

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633989>

Иммунное старение с позиции гинекологической эндокринологии: точка отсчёта

М.В. Аверьянова¹, П.А. Вишнякова^{1, 2}, В.В. Киселева^{1, 2}, В.В. Вторушина¹, Л.В. Кречетова¹,
А.В. Ельчанинов^{1, 3}, Т.Х. Фатхудинов^{2, 3}, С.В. Юренева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия;

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

³ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Вступление женщины в период постменопаузы сопровождается рядом изменений в организме, в том числе со стороны иммунной системы. Изучение молекулярных путей, связывающих снижение уровня половых стероидов в постменопаузальный период с иммунным старением, важно для более полного понимания патофизиологии иммунного старения, что позволит точно определить мишени для потенциально возможной терапии аутоиммунных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, а также для профилактики инфекционных болезней у женщин в период постменопаузы.

Цель исследования — сравнить параметры клеточного иммунитета и цитокиновый профиль у женщин в период пери- и ранней постменопаузы.

Материалы и методы. В одноцентровое одномоментное исследование включено 50 женщин в возрасте от 45 до 59 лет в стадии пери- и ранней постменопаузы. Основные субпопуляции клеток крови, такие как цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), NK-клетки (CD56⁺CD16⁺), В-лимфоциты (CD3⁺CD19⁺HLA-DR⁺), классические (CD14⁺⁺CD16⁻), неклассические (CD14⁻CD16⁺⁺) и промежуточные (CD14⁺CD16⁺⁺) моноциты, а также провоспалительные (CD86, CD80, CD40, CX3CR1) и противовоспалительные (CD163, CD206) маркёры на выделенных моноцитарных популяциях анализировали с помощью проточной цитометрии (FACSCalibur; Becton Dickinson, США). Для обнаружения цитокинов плазмы крови использовали метод мультиплексного анализа (Bio-Plex Human Cytokine Screening Panel; Bio-Rad Laboratories, США).

Результаты. Репродуктивное старение у женщин при переходе стадии репродуктивного старения от пери- к постменопаузе сопровождается усилением моноцитассоциированной воспалительной реакции и гуморального ответа, что выражается перераспределением доли моноцитарной популяции в сторону неклассических моноцитов ($p=0,034$) и повышением уровня В-лимфоцитов в 1,8 раза ($p=0,023$), а также значимым ($p=0,022$) повышением уровня МСР-1 — маркёра, ассоциированного с воспалением.

Заключение. Старение иммунной системы у лиц обоего пола — закономерный процесс онтогенеза, и у женщин он соотносится с вступлением в период постменопаузы. Изменения в гормональном фоне с выключением функции яичников закономерно отражаются в композиции иммунных клеток крови и цитокиновом составе её плазмы.

Ключевые слова: иммунная система; иммунитет; эстрогены; менопауза; старение.

Как цитировать:

Аверьянова М.В., Вишнякова П.А., Киселева В.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х., Юренева С.В. Иммунное старение с позиции гинекологической эндокринологии: точка отсчёта // Морфология. 2024. Т. 162, № 1. С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633989>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633989>

Immune aging from the position of gynecological endocrinology: Starting point

Marina V. Averyanova¹, Polina A. Vishnyakova^{1,2}, Victoria V. Kiseleva^{1,2},
Valentina V. Vtorushina¹, Lyubov V. Krechetova¹, Andrey V. Elchaninov^{1,3},
Timur Kh. Fatkhudinov^{2,3}, Svetlana V. Yureneva¹

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

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

³ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Postmenopause is accompanied by several body changes, including those in the immune system. Studying the molecular pathways linking the decrease in the level of sex steroids in the postmenopausal period with immune aging is important to completely understand the pathophysiology of immune aging, which will allow for accurate identification of potential therapy targets for autoimmune, oncological, cardiovascular diseases and prevention of infectious diseases in women during the postmenopausal period.

AIM: To compare cellular immunity and cytokine profile parameters in women during perimenopause and early postmenopause.

MATERIALS AND METHODS: The single-center, cross-sectional study included 50 women aged 45–59 years of reproductive stage, perimenopause, and early postmenopause. The main subpopulations of blood cells, namely, cytotoxic T lymphocytes (CD3⁺CD8⁺), T helper cells (CD3⁺CD4⁺), NK cells (CD56⁺CD16⁺), B lymphocytes (CD3⁺CD19⁺HLA-DR⁺), and classical (CD14⁺⁺CD16⁻), nonclassical (CD14⁻CD16⁺⁺), and intermediate (CD14⁺CD16⁺⁺) monocytes and proinflammatory (CD86, CD80, CD40, and CX3CR1) and anti-inflammatory (CD163, CD206) markers on isolated monocyte populations were analyzed using flow cytometry (FACSCalibur; Becton Dickinson, USA). To detect blood plasma cytokines, a multiplex analysis method was used (Bio-Plex Human Cytokine Screening Panel; Bio-Rad Laboratories, USA).

RESULTS: In women, reproductive aging during the transition stage of reproductive aging from perimenopause to postmenopause is accompanied by increased monocyte-associated inflammatory reaction and humoral response, which is expressed in the redistribution of the monocyte population toward nonclassical monocytes ($p=0.034$) and increased level of B lymphocytes by 1.8 times ($p=0.023$) and significantly ($p=0.022$) increases levels of MCP-1, a marker associated with inflammation.

CONCLUSION: Immune system aging in both sexes is a natural process of ontogenesis, and in women, it correlates with the entry into the postmenopausal period. Hormonal background changes with the shutdown of ovarian function are naturally reflected in the composition of immune cells in the blood and the cytokine composition of its plasma.

Keywords: immune system; immunity; estrogens; menopause; aging.

To cite this article:

Averyanova MV, Vishnyakova PA, Kiseleva VV, Vtorushina VV, Krechetova LV, Elchaninov AV, Fatkhudinov TKh, Yureneva SV. Immune aging from the position of gynecological endocrinology: Starting point. *Morphology*. 2024;162(1):5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633989>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633989>

从妇科内分泌学的角度看免疫老化：一个起点

Marina V. Averyanova¹, Polina A. Vishnyakova^{1,2}, Victoria V. Kiseleva^{1,2},
Valentina V. Vtorushina¹, Lyubov V. Krechetova¹, Andrey V. Elchaninov^{1,3},
Timur Kh. Fatkhudinov^{2,3}, Svetlana V. Yureneva¹

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

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

³ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

摘要

论证。女性进入绝经期后，机体会发生许多变化，包括免疫系统的变化。研究绝经后性激素水平下降与免疫衰老之间的分子途径，对于更全面地理解免疫衰老的病理生理学具有重要意义。这将有助于精确定义绝经后女性的自身免疫、癌症、心血管疾病和预防传染病的潜在治疗目标。

本研究旨在比较围绝经期女性和绝经后早期女性的细胞免疫参数和细胞因子谱。

材料和方法。这项单中心、单阶段研究包括50名年龄在45至59岁之间的围绝经期和绝经后早期女性。主要血细胞亚群，包括细胞毒性T淋巴细胞（CD3+CD8+）、T辅助细胞（CD3+CD4+）、NK细胞（CD56+CD16+）、B淋巴细胞（CD3-CD19+HLA-DR+）、经典单核细胞（CD14⁺⁺CD16⁻）、非经典单核细胞（CD14⁻CD16⁺⁺）和中间单核细胞（CD14⁺CD16⁺⁺）、通过流式细胞仪（FACSCalibur; Becton Dickinson, USA）进行分析。使用多重分析方法（Bio-Plex Human Cytokine Screening Panel; Bio-Rad Laboratories, USA）检测血浆细胞因子。

结果。处于围绝经期到绝经后生殖衰老阶段过渡期间的女性，其生殖衰老伴随着单核细胞相关炎症反应和体液反应的增加。这表现为单核细胞群向非典型单核细胞重新分布（ $p=0.034$ ），B淋巴细胞水平增加1.8倍（ $p=0.023$ ），以及与炎症相关的标志物MCP-1水平显著增加（ $p=0.022$ ）。

结论。男女两性免疫系统的衰老都是本体发育的自然过程，而女性的衰老则与绝经后的到来有关。随着卵巢功能的衰退，荷尔蒙背景的变化自然会反映在免疫细胞的组成和血浆中细胞因子的组成上。

关键词：免疫系统；免疫；雌激素；更年期；衰老。

To cite this article:

Averyanova MV, Vishnyakova PA, Kiseleva VV, Vtorushina VV, Krechetova LV, Elchaninov AV, Fatkhudinov TKh, Yureneva SV. 从妇科内分泌学的角度看免疫老化：一个起点 *Morphology*. 2024;162(1):5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.633989>

Received: 01.07.2024

Accepted: 12.07.2024

Published: 24.07.2024



ОБОСНОВАНИЕ

Вступление женщины в период постменопаузы сопровождается рядом физиологических изменений в организме, в том числе со стороны иммунной системы [1].

Старение иммунной системы отражает возрастные изменения функциональной активности иммунных клеток и их субпопуляционного состава, характеризующиеся сниженным соотношением доли CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов, увеличением числа дифференцированных клеток памяти и эффекторных Т-лимфоцитов, истощением наивных Т-лимфоцитов и снижением количества В-лимфоцитов, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Это понятие имеет многофакторную этиологию, включающую генетические особенности и экологическое влияние [2]. Иммунное старение ассоциировано с уменьшением силы иммунного ответа и увеличением доли аутоиммунных заболеваний из-за накопления разнообразных популяций эффекторных Т-клеток, которые продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов. Считается, что снижение функции яичников у женщин играет дополнительную роль в этиологии так называемой воспалительной теории старения (инфламейджинг) — хронического воспаления низкой интенсивности, характеризующего процесс старения. Известно, что в постменопаузальном периоде у женщин наблюдается повышение уровня таких провоспалительных цитокинов в плазме крови, как фактор некроза опухоли альфа (tumour necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкины (interleukin, IL) 1 β , 6, 8 и 13, а также уменьшение количества неактивированных Т-лимфоцитов и накопление Т-клеток памяти, значительное снижение соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов [3]. Результатом этих изменений является появление ряда функциональных и структурных особенностей, проявляющихся снижением иммунного ответа на инфекции, ослаблением эффективности вакцинации, предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям и слабовыраженному воспалению [4].

Изучение молекулярных путей, которые связывают иммунное старение и снижение уровня половых гормонов в постменопаузальный период, важно для более полного понимания патофизиологии инфламейджинга, что позволит точно определить мишени для потенциально возможного лечения аутоиммунных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, а также для профилактики инфекционных заболеваний у женщин в период постменопаузы [5].

Цель исследования — сравнить параметры клеточного иммунитета и цитокинового профиля у женщин в периоды пери- и ранней постменопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В обсервационное одноцентровое исследование включено 50 женщин, наблюдавшихся в отделении

гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова).

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 45 до 59 лет; стадия репродуктивного старения — пери- и ранняя постменопауза (–1, +1a, +1b, +1c по STRAW+10).

Критерии невключения: ожирение; системные, онкологические, аутоиммунные заболевания; острые респираторные и обострение хронических заболеваний в течение последних 3 мес; приём антибактериальных, иммуномодулирующих препаратов, а также менопаузальной гормональной терапии за 3 мес до исследования.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

Методы регистрации исходов

Всем участникам исследования определяли тяжесть климактерического синдрома с помощью шкалы Грина [6].

Основные субпопуляции клеток крови, такие как цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), NK-клетки (CD56⁺CD16⁺), В-лимфоциты (CD3–CD19⁺HLA–DR⁺), классические (CD14⁺⁺CD16–), неклассические (CD14–CD16⁺⁺) и промежуточные моноциты (CD14⁺CD16⁺⁺), а также провоспалительные (CD86, CD80, CD40, CX3CR1) и противовоспалительные (CD163, CD206) маркёры на выделенных моноцитарных популяциях анализировали с помощью проточной цитометрии (FACSCalibur; Becton Dickinson, США). Для обнаружения 27 цитокинов плазмы крови (IL-1 β ; IL-1ra; IL-2; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-12 [p70]; IL-13; IL-15; IL-17A; Basic FGF; Eotaxin; G-CSF; GM-CSF; IFN- γ ; IP-10; MCP-1 [MCAF]; MIP-1 α ; MIP-1 β ; PDGF-BB; RANTES; TNF- α ; VEGF) использовали метод мультиплексного анализа на приборе Bio-Plex Human Cytokine Screening Panel (Bio-Rad Laboratories, США).

Этическая экспертиза

Исследование зарегистрировано на сайте клинических исследований Clinical Trials.gov, ID NCT05678192, ID протокола 11–11/11.2021 и одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (выписка из протокола № 11 от 11.11.2021). Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

Статистический анализ

Статистический анализ проведён с помощью программных пакетов Microsoft Excel, Statistica 13.5.0. Оценивали характер распределения количественных показателей с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представляли

как M (SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения; при отличном от нормального распределения — как Me [$Q1$; $Q3$], где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили. Для сравнения групп в случае нормального распределения применяли параметрические методы — t -критерий Стьюдента для двух зависимых и независимых переменных. В случае отличного от нормального распределения применяли непараметрические методы — U -критерий Манна–Уитни для двух независимых переменных и критерий Краскела–Уоллиса для оценки достоверности различий между несколькими независимыми переменными. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Для качественных показателей была рассчитана частота (%), для малых независимых выборок сравнение показателей проводили с использованием критериев χ^2 , Пирсона и Фишера. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05, в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 50 женщин в возрасте от 44 до 59 лет, средний возраст — 50,8 (стандартное отклонение — 3,78) года, находящихся в перименопаузе (с продолжительностью аменореи менее 12 мес) и постменопаузе (с продолжительностью аменореи ≥ 12 мес). На основании стадии репродуктивного старения пациентки разделены на две группы: первая — перименопауза ($n=22$), вторая — постменопауза ($n=28$), далее проводили сравнительную оценку показателей иммунной системы. По возрасту, тяжести менопаузальных симптомов (психоэмоциональных, физических, вазомоторных, сексуальных) женщины обеих групп значимо не различались ($p > 0,05$). При внутригрупповом анализе обнаружено, что у пациенток в перименопаузе наиболее тяжёлое проявление имели вазомоторные симптомы, а в постменопаузе — вазомоторные и сексуальные симптомы ($p < 0,0125$).

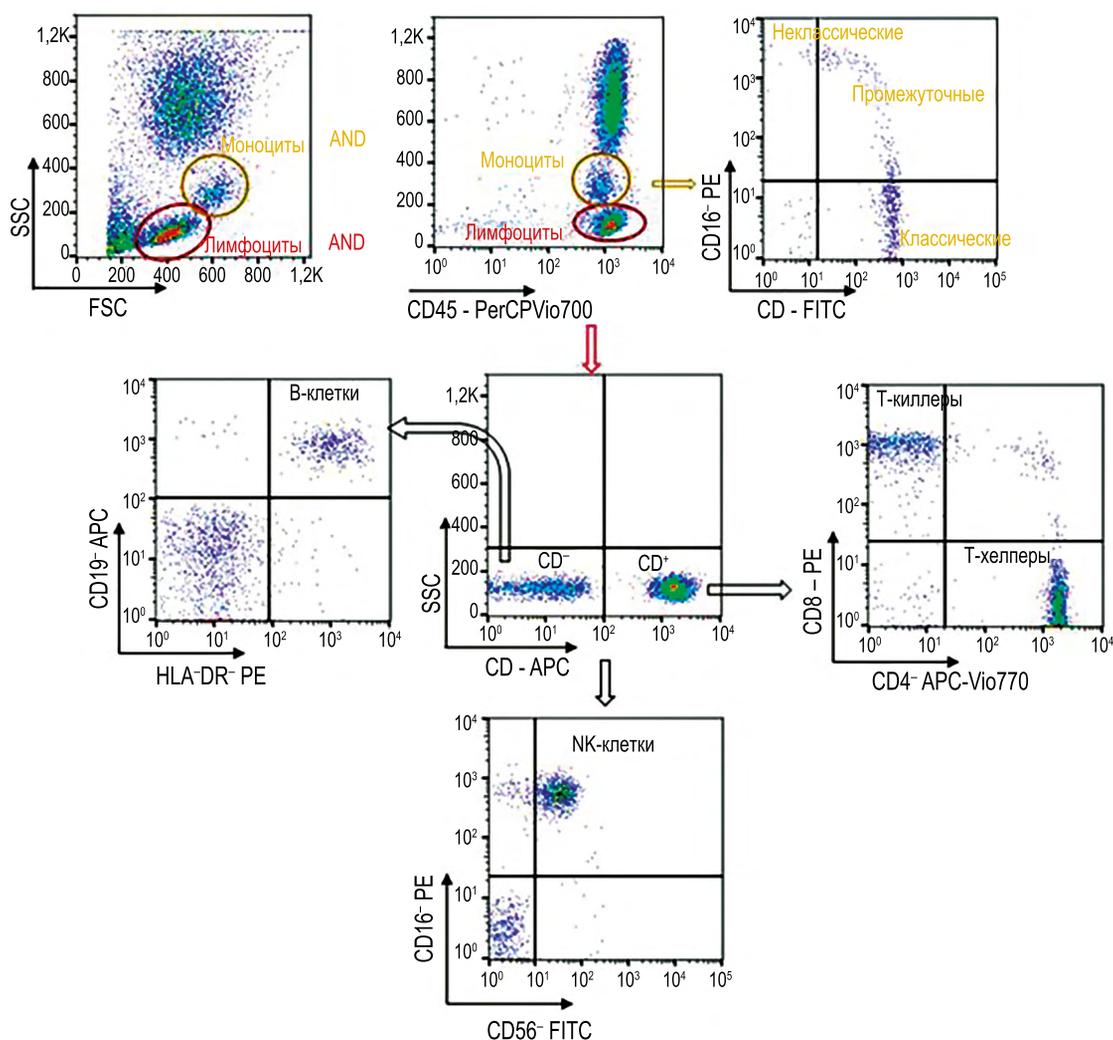


Рис. 1. Постадийное гейтирование общей популяции моноцитов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток.

Fig. 1. Stage-by-stage gating of the general population of monocytes, subpopulations of T- and B-lymphocytes, NK cells.

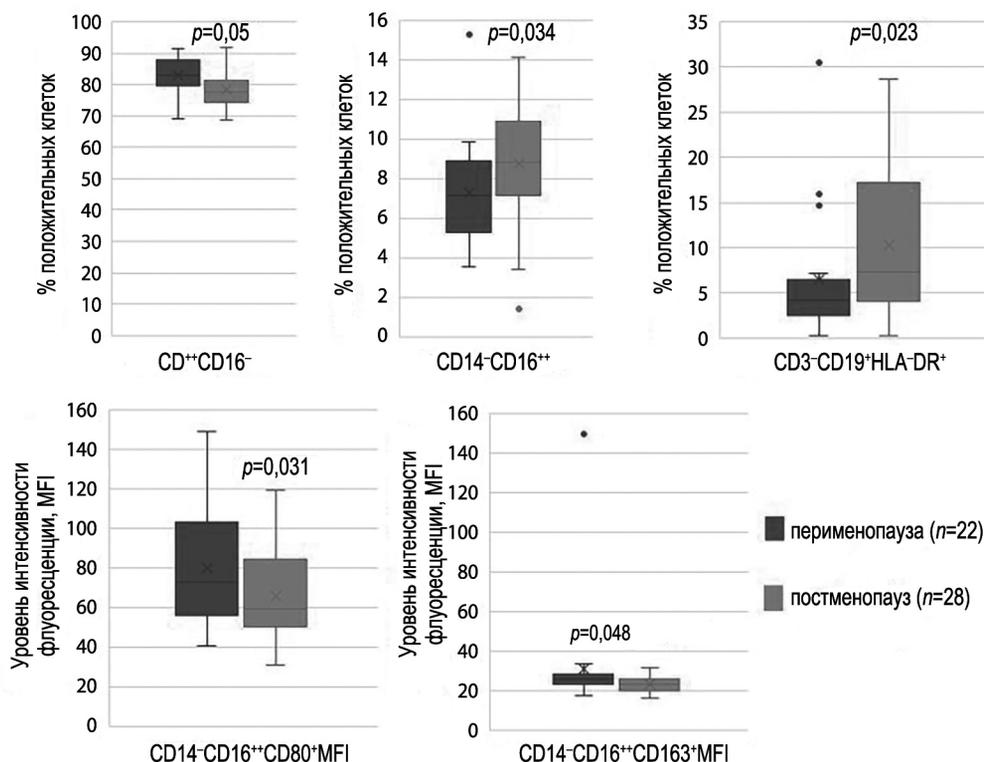


Рис. 2. Значимые различия параметров клеточного иммунитета у женщин в пери- и постменопаузе.
Fig. 2. Significant differences in the parameters of cellular immunity in peri- and postmenopausal women.

Основные результаты исследования

В работе проводился сравнительный анализ параметров иммунной системы женщин в пери- и постменопаузе. Постадийное гейтирование параметров клеточного иммунитета представлено на рис. 1, значимые изменения параметров клеточного иммунитета у женщин в пери- и постменопаузе — на рис. 2. Уровень классических моноцитов (CD14⁺CD16⁻) был значительно выше у пациентов в перименопаузе ($p=0,005$), а уровень неклассических моноцитов (CD14-CD16⁺) — выше у женщин в постменопаузе ($p=0,034$) (см. рис. 2). Определение уровня интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI) выявило значимое повышение экспрессии провоспалительного маркера CD80⁺ ($p=0,031$), а также экспрессии противовоспалительного маркера CD163⁺ ($p=0,048$) на CD14-CD16⁺ неклассических моноцитах у женщин в перименопаузе по сравнению с периодом постменопаузы. Отмечалось также повышение уровня CD3-CD19⁺HLA-DR⁺ В-лимфоцитов ($p=0,034$) у женщин в постменопаузе.

Значимые различия иммунных показателей плазмы крови у женщин в пери- и постменопаузе, определяемые методом мультиплексного анализа, представлены в табл. 1. Повышение уровней прорегенераторного фактора роста фибробластов FGF basic ($p=0,021$) и регулятора периваскулярного воспаления RANTES ($p=0,041$) было определено у женщин в перименопаузе. Уровень провоспалительного маркера хемоаттрактантного белка моноцитов MCP-1

достоверно повышался в постменопаузальном периоде ($p=0,022$) по сравнению с женщинами в период перименопаузы.

Известно, что ожирение ассоциировано с повышением уровня провоспалительных цитокинов, белков острой фазы и адипокинов, способствуя системному хроническому вялотекущему воспалению [7–9], поэтому женщины с ожирением не были включены в исследование. Для оценки связи полученных различий иммунных показателей у женщин в пери- и постменопаузе с клинико-анамнестическими данными (длительность периода отсутствия менструаций и индекс массы тела), которые значимо различались в этих группах, провели корреляционный анализ данных параметров (табл. 2). Согласно полученным данным, для показателей, уровень которых был выше у женщин в перименопаузе, таких как процент классических CD14⁺CD16⁻ моноцитов, FGF basic, выявлены значимые ($p < 0,05$), но слабые обратные корреляционные связи ($r < -0,3$) с длительностью периода отсутствия менструаций. Учитывая, что показатели, значимо различающиеся между женщинами в пери- и постменопаузе, имели корреляционные связи с длительностью периода отсутствия менструаций и не имели корреляционных связей с индексом массы тела, можно сделать вывод, что различие иммунного статуса в пери- и постменопаузе связано преимущественно с репродуктивным старением.

В исследовании выявлено также перераспределение иммунных параметров у женщин в зависимости от стадии репродуктивного старения, что сопровождалось

Таблица 1. Значимые различия иммунных показателей плазмы крови, определяемых методом мультиплексного анализа, у женщин в пери- и постменопаузе

Table 1. Significant differences in immune parameters of blood plasma, determined by the multiplex analysis method, in peri- and postmenopausal women

Показатель Indicator	Перименопауза Perimenopause n=22	Постменопауза Postmenopause n=28	p
FGF basic, пг/мл pg/ml	13,6 [10,3; 16,5]	10,3 [3,28; 13,6]	0,021
MCP-1, пг/мл pg/ml	9,13 [6,21; 11,1]	12,3 [9,58; 14,0]	0,022
RANTES, нг/мл ng/ml	3,56 [3,32; 3,64]	3,16 [2,94; 3,58]	0,041

Примечание: данные представлены как Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили; сравнение показателей выполнено с использованием критерия Манна–Уитни.

Note: data are presented as Me [Q1; Q3], where Me is the median, Q1 and Q3 are the lower and upper quartiles; comparison of indices was performed using the Mann–Whitney test.

Таблица 2. Корреляционная матрица иммунных параметров крови, уровень которых значимо различался у женщин в пери- и постменопаузе, с длительностью периода отсутствия менструаций и индексом массы тела

Table 2. Correlation matrix of immune blood parameters, the level of which differed significantly in peri- and postmenopausal women, with the duration of the period of absence of menstruation and body mass index

Иммунные параметры крови Immune blood parameters	Длительность периода отсутствия менструаций, мес Length of time without menstruation, month	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²
	r (p)	
<i>Показатели, уровень которых выше в перименопаузе Indicators whose levels are higher in perimenopause</i>		
% CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	-0,239 (0,045)	-0,118 (0,205)
CD14 ⁻ CD16 ⁺⁺ CD80 ⁺ MFI	-0,033 (0,821)	0,167 (0,245)
CD14 ⁻ CD16 ⁺⁺ CD163 ⁺ MFI	0,109 (0,457)	0,198 (0,054)
Basic FGF	-0,264 (0,044)	-0,184 (0,238)
RANTES	-0,141 (0,367)	-0,090 (0,567)
<i>Показатели, уровень которых выше в постменопаузе Indicators whose levels are higher in postmenopause</i>		
% CD14 ⁻ CD16 ⁺⁺	0,015 (0,459)	0,113 (0,216)
% CD3 ⁻ CD19 ⁺ HLA ⁻ DR ⁺	-0,198 (0,077)	-0,227 (0,096)
MCP-1	0,123 (0,433)	-0,068 (0,664)

изменением профиля экспрессии цитокинов, в частности повышением провоспалительных маркеров у пациентов в постменопаузе. У женщин в период постменопаузы увеличивалось количество В-лимфоцитов, что, предполагается, делает более напряжённым гуморальный иммунный ответ после физиологического прекращения функции яичников.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании отмечено достоверное повышение уровня MCP-1 у женщин в постменопаузальном периоде ($p=0,022$) в сравнении с пациентами в перименопаузе. Эти результаты соотносятся с известными на сегодняшний день исследованиями, касающимися теории иммунного старения

и формирования хронического слабовыраженного воспаления у пожилых людей [10].

Роль MCP-1 в процессе воспаления заключается в привлечении или усилении экспрессии других воспалительных факторов/клеток. Этот белок прямо или косвенно участвует в патогенезе онкологических, нейровоспалительных, сердечно-сосудистых, аутоиммунных (ревматоидный артрит) заболеваний, а также инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Повышение уровня MCP-1 отмечено у пациентов с COVID-19, и MCP-1 оказался биомаркером тяжёлого течения заболевания наряду с IP-10 [11]. MCP-1 является ключевым модулятором атерогенеза [12, 13]. Ряд авторов считает, что MCP-1 также влияет на остеокластогенез [14, 15].

А. Тапi и соавт. [16] в своём исследовании показали, что уровень MCP-1 повышался с увеличением стадии репродуктивного старения у женщин и имел достоверную положительную корреляцию с уровнем фолликулостимулирующего гормона во время менопаузального перехода ($r=0,215$; $p < 0,01$).

Интересной находкой явились данные изменения субпопуляций моноцитов с возрастом. Уровень классических моноцитов ($CD14^{++}CD1^{-}$) — основных источников макрофагов в ткани — был значимо выше у женщин в перименопаузальном периоде ($p=0,005$), а уровень неклассических моноцитов ($CD14^{-}CD16^{++}$), отвечающих за фагоцитоз дебриса в сосудах, воспаление, был выше у женщин в постменопаузе ($p=0,034$). Эти данные косвенно подтверждают гипотезу эволюционного возникновения неклассической моноцитарной субпопуляции из классических моноцитов. В ряде работ переход классических моноцитов в неклассические был подтверждён с помощью удаления циркулирующих моноцитов клодронатом и дальнейшей инъекцией радиоактивно меченых клеток на мышах [17, 18], крысах [19] и макаках [20], в том числе наблюдался у человека [21] и, следовательно, представляет собой эволюционно консервативную программу. Однако это не исключает того, что некоторые клетки неклассического пула моноцитов могут развиваться, не проходя стадию классических моноцитов [22].

В исследовании наблюдалось перераспределение субпопуляций моноцитов (переход классических моноцитов в неклассические) у женщин с увеличением стадии репродуктивного старения. У женщин в перименопаузе доля неклассической субпопуляции была ниже, что, по-видимому, стимулировало функциональную активность оставшихся моноцитов, выражавшуюся в повышении экспрессии как про- ($CD80^{+}$), так и противовоспалительных ($CD163^{+}$) маркёров у неклассических моноцитов в перименопаузе.

По результатам ряда исследований, посвящённых функциям моноцитов в контексте старения, выявлены дополнительные доказательства возрастной дисрегуляции воспалительных реакций. Некоторые из них показывают, что количество воспалительных моноцитов увеличивается у пациентов с возрастом [23]. Отмечено также повышение уровня $CD3^{-}CD19^{+}HLA^{-}DR^{+}$ В-лимфоцитов у женщин в постменопаузе ($p=0,034$). С возрастом происходят значительные изменения всех В-клеточных субпопуляций, в результате чего может нарушаться гуморальный иммунный ответ. Согласно литературным данным, количество периферических В-лимфоцитов с возрастом не меняется, но наблюдаются изменения субпопуляционного состава. Как и в случае с популяцией Т-лимфоцитов, периферический В-клеточный пул заполняется клетками памяти, подвергшимися воздействию антигена за счёт одновременного снижения количества неактивированных В-лимфоцитов [24].

Согласно мировой статистике, стали отчётливо видны демографические тенденции к увеличению продолжительности жизни и общему старению населения. Старение

иммунной системы у лиц обоего пола — закономерный процесс онтогенеза, и у женщин он соотносится с вступлением в период постменопаузы и выключением функции яичников. Наши результаты сравнения параметров иммунной системы женщин одной возрастной группы, но с разной стадией репродуктивного старения (пери- и ранняя постменопауза) ещё раз подтверждают вышесказанное утверждение. В связи с этим актуальным является вопрос профилактики возрастассоциированных заболеваний (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др.) у женщин, перешагнувших рубеж менопаузы, и влияние менопаузальной гормональной терапии на иммунную систему женщин в пери- и постменопаузе в этом аспекте представляет научный интерес и клиническую значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение репродуктивной системы (переход от пери- к постменопаузе) у женщин сопровождается усилением моноцитассоциированной воспалительной реакции и гуморального ответа, что отмечается в перераспределении доли моноцитов в сторону неклассической популяции и повышении уровня $CD3^{-}CD19^{+}HLA^{-}DR^{+}$ В-лимфоцитов и MCP-1 — маркёра, ассоциированного с воспалением. Ввиду провоспалительной направленности изменений, ассоциированных со старением иммунной системы у женщин при переходе стадии репродуктивного старения от пери- к постменопаузе, предпочтительным представляется «ранний» старт менопаузальной гормональной терапии в период перименопаузы.

Учитывая полученные результаты исследования, интересно продолжить изучение влияния менопаузальной гормональной терапии на клеточные параметры иммунной системы и цитокиновый профиль, чтобы внести ясность в актуальный вопрос, можем ли мы замедлить или обратить вспять иммунное старение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РФФ № 24-25-00203).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.В. Аверьянова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи, ведение пациентов, пробоподготовка; П.А. Вишнякова — дизайн исследования, подготовка и написание текста статьи, проведение проточной цитометрии; В.В. Киселева — написание текста статьи, проведение проточной цитометрии; В.В. Вторушина, Л.В. Кречетова — написание текста статьи, проведение мультиплексного анализа; А.В. Ельчанинов,

T.X. Фатхудинов — дизайн исследования, подготовка и написание текста статьи; С.В. Юренева — дизайн исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи, ведение пациентов.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by Russian Science Foundation (grant number 24-25-00203).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data

for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.V. Averyanova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article, patient management, sample preparation; P.A. Vishnyakova — study design, preparation and writing of the article, flow cytometry; V.V. Kiseleva — writing the text of the article, performing flow cytometry; V.V. Vtorushina, L.V. Krechetova — writing the text of the article, conducting multiplex analysis; A.V. Elchaninov, T.Kh. Fatkhudinov — research design, preparation and writing of the article; S.V. Yureneva — study design, literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article, patient management.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. The hallmarks of aging // *Cell*. 2013. Vol. 153, N 6. P. 1194–217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Sadighi Akha A.A. Aging and the immune system: An overview // *J Immunol Methods*. 2018. N 463. P. 21–26. doi: 10.1016/j.jim.2018.08.005
- Kim O.Y., Chae J.S., Paik J.K., et al. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women // *Age (Dordr)*. 2012. Vol. 34, N 2. P. 415–425. EDN: DYUSZH doi: 10.1007/s11357-011-9244-2
- Cevenini E., Monti D., Franceschi C. Inflamm-aging // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013. Vol. 16, N 1. P. 14–20. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835ada13
- Vrachnis N., Zygouris D., Iliodromiti Z., et al. Probing the impact of sex steroids and menopause-related sex steroid deprivation on modulation of immune senescence // *Maturitas*. 2014. Vol. 78, N 3. P. 174–178. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.014
- Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale // *Maturitas*. 1998. Vol. 29, N 1. P. 25–31. doi: 10.1016/s0378-5122(98)00025-5
- Xu S., Lu F., Gao J., Yuan Y. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue // *Obes Rev*. 2024. Vol. 25, N 6. P. e13724. EDN: TWDHYD doi: 10.1111/obr.13724
- Zamboni M., Nori N., Brunelli A., Zoico E. How does adipose tissue contribute to inflammaging? // *Exp Gerontol*. 2021. N 143. P. 111162. doi: 10.1016/j.exger.2020.111162
- Singh A., Mayengbam S.S., Yaduvanshi H., et al. Obesity programs macrophages to support cancer progression // *Cancer Res*. 2022. Vol. 82, N 23. P. 4303–4312. EDN: BMGNGA doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1257
- Pinke K.H., Calzavara B., Faria P.F., et al. Proinflammatory profile of in vitro monocytes in the ageing is affected by lymphocytes presence // *Immun Ageing*. 2013. Vol. 10, N 1. P. 22. EDN: MLAMZL doi: 10.1186/1742-4933-10-22
- Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease // *Int Immunopharmacol*. 2021. Vol. 101, Pt B.P. 107598. EDN: MNHFFG doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
- Gerszten R.E., Garcia-Zepeda E.A., Lim Y.C., et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions // *Nature*. 1999. Vol. 398, N 6729. P. 718–723. doi: 10.1038/19546
- Pervin S., Singh R., Rosenfeld M.E., et al. Estradiol suppresses MCP-1 expression in vivo: Implications for atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998. Vol. 18, N 10. P. 1575–1582. doi: 10.1161/01.atv.18.10.1575
- Kim M.S., Day C.J., Morrison N.A. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor-(kappa)B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation // *J Biol Chem*. 2005. Vol. 280, N 16. P. 16163–16169. doi: 10.1074/jbc.M412713200
- Hopwood B., Tsykin A., Findlay D.M., Fazzalari N.L. Gene expression profile of the bone microenvironment in human fragility fracture bone // *Bone*. 2009. Vol. 44, N 1. P. 87–101. doi: 10.1016/j.bone.2008.08.120
- Tani A., Yasui T., Matsui S., et al. Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition // *Cytokine*. 2013. Vol. 62, N 1. P. 86–90. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.011
- Tacke F., Ginhoux F., Jakubczak C., et al. Immature monocytes acquire antigens from other cells in the bone marrow and present them to T cells after maturing in the periphery // *J Exp Med*. 2006. Vol. 203, N 3. P. 583–597. doi: 10.1084/jem.20052119
- Varol C., Landsman L., Fogg D.K., et al. Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells // *J Exp Med*. 2007. Vol. 204, N 1. P. 171–180. doi: 10.1084/jem.20061011
- Yrlid U., Jenkins C.D., MacPherson G.G. Relationships between distinct blood monocyte subsets and migrating intestinal lymph dendritic cells in vivo under steady-state conditions // *J Immunol*. 2006. Vol. 176, N 7. P. 4155–4162. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4155
- Sugimoto C., Hasegawa A., Saito Y., et al. Differentiation kinetics of blood monocytes and dendritic cells in macaques: Insights to understanding human myeloid cell development // *J Immunol*. 2015. Vol. 195, N 4. P. 1774–1781. doi: 10.4049/jimmunol.1500522
- Patel A.A., Zhang Y., Fullerton J.N., et al. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation // *J Exp Med*. 2017. Vol. 214, N 7. P. 1913–1923. doi: 10.1084/jem.20170355
- Carlin L.M., Stamatiades E.G., Auffray C., et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal // *Cell*. 2013. Vol. 153, N 2. P. 362–375. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.010

23. Hearps A.C., Martin G.E., Angelovich T.A., et al. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function // *Aging Cell*. 2012. Vol. 11, N 5. P. 867–875. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00851.x

24. Ghosh M., Rodriguez-Garcia M., Wira C.R. The immune system in menopause: Pros and cons of hormone therapy // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014. N 142. P. 171–175. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.003

REFERENCES

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039

2. Sadighi Akha AA. Aging and the immune system: An overview. *J Immunol Methods*. 2018;(463):21–26. doi: 10.1016/j.jim.2018.08.005

3. Kim OY, Chae JS, Paik JK, et al. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Dordr)*. 2012;34(2):415–425. EDN: DYUSZH doi: 10.1007/s11357-011-9244-2

4. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(1):14–20. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835ada13

5. Vrachnis N, Zygouris D, Ilidromiti Z, et al. Probing the impact of sex steroids and menopause-related sex steroid deprivation on modulation of immune senescence. *Maturitas*. 2014;78(3):174–178. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.014

6. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 1998;29(1):25–31. doi: 10.1016/s0378-5122(98)00025-5

7. Xu S, Lu F, Gao J, Yuan Y. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue. *Obes Rev*. 2024;25(6):e13724. EDN: TWDHYD doi: 10.1111/obr.13724

8. Zamboni M, Nori N, Brunelli A, Zoico E. How does adipose tissue contribute to inflammaging? *Exp Gerontol*. 2021;(143):111162. doi: 10.1016/j.exger.2020.111162

9. Singh A, Mayengbam SS, Yaduvanshi H, et al. Obesity programs macrophages to support cancer progression. *Cancer Res*. 2022;82(23):4303–4312. EDN: BMGNGA doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1257

10. Pinke KH, Calzavara B, Faria PF, et al. Proinflammatory profile of in vitro monocytes in the ageing is affected by lymphocytes presence. *Immun Ageing*. 2013;10(1):22. EDN: MLAMZL doi: 10.1186/1742-4933-10-22

11. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598. EDN: MNHFG doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598

12. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature*. 1999;398(6729):718–723. doi: 10.1038/19546

13. Pervin S, Singh R, Rosenfeld ME, et al. Estradiol suppresses MCP-1 expression in vivo: Implications for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(10):1575–1582. doi: 10.1161/01.atv.18.10.1575

14. Kim MS, Day CJ, Morrison NA. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor-(kappa)B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *J Biol Chem*. 2005;280(16):16163–16169. doi: 10.1074/jbc.M412713200

15. Hopwood B, Tsykin A, Findlay DM, Fazzalari NL. Gene expression profile of the bone microenvironment in human fragility fracture bone. *Bone*. 2009;44(1):87–101. doi: 10.1016/j.bone.2008.08.120

16. Tani A, Yasui T, Matsui S, et al. Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition. *Cytokine*. 2013;62(1):86–90. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.011

17. Tacke F, Ginhoux F, Jakubzick C, et al. Immature monocytes acquire antigens from other cells in the bone marrow and present them to T cells after maturing in the periphery. *J Exp Med*. 2006;203(3):583–597. doi: 10.1084/jem.20052119

18. Varol C, Landsman L, Fogg DK, et al. Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells. *J Exp Med*. 2007;204(1):171–180. doi: 10.1084/jem.20061011

19. Yrlid U, Jenkins CD, MacPherson GG. Relationships between distinct blood monocyte subsets and migrating intestinal lymph dendritic cells in vivo under steady-state conditions. *J Immunol*. 2006;176(7):4155–4162. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4155

20. Sugimoto C, Hasegawa A, Saito Y, et al. Differentiation kinetics of blood monocytes and dendritic cells in macaques: Insights to understanding human myeloid cell development. *J Immunol*. 2015;195(4):1774–1781. doi: 10.4049/jimmunol.1500522

21. Patel AA, Zhang Y, Fullerton JN, et al. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J Exp Med*. 2017;214(7):1913–1923. doi: 10.1084/jem.20170355

22. Carlin LM, Stamatiades EG, Auffray C, et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell*. 2013;153(2):362–375. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.010

23. Hearps AC, Martin GE, Angelovich TA, et al. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function. *Aging Cell*. 2012;11(5):867–875. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00851.x

24. Ghosh M, Rodriguez-Garcia M, Wira CR. The immune system in menopause: Pros and cons of hormone therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;(142):171–175. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.003

ОБ АВТОРАХ

* **Аверьянова Марина Владимировна;**

адрес: Россия, 117997, Москва, Академика Опарина, д. 4;
ORCID: 0000-0002-2995-5228;
e-mail: marisha199022@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Marina V. Averyanova;**

address: 4 Academician Oparina street, 117997 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-2995-5228;
e-mail: marisha199022@mail.ru

Вишнякова Полина Александровна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-8650-8240;
eLibrary SPIN: 3406-3866;
e-mail: vpa2002@mail.ru

Киселева Виктория Викторовна;
ORCID: 0000-0002-3001-4820;
eLibrary SPIN: 2698-1448;
e-mail: victoria.kurnosova.1991@gmail.com

Вторушина Валентина Валентиновна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8406-3206;
eLibrary SPIN: 4593-5961;
e-mail: v_vtorushina@oparina4.ru

Кречетова Любовь Валентиновна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5023-3476;
eLibrary SPIN: 1201-4297;
e-mail: l_krechetova@oparina4.ru

Ельчанинов Андрей Владимирович, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-2392-4439;
eLibrary SPIN: 5160-9029;
e-mail: elchandrey@yandex.ru

Фатхудинов Тимур Хайсамудинович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6498-5764;
eLibrary SPIN: 7919-8430;
e-mail: tfat@yandex.ru

Юренева Светлана Владимировна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2864-066X;
eLibrary SPIN: 3623-9149;
e-mail: syureneva@gmail.com

Polina A. Vishnyakova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-8650-8240;
eLibrary SPIN: 3406-3866;
e-mail: vpa2002@mail.ru

Victoria V. Kiseleva;
ORCID: 0000-0002-3001-4820;
eLibrary SPIN: 2698-1448;
e-mail: victoria.kurnosova.1991@gmail.com

Valentina V. Vtorushina, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8406-3206;
eLibrary SPIN: 4593-5961;
e-mail: v_vtorushina@oparina4.ru

Lyubov V. Krechetova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5023-3476;
eLibrary SPIN: 1201-4297;
e-mail: l_krechetova@oparina4.ru

Andrey V. Elchaninov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-2392-4439;
eLibrary SPIN: 5160-9029;
e-mail: elchandrey@yandex.ru

Timur Kh. Fatkhudinov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6498-5764;
eLibrary SPIN: 7919-8430;
e-mail: tfat@yandex.ru

Svetlana V. Yureneva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-2864-066X;
eLibrary SPIN: 3623-9149;
e-mail: syureneva@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author