

Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные со старением иммунной системы

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1, 2}, Е.А. Поезжаев¹,
С.В. Ковалева, д.м.н., проф.¹, Г.А. Чудилова, д.б.н., проф.¹

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Поезжаев Е.А., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные со старением иммунной системы. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (38): 50–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-38-50-58

Нейтрофильные гранулоциты являются одними из основных звеньев иммунной системы, вовлеченных в процесс иммуностарения. Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные со старением иммунной системы, приводят к несостоятельности эффекторных механизмов противоинфекционного иммунитета, а также к развитию возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов, что диктует необходимость всестороннего изучения функционирования нейтрофильных гранулоцитов при иммуностарении. Описано множество изменений, связанных со старением данных клеток: нарушение фагоцитарной и микробицидной активности, ассоциированное с развитием хронического воспаления низкой степени активности; дефекты молекулярного сигналинга, приводящие к снижению способности к хемотаксису, адгезии и дегрануляции; нарушение клеточной биоэнергетики; нарушение процессов апоптоза; истощение функциональной активности клеток вследствие длительной стимуляции антигенами; дефекты образования нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей. Кроме того, отмечены многочисленные фенотипические изменения нейтрофильных гранулоцитов, приводящие к реверсивной трансэндотелиальной миграции с последующим повреждением тканей и органов активными формами кислорода и протеолитическими ферментами, что предрасполагает к возникновению и прогрессированию возраст-ассоциированных заболеваний. Многообразие вариантов дисфункций и патологии стареющих нейтрофильных гранулоцитов и тяжесть последствий этих нарушений обуславливают необходимость выявления иммунофенотипов старения данных клеток, что позволит определить потенциальные точки приложения иммуномодулирующих субстанций с позитивным иммуномодулирующим потенциалом, а также даст возможность восстанавливать адекватное функционирование важнейшего звена противомикробной иммунной защиты у лиц пожилого и старческого возраста, позитивно влиять на развитие и течение возраст-ассоциированных заболеваний и тем самым способствовать увеличению продолжительности и улучшению качества жизни представителей данной возрастной группы.

Ключевые слова: старение, нейтрофильные гранулоциты, иммунодефицит

Введение

Длительное время существовало устойчивое мнение о том, что нейтрофильные гранулоциты (НГ) – конечно дифференцированные короткоживущие клетки врожденной иммунной системы (ИС), которые постоянно производятся костным мозгом в больших количествах, быстро вступают в апоптоз и не успевают испытать на себе изменения, связанные с иммуностарением [1]. К настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных, свидетельствующих о том, что НГ являются одним из основных игроков ИС, вовлеченных в иммуностарение [2, 3]. При старении НГ возникают различные

дефекты противоинфекционного иммунитета, что может приводить к более тяжелому, длительному и устойчивому к традиционной терапии течению инфекционно-воспалительных заболеваний [4]. Кроме того, дисфункции стареющих НГ, формирующиеся в процессе старения ИС, изменяют характер иммунного ответа на антигены, что обуславливает развитие возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов [5]. Эти обстоятельства диктуют необходимость дальнейшего всестороннего изучения неизвестных до настоящего времени негативных изменений эффекторных и регуляторных функций НГ, ассоциированных с иммуностарением.

Нарушения фагоцитарной и микробицидной эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные со старением иммунной системы

Установлено, что НГ лиц пожилого и старческого возраста характеризуются нарушением фагоцитарной и микробицидной функций. Так, при старении снижено количество активно фагоцитирующих НГ, в процессе реализации фагоцитарного акта страдает процесс захвата патогена, в частности *Streptococcus pneumoniae* и *Escherichia coli*. Кроме того, нарушен киллинг поглощенного патогена [6]. Эти особенности дефектного функционирования НГ обуславливают формирование их неадекватного реагирования на патоген, что негативно отражается на эффективности вакцинации лиц пожилого и старческого возраста против пневмококковой инфекции [7].

Происходящие при старении изменения НГ, описанные выше, способствуют развитию состояния, охарактеризованного как хроническое персистирующее неразрешающееся асептическое воспаление низкой степени активности, известное в научной литературе как inflammaging [8]. Inflammaging возникает вследствие накопления стареющих (сенесцентных) клеток, которые, несмотря на утрату способности к пластичной трансформации, остаются активными, способными к синтезу и продукции провоспалительных цитокинов. Такой фенотип НГ, ассоциированный со старением, получил название секреторного фенотипа (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [9]. Провоспалительные цитокины, особенно фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α), при действии на НГ индуцируют в них синтез активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), вследствие чего для пожилых лиц характерен более высокий спонтанный уровень продукции ROS НГ по сравнению с молодыми лицами. Однако при длительной стимуляции эффекторные механизмы микробицидной активности НГ истощаются, что приводит к сниженной продукции ROS в ответ на стимуляцию и обуславливает нарушенный киллинг патогенов. При этом для долгожителей характерны сопоставимые с молодыми людьми уровни спонтанной и стимулированной продукции ROS НГ, что свидетельствует о сохранении их микробицидной оксидантной функции [10].

Дефекты молекулярного сигналинга, обуславливающие возраст-ассоциированную дисфункцию нейтрофильных гранулоцитов

Были выявлены многочисленные дефекты молекулярного сигналинга, характерные для НГ лиц пожилого и старческого возраста, обуславливающие нарушения их эффекторных функций. Так, установлено, что НГ лиц пожилого и старческого возраста осуществляют хемотаксис менее эффективно, чем НГ молодых лиц [11]. При этом подвижность как таковая (хемотаксис) при старении не утрачивается, однако нарушается способность к направленному движению по градиенту концентрации хемоаттрактанта, что приводит к задержке миграции НГ в очаг воспаления и повре-

ждению тканей вследствие секреции НГ нейтрофильной эластазы [12]. Было выявлено, что данный феномен связан с более высокой базальной активностью фосфоинозитид-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) в стареющих НГ и блокирование PI3K γ и PI3K δ восстанавливает эффективность хемотаксиса [13].

Кроме того, стареющие НГ характеризуются нарушенным сигналингом при связывании fMLP с формилпептидным рецептором 1 (formyl peptide receptor 1, FPR1). В норме данное взаимодействие активирует фосфолипазу C (phospholipase C, PLC), что приводит к синтезу инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Инозитолтрифосфат инициирует повышение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}). НГ пожилых людей характеризуются сниженной концентрацией Ca^{2+} внутри клетки в ответ на стимуляцию, однако в покое состоянии концентрация ионизированного кальция выше, чем у молодых лиц [14]. Диацилглицерол инициирует транслокацию протеинкиназы C на мембрану и фосфорилирование киназ семейства активируемых митогеном протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase, MAPK): p38, ERK1/2. В НГ пожилых лиц отмечается дефект данных сигнальных каскадов, что приводит к нарушению хемотаксиса и адгезии.

Активацию НГ в ответ на стимуляцию предотвращает и нарушение восприятия сигнала через гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF). У молодых лиц в ответ на действие GM-CSF происходит удаление с цитоплазматической мембраны фосфатазы 1, содержащей домен 2 области гомологии Src (Src homology region 2 domain-containing phosphatase 1, SHP-1), негативного регулятора проведения сигнала, который дефосфорилирует активационные мотивы ITAM, что предотвращает переход клетки в активированное состояние. Напротив, в пожилом возрасте SHP-1 постоянно находится на цитоплазматической мембране и не удаляется с нее при действии GM-CSF, что приводит к невозможности запуска активационных сигнальных каскадов, опосредующих синтез ROS и дегрануляцию [15].

Был также выявлен дефектный сигналинг, опосредованный триггерным рецептором 1, экспрессируемым на миелоидных клетках (trigger receptor expressed on myeloid cells 1, TREM1, CD354). TREM1 является активационным рецептором, который экспрессируется на НГ и макрофагах, и при инфекционно-воспалительных процессах плотность его экспрессии на данных клетках увеличивается, что отражает их активацию [16]. В НГ сигнал через TREM1 запускает фагоцитоз, дегрануляцию, продукцию ROS, а также синтез цитокинов и хемокинов [17]. Продукция ROS опосредуется активацией p38 MAPK и PKC θ , которые в свою очередь активируются PI3K и PKC γ , запускающими также фагоцитоз. Продукция цитокинов и хемокинов регулируется ERK1/2, Jak/STAT, Akt и NF- κ B [18]. При этом TREM1 обладает синергизмом с толл-подобным рецептором 4 (toll-like receptor 4, TLR-4), усиливая ответ клетки на стимуляцию липополиса-

харидом (lipopolysaccharide, LPS), а нокаут гена, кодирующего TREM1, приводит к снижению экспрессии сигнальных белков, активируемых TLR-4 [19]. При старении не отмечается индукции синтеза ROS в ответ на сигнал через TREM1, а также выявлено снижение уровня фосфорилирования Akt и PLC γ , что приводит к нарушению эффекторных функций НГ у пожилых лиц и обуславливает более тяжелое течение инфекционно-воспалительных заболеваний [20].

Наконец, отмечено, что в НГ пожилых лиц в ответ на сигнал через TLR-1 не происходит повышения потребления глюкозы, что отражает нарушение клеточной биоэнергетики, не повышается плотность экспрессии CD11b и не происходит шеддинг CD62L, что может быть связано со сниженной концентрацией адаптерного белка MyD88 на цитоплазматической мембране и также свидетельствует о дефекте запуска активационных сигнальных путей [21].

Одним из факторов, способствующих нарушению эффекторных функций НГ в пожилом возрасте, является дефект антиапоптотических сигнальных путей. Так, установлено, что с возрастом нарушается запуск антиапоптотических сигнальных путей при действии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), GM-CSF, TNF- α , интерлейкина 6 (interleukin 6, IL-6), стероидных гормонов, LPS, что приводит к дисбалансу активности про- и антиапоптотических белков семейства Bcl2 (Bax, Bad, Mcl1, BclXL), а именно к отсутствию повышения концентрации антиапоптотического белка Mcl1 при сопоставимой с таковой у молодых лиц концентрации проапоптотического белка Bax [22]. Нарушение антиапоптотического действия GM-CSF на НГ связывают с дефектом сигнальных путей Jak2-STAT5 и Ras-Raf-1-MEK-ERK1/2, опосредующих выживаемость клеток, а также со снижением базального уровня экспрессии супрессора цитокинового сигналинга 1 (suppressor of cytokine signalling 1, SOCS1) и SOCS3 [23], в результате чего в стареющих НГ активируется каспаза 3 и они подвергаются апоптозу. Повышенная частота апоптоза НГ в очаге инфекционного воспаления может являться одной из причин нарушения противинфекционного иммунитета у лиц пожилого и старческого возраста.

Кроме того, важным молекулярным механизмом бактерицидности НГ, подвергающимся нарушению при старении, является образование внеклеточного аденозина (extracellular adenosine, EAD) и его взаимодействие с рецепторами [24]. Было установлено, что при повреждении тканей, возникающем в очаге воспаления при инфекционных заболеваниях, из клеток выходит аденозинтрифосфат (АТФ). Далее данная молекула метаболизируется CD39 с образованием аденозинмонофосфата (АМФ), а затем АМФ дефосфорилируется CD73 и образуется EAD. EAD взаимодействует с рецепторами A1, A2A, A2B, A3, оказывая различные, часто противоположные эффекты на функционирование НГ [25]. Обнаружено, что образование EAD и его связывание с рецептором A1 играют важную роль в их антимикробной активности, в частности во внутри-

клеточном киллинге *S. pneumoniae*, что подтверждается развитием тяжелых бактериальных инфекций, вызванных данным возбудителем, у мышей с нокаутом гена, кодирующего CD73 [26].

При старении экспрессия CD73 и образование EAD снижаются, что сопровождается нарушением способности НГ к внутриклеточному киллингу *S. pneumoniae*, причем при переносе НГ от молодых мышей дикого типа старым мышам улучшается клиническое течение инфекционных заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*, чего не происходит при переносе НГ от мышей с нокаутом гена, кодирующего CD73 [27].

Истощение нейтрофильных гранулоцитов при иммуностарении

Многочисленные данные свидетельствуют о значительном влиянии на процесс старения клеток ИС характера и уровня антигенной нагрузки, которой подвергался человек в течение своей жизни [28, 29]. С одной стороны, в ответ на попадание в организм антигена клетки адаптивного иммунитета формируют иммунологическую память. В то же время после первого контакта с различными антигенами в клетках врожденного иммунитета происходят эпигенетические и метаболические изменения, позволяющие им более эффективно осуществлять свои эффекторные функции. При повторном контакте с теми же антигенами включаются механизмы, получившие название «врожденная иммунологическая память», или «тренированный иммунитет» (trained immunity), что значительно улучшает эффективность функционирования НГ [30]. При длительной антигенной стимуляции в условиях хронического воспаления, а также при длительном персистировании антигенов без воспалительных реакций наступает функциональное истощение клеток ИС, то есть развивается «состояние неотвечаемости», что проявляется отсутствием адекватного реагирования на различные чужеродные антигены при старении [29]. Вначале было описано функциональное истощение Т-лимфоцитов, например Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ при онкологических заболеваниях, однако в дальнейшем стало известно, что клетки врожденного иммунитета, в том числе НГ, также могут претерпевать функциональное истощение [31]. Так, установлено, что НГ в условиях длительной стимуляции LPS начинают экспрессировать ингибиторные молекулы лиганда белка программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) и сигнальный регуляторный белок α (signal regulatory protein α , SIRP α), параллельно экспрессируют большее количество молекул адгезии CD11b, CD29, ICAM-1 и меньшее – CD62L и CXCR2 [32]. Выявлено, что данное изменение фенотипа НГ возникает при связывании LPS с TLR-4, после чего происходит запуск MyD88-независимого сигнального пути, опосредованного адаптерной молекулой 2, содержащей домен TIR (TIR-domain containing adapter molecule 2, TICAM-2). В то же время при нокауте гена, кодирующего TICAM-2, данный фенотип НГ не развивается. НГ в состоянии истощения способны супрессировать



активацию Т-лимфоцитов: связывание PD-L1 с PD1 предотвращает развитие адекватного иммунного ответа Т-клеток на антиген. Фагоцитоз НГ значительно снижен вследствие его подавления SIRPα [32]. Кроме того, повышенная экспрессия молекул адгезии predisposes стареющие функционально истощенные НГ к экстравазации и дальнейшей агрегации в тканях. Показано, что субпопуляция НГ с фенотипом CD11c^{bright}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD16^{bright}, образующаяся при длительно персистирующем воспалении, способна супрессировать Т-клеточный иммунный ответ посредством образования иммунного синапса с Т-хелперами и секреции в него ROS. В результате подавляются пролиферация Т-хелперов, что приводит к снижению уровня секреции как Th1-, так и Th2-ассоциированных цитокинов [33].

Нарушения нейроиммуноэндокринной регуляции, обуславливающие старение нейтрофильных гранулоцитов

Иммунная, нервная и эндокринная системы работают взаимосвязанно, формируя нейроиммуноэндокринный комплекс. Эти системы неразрывно связаны между собой и взаимно регулируют деятельность друг друга. Нарушения функционирования одной из систем мгновенно вызывают дисрегуляторные расстройства функционирования других. Продemonстрировано, что концентрация дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в крови снижается с возрастом. Его дефицит приводит к развитию не только гериатрических синдромов (главным образом, старческой астении) [34], но и к возрастной дисфункции ИС, так как ДГЭА-С активирует в НГ протеинкиназу С, запуская синтез ROS. Вследствие этого дефицит ДГЭА-С, наблюдаемый в пожилом и старческом возрасте, обуславливает снижение способности НГ к киллингу захваченных *E. coli* и *S. pneumoniae* [35].

Фенотипические изменения субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при иммуностарении

Для иммуностарения характерны изменения субпопуляционного состава НГ, отличающиеся большим полиморфизмом. В научной литературе встречаются весьма противоречивые данные относительно характеристик субпопуляций НГ при старении. Эти обстоятельства диктуют необходимость дальнейшего углубленного изучения и корректного иммунофенотипирования функционально значимых субпопуляций НГ при иммуностарении.

К настоящему времени установлено, что одним из наиболее значимых факторов, приводящих к изменению фенотипа НГ при старении, является влияние стареющего тканевого микроокружения. В частности, выявлено, что стареющие тучные клетки секретируют CXCL1, связывающийся далее с атипичным хемокиновым рецептором 1 (atypical chemokine receptor 1, ACKR1) на поверхности эндотелиальных клеток. В результате этого НГ задерживаются в просвете межэндотелиальных контактов, что затрудняет трансэндотелиальную миграцию в ткани, в том числе в зону

воспаления. При тяжелых воспалительных процессах CXCL1 при взаимодействии с CXCR2 на поверхности НГ вызывает его интернализацию, опосредованную киназой GRK2, что приводит к возвращению НГ в системное кровообращение. Этот феномен получил название «реверсивная трансэндотелиальная миграция» (reverse transendothelial migration, rTEM) [36]. Показано, что НГ, подвергшиеся реверсивной трансэндотелиальной миграции, экспрессируют большое количество ICAM-1 (CD54) и CD49d [37]. Реверсивная трансэндотелиальная миграция НГ вследствие их «побега» из тканей в кровяное русло значительно затрудняет элиминацию патогена в очаге воспаления. Кроме того, возвращение реверсированных НГ, в первую очередь в ткани жизненно важных паренхиматозных органов, приводит к повреждению этих органов, например легких, в которые трансмигрируют НГ, а далее активируются и вызывают разрушение паренхимы [38]. Кроме того, стареющие НГ характеризуются повышением плотности экспрессии CXCR4, что обуславливает их способность к миграции в костный мозг под воздействием CXCL12 [39]. Описано нарушение миграции стареющих НГ в очаг воспаления вследствие того, что с возрастом происходит снижение плотности экспрессии CD11b [40], нарушается мобилизация кальция в ответ на стимуляцию и страдает полимеризация актина [37]. Нарушенная при иммуностарении способность макрофагов осуществлять процессы эффероцитоза стареющих НГ приводит к накоплению стареющих НГ как в костном мозге в частности, так и в организме в целом [41]. При этом, секретируя IL-1β, стареющие НГ, находящиеся в костном мозге, индуцируют переключение гемопоэза на продукцию преимущественно клеток миелоидного происхождения [23], что приводит к снижению содержания клеток лимфоидного происхождения и является одним из важнейших факторов нарушения противомикробного и противоопухолевого иммунитета в пожилом и старческом возрасте [42].

Существуют и другие данные, свидетельствующие о повышении плотности экспрессии CD11b на стареющих НГ, а также о снижении плотности экспрессии CD62L, что указывает на активацию данных клеток и сопровождается более высокой спонтанной продукцией ROS по сравнению с молодыми лицами, но сниженной продукцией ROS при стимуляции [43]. Данное изменение фенотипа НГ связано с развитием состояния хронического неразрешающегося асептического воспаления низкой степени активности (воспалительное старение, *inflammaging*), возникающего вследствие накопления в организме стареющих клеток, которые теряют способность к пролиферации, приобретают устойчивость к апоптозу и секретируют провоспалительные цитокины на незначительно повышенном, но стабильном уровне. При этом концентрация TNF-α коррелирует с плотностью экспрессии CD11b на НГ [43].

Кроме того, хроническое низкоинтенсивное воспаление приводит к повышению экспрессии на НГ молекул HLA-DR и костимулирующих молекул, в результате

чего они приобретают свойства антигенпрезентирующих клеток, что, вероятно, позволяет в некоторой степени компенсировать сниженную способность дендритных клеток пожилых лиц к презентации антигена [44].

Одной из наиболее значимых фенотипических трансформаций НГ в пожилом и старческом возрасте является повышенная экспрессия мембранной молекулы CD63, что сопряжено с повышенной дегрануляцией и выбросом в межклеточное пространство нейтрофильной эластазы и матриксной металлопротеиназы 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) [7]. Нейтрофильная эластаза и MMP9 стареющих НГ с нарушенной миграционной способностью вызывают разрушение экстрацеллюлярного матрикса и способствуют повреждению окружающих тканей [45].

Дефекты образования нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей стареющими нейтрофильными гранулоцитами

Образование нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (neutrophil extracellular traps, NETs) является одним из механизмов бактерицидности НГ, открытым исследовательской группой под руководством А. Zychlinsky в 2004 г. [46]. NETs представляют собой внеклеточные сетевидные структуры, образованные путем выброса из НГ деконденсированного хроматина ядра или митохондрий, а также нитей ДНК, образующих сеть, в комплексе с залипшими в них цитруллинированными гистонами и содержащим гранул: нейтрофильной эластазой, миелопероксидазой, катепсином G, кателицидинами. NETs – это внеклеточный эффекторный механизм, посредством которого НГ способны улавливать, захватывать и уничтожать различные внеклеточно расположенные патогены: бактерии, вирусы, грибы и т.д. [47].

Для стареющих НГ характерно снижение способности к образованию NETs в ответ на хемокин IL-8 и LPS [48], что может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, в НГ при старении было выявлено повышение степени конденсации хроматина и упаковки ДНК в нуклеосомах, что препятствует образованию NETs [49]. Во-вторых, с возрастом в НГ снижается внутриклеточный уровень белка аутофагии 5 (autophagy protein 5, ATG5) – одного из ключевых белков, регулирующих запуск аутофагии, и повышается уровень мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) – белка, способного подавлять аутофагию [50]. Процесс аутофагии является необходимым для образования NETs, что подтверждается восстановлением способности НГ к нетозу при применении рапамицина, ключевого ингибитора mTOR [50]. В-третьих, неотъемлемым условием образования NETs является синтез ROS, что подтверждается неспособностью НГ образовывать NETs в ответ на стимуляцию при хронической гранулематозной болезни [48]. Как уже было описано ранее, НГ пожилых лиц в ответ на стимуляцию TNF- α , IL-8 и LPS образуют меньшее количество ROS по сравнению с НГ молодых лиц, что приводит к дефекту образования NETs.

Клеточное старение и тканевое повреждение, индуцируемые стареющими нейтрофильными гранулоцитами

Помимо нарушения противoinфекционного иммунитета, вызванного дисфункцией НГ при иммуностарении, к развитию и прогрессированию возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов приводит влияние стареющих НГ на тканевое микроокружение, которое вызывает патологическое старение тканей в частности и организма в целом. Так, было установлено, что при совместном культивировании с фибробластами стареющие НГ вызывают в них репликативное старение и остановку клеточного цикла, а также накопление маркеров старения (p16INK4a и ассоциированной со старением β -галактозидазы (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -Gal)). Данный эффект еще более выражен при культивировании фибробластов с НГ, стимулированными LPS, и значительно менее выражен при добавлении в среду рекомбинантной каталазы [52]. Кроме того, при совместном культивировании НГ вызывают в фибробластах укорочение теломерных участков хромосом и повышение количества белка γ H2A.X, участвующего в ответной реакции на повреждение ДНК (DNA damage response, DDR). Данные эффекты также устраняются рекомбинантной каталазой и отсутствуют в фибробластах, эктопически экспрессирующих каталитическую субъединицу теломеразы (hTERT), что доказывает основополагающую роль ROS и свободнорадикального повреждения в индукции клеточного старения [53].

В организме пожилого человека все стареющие клетки, экспрессирующие маркер p16INK4a, могут накапливаться в различных тканях и органах. При этом такие клетки, секретируя хемокины CXCL1 и CXCL8, способны привлекать НГ в различные органы и ткани. После этого стареющие НГ, активно продуцируя ROS, потенцируют клеточное старение, запускают порочный круг и усугубляют органную дисфункцию [23]. Клеточное старение, запускаемое НГ, играет важную роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита. Секретируя ROS, данные клетки запускают окислительный стресс и укорочение теломер в клетках суставного хряща, что приводит к индукции в них клеточного старения и способствует развитию необратимого повреждения суставного хряща [31].

Кроме того, свободнорадикальное повреждение, которое способны потенцировать стареющие НГ, имеет значение для развития атеросклероза. Так, было обнаружено, что при атеросклерозе пенстые клетки способны продуцировать CXCL12 [54]. Активация оси CXCL12/CXCR4 привлекает стареющие НГ с фенотипом CD62^{low}CXCR4^{high} в очаг атеросклеротического поражения и задерживает их в нем [55]. Синтезируя ROS, стареющие НГ потенцируют рост атеросклеротической бляшки и ее дестабилизацию, что способствует прогрессированию атеросклероза и развитию его осложнений [56]. Показано, что у пациентов с субклиническим атеросклерозом процентное содержание стареющих НГ статистически значимо выше, чем у лиц без атеросклероза, при этом подчеркивается, что

уровень содержания стареющих НГ коррелирует с количеством пораженных сосудистых бассейнов [57].

Стареющие нейтрофильные гранулоциты и прогрессирование опухолей

О важной роли НГ в развитии и прогрессировании опухолей известно относительно давно. В частности, установлено, что данные клетки могут как предотвращать прогрессирование и метастазирование опухолей (tumor-associated neutrophils 1, TAN1), так и способствовать данным процессам (tumor-associated neutrophils 2, TAN2). Однако лишь недавно была идентифицирована особая субпопуляция стареющих опухолю-ассоциированных НГ, представленная долгоживущими клетками, длительно персистирующими в тканях в составе опухолевого микроокружения, способствующими прогрессированию опухоли и обуславливающими развитие резистентности к проводимой терапии. В частности, было установлено, что при раке предстательной железы опухоль инфильтрируется стареющими НГ, экспрессирующими маркер клеточного старения SA- β -Gal, причем их доля в микроокружении опухоли коррелирует с прогрессированием рака предстательной железы [58]. Продемонстрировано, что клетки опухоли способны потенцировать старение НГ посредством секреции аполипопротеина Е (ApoE), который, взаимодействуя с TREM2, активирует сигнальный путь DAP12/SYK/ERK [59]. Стареющие НГ в составе микроокружения опухоли секретируют IL-6, запуская активацию сигнального пути Jak/STAT3 в CD8⁺-Т-лимфоцитах. Это приводит к подавлению экспрессии CXCR3 и тем самым предотвращает миграцию CD8⁺-Т-лимфоцитов в очаг опухолевого роста, опосредованную CXCL10 [60]. Кроме того, активация данного сигнального пути в клетках опухоли способствует опухолевому росту, инвазии и метастазированию [61]. Помимо этого, стареющие IL-6-продуцирующие опухоль-ассоциированные НГ секретируют IL-23, что повышает экспрессию на клетках опухоли рецепторов к андрогенам посредством запуска сигнального пути STAT3-ROR γ . Эти события индуцируют резистентность к проводимой противоопухолевой терапии [62].

Пролиферацию клеток опухоли стимулирует и продукция нейтрофильной эластазы, MMP9, VEGF, CCL3, CCL5, аргиназы 1 стареющими НГ с фенотипом CXCR4^{high}CD62L^{low}, содержание которых в микроокружении опухоли положительно коррелирует со стадией опухолевого процесса и отрицательно коррелирует с выживаемостью пациентов, что указывает на значительную роль состарившихся НГ в прогрессировании злокачественных новообразований [63].

Кроме того, показано, что одним из дополнительных факторов, обуславливающих метастазирование опухоли, является формирование в отдаленных органах клеточного микроокружения, благоприятного для задержки циркулирующих опухолевых клеток и их пролиферации, что в результате приводит к формированию и росту отдаленных метастазов. Данное микроокружение получило название «преметастатическая

ниша» [64]. Было установлено, что стареющие НГ могут принимать участие в формировании преметастатических ниш. Так, при раке молочной железы опухолевые клетки могут обладать способностью к секреции никотинамидфосфорибозилтрансферазы (nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT), повышающей содержание в НГ белка сиртуина 1 (sirtuin 1, SIRT1), что приводит к поляризации НГ и индукции фенотипа стареющих клеток CXCR4^{high}CD62L^{low}, содержание которых при раке молочной железы повышается в периферической крови и легочной ткани. Для данной субпопуляции НГ характерна гиперсегментация ядра, возникающая в результате повышения экспрессии рецептора к ламину В (lamin B receptor, LBR). Повышение экспрессии LBR возникает вследствие высокого количества белка SIRT1, деацетилирующего транскрипционный фактор C/EBP ϵ , который в свою очередь более эффективно связывается с промотором гена, кодирующего LBR. Кроме того, SIRT1 повышает интенсивность процесса митофагии в НГ, что и обуславливает их увеличенную продолжительность жизни по сравнению с классической субпопуляцией НГ.

Наконец, SIRT1 открывает в митохондриях клеток данной субпопуляции НГ транзиторную пору митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, mPTP). В результате происходит внеклеточный выброс митохондриальной ДНК и запускается процесс витального нетоза. Данный тип нетоза происходит без участия сигнального пути Nox-PAD4, без образования цитруллинированного гистона H3 (Cit-HistoneH3), без повреждения мембраны и гибели клетки, что отличает его от классического суицидального нетоза, активируемого фобол-миристат-ацетатом (phorbol miristate acetate, PMA) [65]. Образующиеся NETs захватывают циркулирующие опухолевые клетки и удерживают их в легочной ткани, формируя таким образом преметастатическую нишу и предрасполагая к образованию легочных метастазов [66].

При проведении химиотерапии опухолей ускоряются процессы старения НГ. Так, при анализе НГ, инфильтрирующих опухоль, и НГ периферической крови пациентов с раком молочной железы до и после лечения было обнаружено, что после проведения курса химиотерапии в НГ повышались содержание SA- β -Gal и экспрессия p16INK4a НГ. Кроме того, установлено, что НГ, старение которых было индуцировано химиотерапией, секретируют экзосомы, содержащие piR-17560 (малая некодирующая РНК, способная специфически связываться с белками семейства PIWI). Данная субстанция индуцирует пролиферацию опухолевых клеток при совместном культивировании с клеточной линией MCF-7, а также вызывает терапевтическую резистентность опухоли, активируя транскрипционный фактор ZEB1, что запускает в клетках процесс эпителиально-мезенхимального перехода [67].

Заключение

Изменения, связанные с иммуностарением, охватывают практически все известные к настоящему времени

аспекты функционирования НГ. При этом описание данных изменений в литературе содержит противоречивые данные, что подчеркивает гетерогенность старения НГ и зависимость его проявлений от условий внешней и внутренней среды, в связи с чем выделяют физиологическое (успешное) иммуностарение, характеризующееся сохранением способности ИС к адаптации к возраст-ассоциированным изменениям функционирования организма, и патологическое иммуностарение, при котором происходящие в ИС процессы столь выражены, что приводят к нарушению иммунного гомеостаза и развитию вторичного иммунодефицита, что способствует возникновению возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов. Вместе с тем противоречивость данных о старении НГ указывает на необходимость дальнейшего всестороннего изучения их функционирования у лиц пожилого и старческого возраста, что даст возможность применения персонифицированной иммуномодулирующей терапии таргетного действия, направленной на восстановление функциональных возможностей стареющих НГ.

Одним из перспективных, с нашей точки зрения, иммуномодулирующих препаратов, обладающим позитивными плейотропными эффектами не только

на стареющие клетки ИС, в том числе на НГ, но и на поврежденные в процессе старения клетки эндокринной и нервной систем является препарат Имунофан®, основной действующей субстанцией которого служит синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина. В настоящее время нами проводится как экспериментальное исследование в системе *in vitro*, в котором оценивается влияние действующей субстанции препарата – тимического гексапептида (ГП) на дефектные функции стареющих НГ, так и проспективное рандомизированное когортное исследование влияния препарата Имунофан® у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих хронической обструктивной болезнью легких и вторичным иммунодефицитом, на состояние дефектно функционирующей стареющей ИС. Получены обнадеживающие предварительные результаты: снижение содержания «незрелой» субпопуляции НГ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺, повышение содержания «сторожевой» субпопуляции НГ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺, а также возрастание переваривающей и стимулированной NADPH-оксидазной активности после инкубации с ГП *in vitro*, что отражает позитивную модификацию функционирования НГ под действием данной иммунотропной субстанции у лиц пожилого и старческого возраста [68].

Литература

1. Pechous R.D. With friends like these: the complex role of neutrophils in the progression of severe pneumonia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 160.
2. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Клеточные и гуморальные механизмы иммунного старения. Цитокины и воспаление. 2024; 21 (2): 82–91.
3. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Иммуностарение и болезни лиц пожилого и старческого возраста. Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; 4: 5–20.
4. Ramoni D., Tirandi A., Montecucco F., Liberale L. Sepsis in elderly patients: the role of neutrophils in pathophysiology and therapy. *Intern. Emerg. Med.* 2024; 19 (4): 901–917.
5. Herrero-Cervera A., Soehnlein O., Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 2022; 19 (2): 177–191.
6. Simmons S.R., Tchalla E.Y.I., Bhalla M., Bou Ghanem E.N. The age-driven decline in neutrophil function contributes to the reduced efficacy of the pneumococcal conjugate vaccine in old hosts. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 849224.
7. Simmons S.R., Bhalla M., Herring S.E., et al. Older but not wiser: the age-driven changes in neutrophil responses during pulmonary infections. *Infect. Immun.* 2021; 89 (4): e00653–20.
8. Saavedra D., Añé-Kouri A.L., Barzilay N., et al. Aging and chronic inflammation: highlights from a multidisciplinary workshop. *Immun. Ageing.* 2023; 20 (1): 25.
9. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell.* 2023; 186 (2): 243–278.
10. Kovalenko E.I., Boyko A.A., Semenov V.F., et al. ROS production, intracellular HSP70 levels and their relationship in human neutrophils: effects of age. *Oncotarget.* 2014; 5 (23): 11800–11812.
11. Wang Z., Saxena A., Yan W., et al. The impact of aging on neutrophil functions and the contribution to periodontitis. *Int. J. Oral Sci.* 2025; 17 (1): 10.
12. Naccache P.H., Lefebvre J.S. A straight neutrophil path to healthy aging? *Blood.* 2014; 123 (2): 154–156.
13. Sapey E., Greenwood H., Walton G., et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence. *Blood.* 2014; 123 (2): 239–248.
14. Wenisch C., Patruta S., Daxböck F., et al. Effect of age on human neutrophil function. *J. Leukoc. Biol.* 2000; 67 (1): 40–45.
15. Fortin C.F., Larbi A., Lesur O., et al. Impairment of SHP-1 down-regulation in the lipid rafts of human neutrophils under GM-CSF stimulation contributes to their age-related, altered functions. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (5): 1061–1072.
16. Bouchon A., Dietrich J., Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J. Immunol.* 2000; 164 (10): 4991–4995.
17. Fortin C.F., Lesur O., Fulop T. Effects of TREM-1 activation in human neutrophils: activation of signaling pathways, recruitment into lipid rafts and association with TLR4. *Int. Immunol.* 2007; 19 (1): 41–50.
18. Arts R.J., Joosten L.A., van der Meer J.W., Netea M.G. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J. Leukoc. Biol.* 2013; 93 (2): 209–215.



19. Ornatowska M., Azim A.C., Wang X., et al. Functional genomics of silencing TREM-1 on TLR4 signaling in macrophages. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293 (6): L1377–1384.
20. Fortin C.F., Lesur O., Fulop T. Effects of aging on triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1-induced PMN functions. *FEBS Lett.* 2007; 581 (6): 1173–1178.
21. Qian F., Guo X., Wang X., et al. Reduced bioenergetics and toll-like receptor 1 function in human polymorphonuclear leukocytes in aging. *Aging (Albany NY)*. 2014; 6 (2): 131–139.
22. Fülöp T. Handbook on immunosenescence: basic understanding and clinical applications. Springer, 2016.
23. Van Avondt K., Strecker J.-K., Tulotta C., et al. Neutrophils in aging and aging-related pathologies. *Immunol. Rev.* 2023; 314 (1): 357–375.
24. Lovász M., Németh Z.H., Pacher P., et al. A_{2A} adenosine receptor activation prevents neutrophil aging and promotes polarization from N1 towards N2 phenotype. *Purinergic Signal.* 2022; 18 (3): 345–358.
25. Barletta K.E., Ley K., Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (4): 856–864.
26. Sivapornchai N., Lee J.N., Tchalla E.Y.I., et al. Extracellular adenosine enhances the ability of PMNs to kill *Streptococcus pneumoniae* by inhibiting IL-10 production. *J. Leukoc. Biol.* 2020; 108 (3): 867–882.
27. Bhalla M., Simmons S.R., Abamonte A., et al. Extracellular adenosine signaling reverses the age-driven decline in the ability of neutrophils to kill *Streptococcus pneumoniae*. *Aging Cell.* 2020; 19 (10): e13218.
28. Fulop T., Larbi A., Pawelec G., et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64 (2): 109–122.
29. Liu Z., Liang Q., Ren Y., et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 200.
30. Ochando J., Mulder W.J.M., Madsen J.C., et al. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2023; 19 (1): 23–37.
31. Cunha A.L.S., Perazzio S.F. Effects of immune exhaustion and senescence of innate immunity in autoimmune disorders. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2024; 57: e13225.
32. Lin R., Zhang Y., Pradhan K., Li L. TICAM2-related pathway mediates neutrophil exhaustion. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 14397.
33. Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E., et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (1): 327–336.
34. Небесная Л.В. Метаболические маркеры биологического возраста // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. 2020; 1: 51–53.
35. Shaw A.C., Goldstein D.R., Montgomery R.R. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (12): 875–887.
36. Barkaway A., Rolas L., Joulia R., et al. Age-related changes in the local milieu of inflamed tissues cause aberrant neutrophil trafficking and subsequent remote organ damage. *Immunity.* 2021; 54 (7): 1494–1510.e7.
37. Teissier T., Boulanger E., Cox L.S. Interconnections between inflammaging and immunosenescence during ageing. *Cells.* 2022; 11 (3): 359.
38. Di Gioia M., Zannoni I. Aged vasculature drives neutrophils mad. *Immunity.* 2021; 54 (7): 1369–1371.
39. Li X., Li C., Zhang W., et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 239.
40. Lopes A.B., Lopes L.B., da Silveira Antunes R.N., et al. Effects of immunosenescence on the lower expression of surface molecules in neutrophils and lymphocytes. *Curr. Aging Sci.* 2018; 11 (2): 118–125.
41. Frisch B.J., Hoffman C.M., Latchney S.E., et al. Aged marrow macrophages expand platelet-biased hematopoietic stem cells via interleukin1B. *JCI Insight.* 2019; 5 (10): e124213.
42. Pangrazzi L., Meryk A., Naismith A., et al. "Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow. *Eur. J. Immunol.* 2017; 47 (3): 481–492.
43. Verschoor C.P., Loukov D., Naidoo A., et al. Circulating TNF and mitochondrial DNA are major determinants of neutrophil phenotype in the advanced-age, frail elderly. *Mol. Immunol.* 2015; 65 (1): 148–156.
44. Gao H., Nepovimova E., Adam V., et al. Age-associated changes in innate and adaptive immunity: role of the gut microbiota. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1421062.
45. Bui T.A., Jickling G.C., Winship I.R. Neutrophil dynamics and inflammaging in acute ischemic stroke: a transcriptomic review. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 1041333.
46. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303 (5663): 1532–1535.
47. Juha M., Molnár A., Jakus Z., Ledó N. NETosis: an emerging therapeutic target in renal diseases. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1253667.
48. Hazeldine J., Harris P., Chapple I.L., et al. Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals. *Aging Cell.* 2014; 1 (4): 690–698.
49. Lu R.J., Taylor S., Contrepolis K., et al. Multi-omic profiling of primary mouse neutrophils predicts a pattern of sex and age-related functional regulation. *Nat. Aging.* 2021; 1 (8): 715–733.
50. Xu F., Zhang C., Zou Z., et al. Aging-related Atg5 defect impairs neutrophil extracellular traps formation. *Immunology.* 2017; 151 (4): 417–432.
51. Zhang R., Sun C., Han Y., et al. Neutrophil autophagy and NETosis in COVID-19: perspectives. *Autophagy.* 2023; 19 (3): 758–767.
52. Lagnado A., Leslie J., Ruchaud-Sparagano M.H., et al. Neutrophils induce paracrine telomere dysfunction and senescence in ROS-dependent manner. *EMBO J.* 2021; 40 (9): e106048.

53. Jacome Burbano M.S., Cherfils-Vicini J., Gilson E. Neutrophils: mediating TelOxidation and senescence. *EMBO J.* 2021; 40 (9): e108164.
54. Li L., Du Z., Rong B., et al. Foam cells promote atherosclerosis progression by releasing CXCL12. *Biosci. Rep.* 2020; 40 (1): BSR20193267.
55. Isles H.M., Herman K.D., Robertson A.L., et al. The CXCL12/CXCR4 signaling axis retains neutrophils at inflammatory sites in zebrafish. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1784.
56. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J., et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight.* 2020; 5 (7): e134796.
57. Genkel V., Dolgushin I., Baturina I., et al. Circulating ageing neutrophils as a marker of asymptomatic polyvascular atherosclerosis in statin-naïve patients without established cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (17): 10195.
58. Wang L., Tang D. Immunosenescence promotes cancer development: from mechanisms to treatment strategies. *Cell Commun. Signal.* 2025; 23 (1): 128.
59. Bancaro N., Cali B., Troiani M., et al. Apolipoprotein E induces pathogenic senescent-like myeloid cells in prostate cancer. *Cancer Cell.* 2023; 41 (3): 602–619.e11.
60. Yue C., Shen S., Deng J., et al. STAT3 in CD8+ T cells inhibits their tumor accumulation by downregulating CXCR3/CXCL10 axis. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3 (8): 864–870.
61. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer.* 2003; 3 (6): 401–410.
62. Calcinotto A., Kohli J., Zagato E., et al. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. *Physiol. Rev.* 2019; 99 (2): 1047–1078.
63. Mittmann L.A., Haring F., Schaubächer J.B., et al. Uncoupled biological and chronological aging of neutrophils in cancer promotes tumor progression. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (12): e003495.
64. Peinado H., Zhang H., Matei I.R., et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat. Rev. Cancer.* 2017; 17 (5): 302–317.
65. Yu C.-H., Davidson S., Harapas C.R., et al. TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS. *Cell.* 2020; 183 (3): 636–649.e18.
66. Yang C., Wang Z., Li L., et al. Aged neutrophils form mitochondria-dependent vital NETs to promote breast cancer lung metastasis. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (10): e002875.
67. Ou B., Liu Y., Gao Z., et al. Senescent neutrophils-derived exosomal piRNA-17560 promotes chemoresistance and EMT of breast cancer via FTO-mediated m6A demethylation. *Cell Death Dis.* 2022; 13 (10): 905.
68. Ковалева С.В., Поезжаев Е.А., Тетерин Ю.В., Пиктурно С.Н. Позитивная модификация эффекторных функций и субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ под влиянием аргинил-α-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина в эксперименте *in vitro* у иммунокомпрометированных пациентов при иммуностарении. *Российский иммунологический журнал.* 2025; 28 (4): 1039–1046.

Dysfunctions of Neutrophil Granulocytes Associated with Aging of the Immune System

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, E.A. Poezhaev¹, S.V. Kovaleva, MD, PhD, Prof.¹, G.A. Chudilova, DBS, Prof.¹

¹ Kuban State Medical University

² Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

Neutrophil granulocytes are among the key components of the immune system involved in the process of immunosenescence. Dysfunctions of neutrophil granulocytes associated with immune aging lead to the failure of the effector mechanisms of anti-infective immunity, as well as the development of age-associated diseases and geriatric syndromes, necessitating a comprehensive study of neutrophil granulocyte function during immunosenescence. Numerous changes associated with the aging of these cells have been described: impaired phagocytic and microbicidal activity associated with the development of chronic low-grade inflammation; defects in molecular signaling leading to a decrease in the capacity for chemotaxis, adhesion, and degranulation; impaired cellular bioenergetics; impaired apoptosis; depletion of cellular functional activity due to prolonged stimulation with antigens; and defects in the formation of neutrophil extracellular traps. Furthermore, numerous phenotypic changes in neutrophil granulocytes have been noted, leading to reverse transendothelial migration followed by tissue and organ damage by reactive oxygen species and proteolytic enzymes, which predisposes to the development and progression of age-associated diseases. The diversity of dysfunctions and pathologies of aging neutrophil granulocytes and the severity of the consequences of these disorders necessitate identifying the immunophenotypes of aging in these cells. This will allow us to identify potential targets for immunotropic substances with positive immunomodulatory potential and will also enable us to restore adequate function to his crucial component of antimicrobial immune defense in the elderly and senile population, positively impact the development and course of age-associated diseases, and thereby contribute to increasing life expectancy and improving the quality of life in this age group.

Keywords: aging, neutrophil granulocytes, immunodeficiency