-მარეგულირებელი უჯრედების ფუნქციურ და რათდენობრივ ცვლილებებსაც. თიმუს-დამოკიდებულ რგოლში სიბერესთან ასოცირებული დარღვევები უპირატესად დენდრიტულ უჯრედებში აღინიშნება, რაც ეფექტორული იმუნური პასუხის შესუსტებას განაპირობებს.

განსაკუთრებული კლინიკური მნიშვნელობა აქვს დღევანდელი იმუნობიოლოგიური მარკერების აღმოჩენას და შესწავლას. იმუნოლოგიური დაბერების მექანიზმების და მათზე ზემოქმედი ფაქტორების შესწავლას უაღრესად დიდი ღირებულება აქვს ჯანსაღი სიბერის საიდუმლოს გამოცნობაში. იმუნურ დაბერებაზე ზემოქმედი დადებითი ფაქტორების გამოვლენა კი შესაძლოა სიცოცხლის გახანგრძლივების საშუალებად მოგვევლინოს.

სტატია ეძღვნება უდიდესი რუსი მეცნიერის A.A.Ярилин-ის ნათელ ხსოვნას

ლიტერატურა

1. ფორაქიშვილი ნ. – დაბერების იმუნობათოლოგია და დღევანდელი პროგნოზირება// თბილისი, „მეცნიერება“, 1997, 241გვ.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. – Основы патохимии// СПб., «ЭЛБИ-СПБ». 2001, т.2, с.492, 583, 607-617.
3. Земсков А. и др. – Клиническая иммунология// М., «ГЕОТАР-Медия», 2005, 38-50
4. Макоиодан Т., Юнис Э. – Иммунология старения// М., «Мир», 1980; с277.
5. Семенов В.Ф., Карандашов В.И., Ковальчук Л.В. – Иммуногеронтология// М., «Медицина», 2005, с206.
6. Сепиашвили Р.И. – Основы физиологии иммунной системы// М., «Медиц-Здоровье» 2003, 182-191.
7. Титов Д.С. – Социальная геронтология// Томск, 2006; с.6-9, 32-35, 41-49, 62-63, 71.
8. Фролькис В.В. – Старение и биологические возможности организма// М., «Наука», 1975, с315.
9. Хайтов Р., Атаулаханов Р. – Иммунотерапия// М., «ГЕОТАР-Медия», 2011, с. 69-79.
10. Ярилин А.А. – Иммунология// М., «ГЕОТАР-Медия» 2010, с. 350, 357-358, 363, 500-505, 697-699.
11. Ярилин А.А. – Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов// Иммунология, 2003, №2, 117-128.
12. Agrawal A., Agrawal S., Gupta S. – Dendritic cells in human aging// Exp. Gerontol., 2007, #42, 421-426.
13. Akbar A.N., Vukmanovic-Stejic M. – Telomerase in T lymphocytes: use it and lose it?// J. Immunol., 2007, #178, 6689-6694.
14. Akbar A., Fletcher J. – Memory T cell homeostasis and senescence during aging// Curr. Opin. Immunol., 2005, #17, 480-485.
15. Allman D., Miller J. – B cell development and receptor diversity during aging// Curr. Opin. Immunol., 2005, #17, 463-468.
16. Arosa F. – CD8+CD28-T cells: certainties and uncertainties of a prevalent human T-cell subset// Immunol. Cell Boil., 2002, #80, 1-13.

17. Aspinall R. – T cell development, ageing and Interleukin-7// *Mech. Ageing Dev.*, 2006, #127, 572-578.
18. Aw D., Silva A., Palmer D. – Immunosenescence:emerging challenges for an ageing population// *Immunology*, 2007, #120(4), 435-446.
19. Boyd S., Yi Liu, Chen Wang et al. – Human lymphocyte repertoires in ageing// *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, #25, 511-515.
20. Bürkle A. et al. – Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases// *Imm.Ageing*, 2007,#4, 1-8.
21. Cancro M. et al. – B cells and aging: molecules and mechanisms// *Trends Immunol.*, 2009, #30, 313-318.
22. Capri M. et al. – Complexity of anti-immunosenescence strategies in humans// *Artif. Organs*, 2006, #30, 730-742.
23. Caruso C. et al. – Inflammation and life-span// *Science*, 2005, #14(307), 208-209.
24. Chidrawar S. et al. – Ageing is associated with a decline in peripheral blood CD56 bright NK cells// *Immun. Ageing*, 2006, #177, 7802-7810.
25. Colonna-Romano G. et al. – Memory B cell subpopulations in the aged// *Rejuv. Res.*, 2006, #9(1), 149-152.
26. Czesnikiewicz-Guzik M. et al. –T cell subset-specific susceptibility to aging// *Clin. Immunol.*, 2008, #127, 107-118.
27. De Martinis M. et al. – Inflammageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity// *FEBS Lett.*, 2005, #79, 2035-2039.
28. De Martinis M. et al. – Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly// *Exp. Mol. Pathol.*, 2006, #80, 219-227.
29. Della-Bella S. et al. – Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly// *Clin. Immunol.*, 2007, #122, 220-228.
30. Delves P. et al. – Roitt's Essential Immunology// Wiley-Blackwell, 2011, p. 279-281, 287, 289.
31. Dong-Ming S., Danielle A., Donald P. – Immunosenescence: a product of the environment?// *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, #25:498-503.
32. Effros R. – Telomerase induction in T cells: a cure for aging and disease?// *Gerontol.*, 2007, #42, 416-420.
33. Effros R. et al. – The role of CD8⁺ T-cell replicative senescence in human aging// *Immunol. Rev.*, 2005, #205, 147-157.
34. Ershler W., Keller E. – Age-associated increased IL-6 gene expression, late-life diseases and frailty// *Ann. Rev. Med.*, 2000, #51, 245-270.
35. Franceschi C. et al. – Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans// *Mech. Ageing Dev.*, 2007, #128, 92-105.
36. Franceschi C., Bonafe M. – Centenarians as a model for healthy aging// *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, #31, 457-461.
37. Frasca D. et al. – Humoral immune response and B-cell functions including immunoglobulin class switch are downregulated in aged mice and humans// *Semin. Immunol.* 2005, #17, 378-384.
38. Forsey R. et al. – Plasma cytokine profiles in elderly humans// *Mech. Ageing Dev.*, 2003, #124, 487-493.
39. Fulop T. et al. – Signal transduction and functional changes in neutrophils with ageing// *Aging Cell.*, 2004, #3, 217-226.
40. Gomez C. et al. – The aging innate immune system// *Curr. Opin. Immunol.*, 2005, #17: 457-462.
41. Goronzy J. et al. – Telomeres, immune aging and autoimmunity// *Exp. Gerontol.*, 2006, #41, 246-251.
42. Goronzy J., Lee W., Weyand C. – Aging and T cell diversity// *Exp. Gerontology*, 2007, 42: 400-406.
43. Gray D.H. et al. – Controlling the thymic microenvironment// *Curr. Opin. Immunol.*, 2005, #17, 137-140.
44. Gregg R et al. – The number of human peripheral blood CD4+CD25^{high} regulatory T cells increases with age// *Clin. Experim. Immunol.*, 2005, #140(3), 540-546.
45. Grolleau-Julius A. et al. – Impaired dendritic cell function in aging leads to defective antitumor immunity// *Cancer Res.*, 2008, #68, 6341-6349.
46. GuptaS., Gollapudi S. – TNF- α -induced apoptosis in human naïve and memory CD8+ T cells in aged humans// *Exp. Gerontol.*, 2006, #69, 72-77.
47. Henson S. et al. – KLRG1 – more than a marker for T cell senescence// *Age*, 2009, #31, 285-291.
48. Hodes R.J. et al. – Telomerases in T and B cells// *Nature Rev. Immunol.* 2002, #2, 699-706.
49. Howard W. et al. – Antibody quality in old age// *Rejuven. Res.*, 2006, #9, 117-125.
50. Hwang K., Kim H., Kang I. – Ageing and human CD4⁺ regulatory T cells// *Mechanisms of Aging and Development*, 2009, #130(8): 509-517.
51. Jennifer C. et al. – The thymic medulla is required for Foxp3⁺ regulatory but not conventional CD4⁺ thymocyte development// *J. Exp. Med.*, 2013, v210, #4, 675-681.
52. Jolly C. – Is dietary restriction beneficial for human health, such as for immune function// *Opinion Lipidol.*, 2007, #18, 53-57.
53. Ongirdi J., Kcvesdi V. – Factors that may impact on immunosenescence:an appraisal// *Immunity and Ageing*, 2010, #7, 7-21.
54. Herndler-Brandstetter D. – How aging affects T lymphocyte-mediated immunity// *Frontities in immunology*, 2013, v4, 296-299.
55. Koch S. et al. – Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people// *Immun. Ageing.*, 2008, #5, 6-10.

56. Kovaiou R., Grubeck-Loebenstein B. – Age-associated changes within CD4⁺ T-cells// *Immunol. Lett.*, 2006, 107(1), 8-14.
57. Krabbe K., Pederson M., Bruunsgaard H. – Inflammatory mediators in the elderly// *Exp. Gerontol.*, 2004, #39, 687-699.
58. Lages C. et al. – Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation// *J. Immunol.*, 2008, #181, 1835-1848.
59. Larbi A. et al. – Differential role of lipid rafts in the functions of CD4⁺ and CD8⁺ human T lymphocytes with aging// *Cell Signal.*, 2006, #18, 1017-1030.
60. Larbi A. et al. – Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity// *Physiology*, 2008, #23, 64-74.
61. Lefebvre J., Haynes L. – Vaccine strategies to enhance immune responses in the aged// *Cur. Opin. Immunol.*, 2013, #25, 523-528.
62. Linton P., Dorshkind K. – Age-related changes in lymphocyte development and function// *Nature Immunol.*, 2004, #5, 133-136.
63. Listi F. et al. – A study of serum immunoglobulin levels in elderly persons that provides new insights into B cell immunosenescence// *Ann. N.Y.Sci.*, 2006, #1089, 487-495.
64. Mahbub S., Brubaker A., Kovacs E. – Aging of the innate immune system: an update// *Curr. Immunol. Rev.*, 2011, #7, 104-115.
65. Mazatti D. et al. – Gene expression changes in long-term culture of T-cell clones: genomic effects of chronic antigenic stress in aging and immunosenescence// *Aging Cell*, 2007, #6, 155-163.
66. Messaoudi I. et al. – Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, #103, 19448-19453.
67. Meydani A., Ahmed T., Meudani S. – Aging, nutritional status, and infection in the developing world// *Nutr. Rev.*, 2005, #63, 233-246.
68. Min H. et al. – Effects of aging on early B- and T-cell development// *Immunol. Rev.*, 2005, #205, 7-17.
69. Oviedo-Orta E., Ka-Fai Li C., Rappuoli R. – Perspectives on vaccine development for the elderly// *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, #25, 529-534.
70. Padgett D., Glaser R. – How stress influences the immune response// *Trends Immunol.*, 2003, #24, 444-448.
71. Panda A. et al. – Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old// *Trends Immunol.*, 2009, #30, 325-333.
72. Pes G. et al. – Association between longevity and cytokine gene polymorphisms. A study in Sardinian centenarians// *Aging Clin. Exp. Res.*, 2004, #16, 244-247.
73. Plowden J. et al. – Innate immunity in aging: impact on macrophage function// *Aging Cell*, 2004, #3, 161-167.
74. Reed J. et al. – Telomerase erosion in memory T cells induces by telomerase inhibition at the site of antigenic challenge in vivo// *J. Exp. Med.*, 2004, #199, 1433-1443.
75. Raynor J. et al. – Homeostasis and function of regulatory T cells in aging// *Curr. Opin. Immunol.*, 2012, #24, 482-487.
76. Rich R. et al. – *Clinical Immunology (principles and practice)*// Mosby Elsevier, 2008, p. 503-511.
77. Roth A. et al. – Telomerase levels control the lifespan human T lymphocytes// *Blood*, 2003, #102, 859-857.
78. Sadighi Akha A., Miller R. – Signal transduction in the aging immune system// *Curr. Opin. Immunol.*, 2005, #17, 486-490.
79. Sansoni P. et al. – The immune system in extreme longevity// *Exp. Gerontol.*, 2008, #43, 61-65.
80. Saurwein-Teissl M. et al. – Lack of antibody production following immunization in old age: Association with CD8⁺CD28⁻ T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines// *J. Immunol.* 2002, 168: 5893-5899.
81. Schmitt V., Rink L., Uciechowski P. – The Th17/Treg balance is disturbed during aging// *Exp. Gerontol.*, 2013, #48, 1379-1386.
82. Scholz J. et al. – A comparative review of aging and B cell function in mice and humans// *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, #25, 504-510.
83. Sharma S., Dominguez A., Lustgarten J. – High accumulation of T regulatory cells prevents the activation of immune responses in aged animals// *J. Immunology*, 2006, #177(12), 8348-8355.
84. Shaw A. et al. – Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging// *Ageing Res. Rev.*, 2010, #10, 346-353.
85. Shaw A. et al. – Aging of the innate immune system// *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, #22, 507-513.
86. Solana R., Mariani E. – NK and NK/T cells in human senescence// *Vaccine*, 2000, #18, 1613-1620.
87. Solana R., Pawelec G., Tarazona G. – Aging and innate immunity// *Immunity*, 2006, #24, 491-494.
88. Strindhall J. et al. – No immune risk profile among individuals who reach 100 years of age: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study// *Exp. Gerontol.*, 2007, #42, 753-761.
89. Swain S., Blomberg B. – Immune senescence: new insights into defects but continued mystery of root causes// *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, #25, 495-497.
90. Thiel A. (Editor) – *Immunosenescence*// Springer Basel AG, 2012, p235.
91. Tsaknaridis L. et al. – Functional assay for human CD4⁺CD25⁺ Treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity// *J. Neurosci. Res.*, 2003, #74, 296-308.

92. Vallejo A. – CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence// Immunol. Rev., 2005, #205, 158-162.
93. Vallejo A. – Age-dependent alterations of the T cell repertoire and functional diversity of T cells of the aged// Immunol. Res., 2006, #36, 221-228.
94. Van Duin D. et al. – Age-associated defect in human TLR-1/2 function// J. Immunol., 2007, #178, 970-975.
95. Vasto S. et al. – Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity// Mech. Ageing Dev., 2007, #128, 83-91.
96. Ventevogel M., Sempowski G. – Thymic rejuvenation and aging// Curr. Opin. Immunol., 2013, #25, 516-522.
97. Wang L. et al. – An association between immunosenescence and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells: A systematic review// Biomed. Environm. Sci., 2010, #23, 327-332.
98. Watanabe N. et al. – Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in human thymus// Nature, 2005, #43, 1181-1185.
99. Weksler M., Szabo P. – The effect of age on the B-cell repertoire// J. Clin. Immunol., 2000, #20, 240-244.
100. Weinberger B. et al. – Biology of immune responses to vaccines in elderly persons// Clin. Infect. Dis., 2008, #46, 1078-1080.
101. Weng N., Akbar A., Goronzy J. – CD28⁻ T cells: their role in the age-associated decline of immune function// Trends Immunol., 2009, #30, 306-312.
102. Weng N. – Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt?// Immunity 2006, #24, 495-499.
103. Wikby A. et al. – The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20–100 years of age// Biogerontology, 2008, #9, 299-308.
104. Wong C., Goldstein D. – Impact of aging on antigen presentation cell function of dendritic cells// Curr. Opin. Immunol., 2013, #25, 535-541.
105. Woods J. et al. – Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly// Mech. Ageing Dev., 1999, #109, 1-19.



И.П.КИНТРАЯ, Л.Г.МЕЛИЯ, Р.В.СУЛУХИЯ

**СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ: КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ И
ГЕРНИОПЛАСТИКА**

Национальный медицинский центр им.акад.О.Гудушаури; Институт акушерства, гинекологии
и перинатальной медицины им. К.Чачава, Тбилиси, Грузия

KINTRAI A N., MELIA L., SULUKHIA R.

**SIMULTANEOUS OPERATIONS IN OBSTETRICAL PRACTICE:
CAESAREAN SECTION AND HERNIAPLASTIC**

O.Gudushauri National Medical Centre; Chachava Scientific- Research Institute of Perinatal
Medicine and Obstetrical-Gynaecology, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Our studied is admitted to confirm the advantage of simultaneous operation during obstetrical and surgical pathologies. We studied 43 simultapeous operations in obstetrical which included caesarean section and herniaplastic.

The age of patients ranged from 21 to 36. It was 35 routine planned operation, 7 was urgent. None of the operations were followed by complications due to the increased scop of volume and dimensions of surgical procedures.

Наметившаяся в последние годы тенденция к возрастанию числа больных с сочетанной патологией ,которая по данным ВОЗ достигает 20-30%, диктует необходимость разработки новых подходов к одиомомснтному оперативному лечению данной категории больных. До настоящего времени количество выполняемых сммулятных оперативных вмешательств в гинекологических и хирургических стационарах не соответствует реальной потребности в них. По целому ряду причин, таких как пспхологическая неподготовленность хирургов, гинекологов, анестезиологов, отсутствие технических условий для выполнения такого рода