

综述

免疫衰老及免疫细胞在衰老中的作用

陈梦梦¹, 谢中玉^{1*}, 邹伟^{1,2}, 张炳强^{1*}¹青岛瑞思德生物科技有限公司, 青岛市肿瘤与免疫细胞重点实验室, 青岛 266000;²辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116081)

摘要: 人类的衰老是一个复杂的生理过程, 是机体随着年龄增长出现生理结构的退行性改变以及机能衰退, 表现出机体适应性和抵抗力减退的过程。免疫系统是衰老过程的主要调节系统, 免疫衰老会导致机体对病原体和癌细胞的抵抗能力降低, 同时伴随相关疾病的发生, 如心血管疾病、神经系统疾病及癌症等。本文主要综述了免疫衰老以及免疫细胞在衰老中作用的研究进展, 旨在阐明免疫衰老与衰老相关疾病的关系及免疫细胞的抗衰老机制, 为精准免疫细胞抗衰老模式提供临床应用的新策略。

关键词: 衰老; 免疫衰老; 免疫细胞

Roles of immune senescence and immune cells in aging

CHEN Mengmeng¹, XIE Zhongyu^{1*}, ZOU Wei^{1,2}, ZHANG Bingqiang^{1*}¹Qingdao Restore Biotechnology Co., LTD., Qingdao Key Laboratory of Tumor and Immunocyte, Qingdao 266000,China; ²College of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China)

Abstract: Aging in human is a complex physiological process in which the organism undergoes degenerative changes in physiological structure with age, as well as functional decline, showing reduced organismal fitness and resistance. The immune system is the main regulatory system of the aging process, and immunosenescence also leads to a reduced ability of the body to resist pathogens and cancer cells, accompanied by the occurrence of related diseases, such as cardiovascular diseases, neurological diseases, and cancer. This review focuses on immunosenescence and the recent advances in understanding the role of immune cells in aging, aiming to elucidate the relationship between immunosenescence and aging related diseases and the mechanisms of immune cell anti-aging, so as to provide a new strategy for precision immune cell anti-aging modalities with clinical applications.

Key Words: aging; immunosenescence; immune cells

衰老是伴随生命发生、发展过程的一种活动, 是机体从构成物质、组织结构到生理功能的丧失和退化的过程^[1]。人体免疫系统作为机体重要的系统之一, 是由许多不同类型的免疫细胞组成的, 每一种都有自己独特的功能, 共同保护宿主免受外来病原体的侵害。随着年龄的增长, 免疫

系统也会发生衰老, 即免疫衰老, 免疫衰老是人体衰老过程或现象在免疫系统中的体现^[2]。在整个生命过程中, 机体衰老和免疫功能的状态呈现平行关系, 即在机体衰老的过程中, 免疫功能呈进行性改变, 伴随衰老免疫功能改变的特点是对外源性抗原的免疫应答降低, 而对自身抗原免疫应

收稿日期: 2023-02-17

基金项目: 青岛市科技计划园区培育计划项目(22-3-5-yqpy-21-qy)

第一作者: E-mail: chenmengmeng@ruisidechina.com

*通信作者: 张炳强, E-mail: zhangbq@ruisidechina.com; 谢中玉, E-mail: xiezhongyu@ruisidechina.com

答增强^[3]。人体免疫系统在抵抗外来病菌(免疫防御)、清除突变或癌变细胞(免疫监视)和维持机体自稳状态(免疫自稳)三大方面发挥核心作用,所以随着免疫系统的衰老或功能衰退,免疫应答及免疫功能会表现出紊乱、低效或无效,均可导致慢性感染性疾病、中枢神经系统退行性疾病、自身免疫性疾病和恶性肿瘤等的发生^[4]。因此,探索机体免疫衰老机制及免疫细胞在衰老中的作用是目前研究的热点。本文主要对免疫细胞在衰老中的作用机制以及免疫治疗衰老性相关疾病的最新研究进行综述。

1 免疫衰老的概念、特征与机制

1.1 什么是免疫衰老

在衰老过程中,免疫细胞容易受到内源性DNA损伤,会逐渐失去清除病原体和癌细胞的能力,这种现象就是免疫衰老。免疫衰老会极大地影响机体的整体衰老,因此用抗衰老药物靶向衰老的免疫细胞,对抑制老年人的多种疾病有很大潜力^[5,6]。衰老在机体的细胞和系统水平上表现出明显的变化,细胞水平衰老的特点是细胞分裂的周期阻滞以及各种形式的细胞损伤。此外,衰老细胞通常会下调增殖相关的基因,高表达炎症因子和其他调节免疫反应的分子。衰老引起的最明显的现象是免疫系统的失调,包括免疫衰退和慢性炎症^[7]。

1.2 免疫衰老有何特征

免疫衰老呈现以下特征:抗原呈递障碍、幼稚T细胞(naïve T cells)启动、分化簇8⁺(cluster of differentiation 8⁺, CD8⁺) T细胞细胞毒性功能减弱、幼稚B细胞和T细胞的收缩以及高酸度抗体的产生量减少。适应性免疫是指抗原特异性T/B淋巴细胞在受到抗原刺激后自我活化、生长、分化为效应细胞,从而产生一系列生物学效应。B细胞、CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞是适应性免疫系统中主要的效应性淋巴细胞。CD8⁺ T细胞除了产生细胞因子外,还具有直接杀死病原体感染细胞的作用。然而,适应性免疫系统随着年龄的增长而衰退,胸腺变性导致幼稚T细胞的产生减少。通常,免疫衰老状态是由适应性免疫系统在衰老过程中的明显改变决定的^[8]。

先天免疫是机体在生理状态下对病原体或异物入侵产生相关免疫反应的内在防御机制。先天免疫系统主要包含以下细胞类型:自然杀伤细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)。它们能够快速识别和清除可能引起感染的病原体。然而,随着年龄的增长,巨噬细胞的比例、趋化性、抗原呈递能力和吞噬能力会降低,导致老年人对疾病的易感性增加^[9]。DCs负责抗原呈递。之前的一项研究显示,在衰老过程中树突状细胞激活CD4⁺ T细胞的能力逐渐减弱^[10],出现炎症老化现象。这是一种完全不同于急性炎症的慢性炎症,其特征是持续产生未分解的促炎介质:一方面,免疫衰老导致炎症和促炎因子的积累;另一方面,衰老细胞可以产生血管生成因子、趋化因子、细胞因子、蛋白酶和生长因子,也被称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)^[11]。随着衰老细胞的积累,SASP也可能诱发与年龄相关的炎症。因此,炎症性衰老可能是由SASP和老年人先天免疫细胞功能障碍等复杂因素的相互作用引起的^[12]。免疫衰老和炎症性衰老被认为是多种老年疾病的发病基础。

2 不同免疫细胞在衰老中的作用

免疫细胞俗称白细胞,包括淋巴细胞和各种吞噬细胞等,也特指能识别抗原、产生特异性免疫应答的淋巴细胞等。淋巴细胞是免疫系统的基本成分,在体内分布很广泛,主要是T淋巴细胞、B淋巴细胞受抗原刺激而被活化,分裂增殖、发生特异性免疫应答。除T淋巴细胞和B淋巴细胞外,还有K淋巴细胞和NK淋巴细胞,共四种类型。除淋巴细胞外,参与免疫应答的细胞还有浆细胞、粒细胞、肥大细胞、抗原呈递细胞及单核吞噬细胞系统的细胞。

2.1 T细胞在衰老中的作用

人体血液中,T细胞约占免疫细胞的7%~24%,占淋巴细胞的70%,是淋巴细胞的主要组分^[13]。它具有多种生物学功能,如直接杀伤靶细胞、辅助或抑制B细胞产生抗体、对特异性抗原和促有丝分裂原的应答反应以及产生细胞因子等,是身体中为抵御疾病感染、肿瘤而形成的“英勇斗士”^[14]。T

细胞产生的免疫应答是细胞免疫，细胞免疫的效应形式主要有两种：一种是与靶细胞特异性结合，破坏靶细胞膜，直接杀伤靶细胞；另一种是释放淋巴因子，最终使免疫效应扩大和增强^[15]。

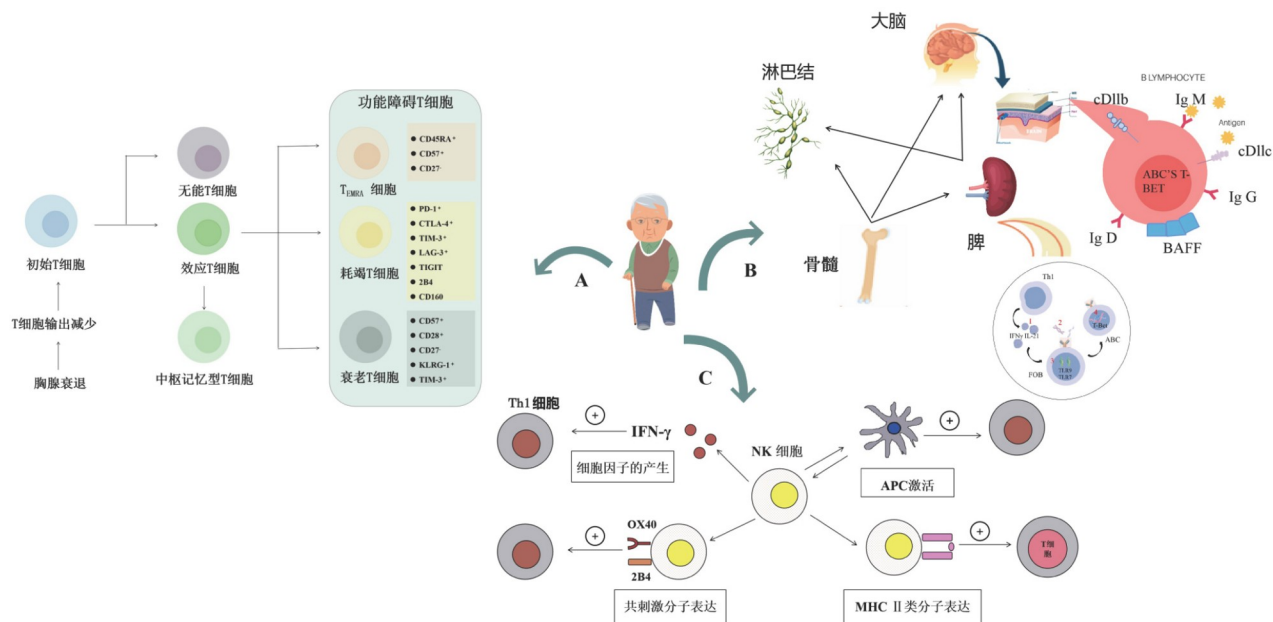
T细胞大致分为辅助性T细胞(CD4)和细胞毒性T细胞(CD8)。CD4 T细胞在免疫系统中的作用是在不同的免疫过程中协助其他免疫细胞。CD4 T细胞与抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)相互作用，如树突状细胞与其表面受体(CD27-CD70和CD28-CD80/CD86)被激活。这使T细胞大量增殖，并向环境中分泌细胞因子，以帮助其他免疫细胞^[16]。细胞毒性CD8 T细胞，顾名思义，是杀死在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子上呈现病毒抗原的病毒感染细胞。这个过程主要通过病毒感染的细胞上分泌穿孔素和颗粒酶等分子来实现，并在细胞膜上穿孔，诱导细胞凋亡^[17]。

随着年龄的增长，T细胞的老化主要包括幼稚T淋巴细胞减少、晚期高分化记忆T淋巴细胞增多、线粒体DNA损伤、胸腺退化、效应/记忆T细胞的积累、T细胞受体(T cell receptor, TCR)功能

下降等^[18](图1A)。衰老的T细胞还具有其他特征，包括端粒酶活性降低和端粒的缩短，以及DNA损伤的迹象，例如 γ H2AX病灶、凋亡抗性和 β -半乳糖苷酶(SA- β -Gal)表达升高。此外，衰老T细胞失去共刺激分子CD27和CD28的表达，并上调终末分化标记物如KLRG1的表达^[19]。衰老T细胞表达的标志物是CD57和KLRG-1等，这些标志物的上调表明复制性衰老。与T细胞耗竭相关的标志物是程序性细胞死亡因子-1(programmed cell death-1, PD-1)、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin mucin-3, TIM-3)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)。

2.2 B细胞在衰老中的作用

B细胞是由多能造血干细胞(multiple hematopoietic stem cells, HSCs)产生的抗原呈递细胞^[20]。在骨髓中，HSCs分化为B淋巴细胞祖细胞，进一步分化为祖B细胞(pro-B细胞)、前体B细胞(pre-B细胞)和未成熟B细胞。目前已发现多种B细胞亚群，包括B-1、B-2和调节性B细胞。B-1细



A: T细胞分化与衰老。胸腺退化导致成年早期T细胞输出减少。T细胞进一步发展为无能、效应或中央记忆T细胞。在免疫衰老过程中，T细胞会发生剧烈变化，并在T_{EMRA}细胞、耗尽的T细胞和衰老的T细胞上表达不同的表面标记。B: 年龄相关B细胞(ABCs)的概述，包括脾脏内发育的示意图。滤泡B细胞(FOB，还包括MZ群体)接收来自Th1-type细胞因子或其他附近相互作用的信号；摄取内源性双链(DS)DNA或RNA相关抗原；这些抗原激活Toll样受体-9 (Toll-like receptor 9)和TLR7，并在T-bet的几次分裂和表达后成为ABC；可以在几个淋巴器官、脑膜和脑实质中找到ABCs；C: 随着年龄的增长，NK细胞分泌IFN- γ 、TNF、IL-2和IL-12，表达IL-2R的能力均有所下降

图1 不同免疫细胞在衰老中的作用

胞主要来源于胎儿肝脏, 包含B-1a和B-1b亚群。B-2细胞来源于骨髓(bone marrow, BM), 可进一步分为滤泡B(follicular B, FOB)和边缘B区(marginal zone B, MZB)细胞。调节性B细胞(regulatory B cell, Bregs)的功能是抑制免疫反应, 其功能的发挥主要通过产生抗炎细胞因子IL-10^[21]。

B淋巴细胞在机体的细胞免疫及体液免疫应答中均发挥重要作用。研究表明, 在老年人和小鼠骨髓中前体B细胞的产生显著减少^[22]。这种减少可归因于骨髓微环境的相关变化, 包括前体B细胞存活细胞因子IL-7水平降低和造血干细胞产生髓样细胞而非淋巴细胞的倾向性增大^[23]。B细胞衰老的一个主要标志是骨髓内B淋巴细胞生成的丧失。通常, 骨髓的前B细胞室促进B细胞的生成, 随后是一系列B细胞分化的步骤, 根据自身反应性进行选择, 然后释放到外周^[24]。然而, 在衰老过程中, 由于重组激活基因(recombination activating genes, RAG)和替代轻链(surrogate light chain, SLC)表达的下调或完全丧失, 前B细胞受体(pre-B cell receptor, pre-BCR)和B细胞受体(B cell receptor, BCR)发育受到影响, 这两种基因对B细胞的成熟至关重要(图1B)。

2.3 自然杀伤(natural killer, NK)细胞在衰老中的作用

人类NK细胞群可以根据表面标记CD56和CD16的表达进行细分, 其中CD56^{dim} NK细胞具有细胞毒性, 而CD56^{bright} NK细胞主要负责细胞因子(如IFN- γ 和TNF- α)的分泌^[25]。随着年龄的增长, NK细胞分泌IFN- γ 、TNF、IL-2和IL-12, 表达IL-2R的能力均有所下降。IFN- γ 具有活化巨噬细胞、抗病毒、促进MHC分子表达和抗原呈递、诱导Th1细胞分化和抑制Th2细胞分化等多种功能。TNF在调节适应性免疫应答、杀伤靶细胞和诱导细胞凋亡等过程中发挥重要作用。体内IL-2含量下降, 会造成自身反应性T细胞增殖, 诱发自身免疫性疾病^[26](图1C)。

免疫衰老的NK细胞功能障碍特征是细胞因子分泌减少和靶细胞毒性降低, NK细胞数量随年龄增加而增加^[27]。尽管NK细胞本身寿命短(约两周), 但随着年龄的增长, 人类NK细胞表现出端粒

缩短和端粒酶活性降低^[28]。早期的研究依赖CD16来区分NK细胞和其他淋巴细胞, 这可能导致了NK细胞总数检测不完整。例如, Brauning等^[29]用CD3和CD16的表达来区分NK细胞, 并报告外周NK细胞数量随年龄的增长无差异。然而, 随着技术的发展, CD56现在被认为是比CD16更可靠和通用的人类NK细胞标志物。虽然CD16通常在更成熟的亚群CD56^{dim}中表达, 但CD56^{bright} NK细胞亚群有时缺乏或低表达CD16。这些早期的研究报告了CD56^{dim} NK细胞群的变化。后来的研究除了标记NK细胞的CD16, 还包括标记NK细胞的CD56, 结果显示NK绝对细胞数随年龄增长而增加。

3 免疫衰老与衰老相关疾病

3.1 免疫衰老与神经退行性疾病

免疫衰老(特别是炎症性衰老)与神经退行性疾病和认知能力下降有关。Trollor等^[30]研究了873名70~90岁无痴呆患者的人群, 当调整年龄、性别、教育和肥胖等混杂因素时, 白细胞介素IL-6、IL-10、IL-12、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的高表达预测了低认知功能。其潜在机制可能是长期和/或过量的促炎因子释放到中枢神经系统导致脑源性神经营养因子的表达降低, 该因子与神经发生、谷氨酸激活、氧化应激和凋亡诱导有关^[31]。先前的一项研究通过计数阿尔茨海默病患者的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的数量来描述免疫特征: CD8⁺ T效应记忆CD45 RA⁺细胞的增加。这些细胞聚集在大脑的A β 斑块附近, 并与认知能力呈负相关^[32]。

3.2 免疫衰老与心脑血管疾病

动脉粥样硬化是一种典型的炎症性疾病, 是心血管疾病的病理基础, 在老年人中极为常见。这种炎症性疾病可能是由某些自身抗原(如Hsp65修饰的低密度脂蛋白)或感染因子(如肺炎衣原体)引起的^[33]。研究表明, 免疫衰老过程中T细胞亚群的变化可能会导致动脉粥样硬化的发生, 这些细胞现在被认为是具有SASP的衰老T细胞^[34]。有关动脉粥样硬化机制的研究还发现, 随着疾病的发生, 单核细胞/巨噬细胞具有持续的促炎症行为, 外周血单核细胞的炎症性质可以预警心血管疾病

的发生^[35]。在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)病程中,单核细胞表达TLR-4增加,可能与血浆中IL-1、IL-6和TNF等促炎细胞因子的水平增加有关,可以预测CHF患者的长期生存率,而随着年龄的增长,白细胞的TLR系统也发生了类似的变化^[36]。

3.3 免疫衰老与代谢性疾病

免疫衰老与代谢紊乱之间具有明显的相关性。先前的观点表明,内分泌衰老调节免疫系统,免疫衰老改变内分泌系统,形成一个恶性循环^[37]。激素的减少可能与IL-6和TNF等细胞因子的增加有关,而内分泌腺附近的TNF和IL-1 β 的升高可能会抑制激素的产生和分泌。此外,内分泌紊乱可能导致胰岛素样生长因子信号转导失控,糖皮质激素异常分泌,过多的雄激素产生和胰岛素抵抗参与了衰老相关的代谢性疾病的发生^[38]。需要指出的是,2型糖尿病(T2DM)实际上就是免疫衰老相关疾病。其典型特征是CD4⁺幼稚T细胞库的减少,并伴随着效应CD4⁺/CD8⁺T细胞和记忆CD4⁺T细胞库的增加。有研究表明,衰老或晚期分化的T细胞(CD8⁺CD28⁻、CD8⁺CD57⁺)可以用于预测人类的高血糖^[39]。此外,有研究表明,肥胖人群中糖化血红蛋白表达的增加与中性粒细胞和单核细胞的吞噬功能的降低有关,而二甲双胍治疗能逆转糖化血红蛋白的表达^[40]。同时有研究发现,肥胖个体的血浆介质可能促进免疫衰老的早期发生。肥胖人群血浆中健康外周血单个核细胞CD28表达减少,晚期分化的CD8⁺CD28⁻T细胞数量增加^[41]。

3.4 免疫衰老与肿瘤

众所周知,肿瘤的发生与人体免疫监视功能缺陷、肿瘤细胞免疫逃逸等有关。免疫细胞可以检测和控制缺陷或衰老的细胞,从而避免肿瘤细胞的发展,这个过程称为免疫监视。免疫系统可以负责识别和消除癌症前体^[42],主要由细胞毒性NK细胞和CD8⁺T细胞调控。另一方面,在癌细胞的形成和发展过程中,免疫细胞和癌细胞之间会发生相互作用,这个过程被称为免疫编辑^[43]。肿瘤免疫编辑包括消除、平衡和肿瘤逃逸,这些过程均受免疫衰老的影响。因此,免疫监测不良是免疫衰老不可忽视的组成部分,这是癌症发生的机制之一。

4 小结及展望

衰老是一个非常复杂的生物和生理过程,是遗传、表观遗传和环境因素在整个生命中相互作用的结果。衰老的一个必然结果是与年龄相关的慢性疾病的发生,包括心血管疾病、癌症、神经退行性疾病和糖尿病等。衰老与免疫细胞变化密切相关,其特征是先天性和适应性免疫细胞的表型和功能发生多种变化。随着年龄的增长,免疫系统发生细胞亚群和功能的改变,其功能逐渐衰退,并表达相应的免疫衰老相关指标。因此,人体可以通过补充免疫细胞来清除衰老细胞,提高机体的免疫应答能力,同时通过检测外周血淋巴细胞亚群指标的变化,有助于筛选亚临床状态的人群和对重大疾病的预防,指导临床疗效的判定。近年来,免疫细胞评估已经被引入恶性肿瘤综合治疗方案中,在精准医疗时代下,免疫检查点抑制剂为多种癌症患者带来长期生存获益。笔者希望进一步了解人类免疫细胞衰老机制以及免疫治疗在临床上的应用,并找到改善衰老及衰老性相关疾病治疗的关键途径。

参考文献

- [1] Nishiura H, Imasaka M, Yamanegi K, et al. Immune aging and how it works for inflammation and fibrosis. *Front Physiol*, 2022, 12: 795508
- [2] Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*, 2021, 594(7861): 100-105
- [3] Reed RG. Stress and immunological aging. *Curr Opin Behav Sci*, 2019, 28: 38-43
- [4] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 22(2): 75-95
- [5] Mannick JB, Morris M, Hockey HUP, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci Transl Med*, 2018, 10(449): eaaq1564
- [6] Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1246-1256
- [7] Robinson AR, Yousefzadeh MJ, Rozgaja TA, et al. Spontaneous DNA damage to the nuclear genome promotes senescence, redox imbalance and aging. *Redox Biol*, 2018, 17: 259-273
- [8] Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, et al.

- Hallmarks of aging and immunosenescence: connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 59: 9-21
- [9] Lou Z, Zhao H, Lyu G. Mechanism and intervention of mucosal immune regulation based on "lung and large intestine being interior-exteriorly related" theory of traditional Chinese medicine. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, 49(6): 665-678
- [10] Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Role of dendritic cells in inflammation and loss of tolerance in the elderly. *Front Immunol*, 2017, 8: 896
- [11] Sun Y, Coppé JP, Lam EWF. Cellular senescence: the sought or the unwanted? *Trends Mol Med*, 2018, 24(10): 871-885
- [12] Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(5): 545-557
- [13] Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nat Immunol*, 2021, 22(6): 687-698
- [14] Hojyo S, Tumes D, Murata A, et al. Multiple developmental pathways lead to the generation of CD4 T-cell memory. *Int Immunol*, 2020, 32(9): 589-595
- [15] Wingender G, Kronenberg M. OMIP-030: characterization of human T cell subsets via surface markers. *Cytometry*, 2015, 87(12): 1067-1069
- [16] Snell LM, Osokine I, Yamada DH, et al. Overcoming CD4 Th1 cell fate restrictions to sustain antiviral CD8 T cells and control persistent virus infection. *Cell Rep*, 2016, 16(12): 3286-3296
- [17] Chanda MK, Shudde CE, Piper TL, et al. Combined analysis of T cell activation and T cell-mediated cytotoxicity by imaging cytometry. *J Immunol Methods*, 2022, 506: 113290
- [18] Goronzy JJ, Weyand CM. Mechanisms underlying T cell ageing. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(9): 573-583
- [19] Kaiser M, Semeraro MD, Herrmann M, et al. Immune aging and immunotherapy in cancer. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7016
- [20] Martin VG, Wu YCB, Townsend CL, et al. Transitional B cells in early human B cell development-time to revisit the paradigm? *Front Immunol*, 2016, 7: 546
- [21] Wang Y, Liu J, Burrows PD, et al. B cell development and maturation. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1254: 1-22
- [22] Du SW, Arkatkar T, Al Qureshah F, et al. Functional characterization of CD11c⁺ age-associated B cells as memory B cells. *J Immunol*, 2019, 203(11): 2817-2826
- [23] Muller-Sieburg CE, Sieburg HB, Bernitz JM, et al. Stem cell heterogeneity: implications for aging and regenerative medicine. *Blood*, 2012, 119(17): 3900-3907
- [24] Hagen M, Derudder E. Inflammation and the alteration of B-cell physiology in aging. *Gerontology*, 2020, 66(2): 105-113
- [25] Michel T, Poli A, Cuapio A, et al. Human CD56^{bright} NK cells: an update. *J Immunol*, 2016, 196(7): 2923-2931
- [26] Lugthart G, Melsen JE, Vervat C, et al. Human lymphoid tissues harbor a distinct CD69⁺CXCR6⁺ NK cell population. *J Immunol*, 2016, 197(1): 78-84
- [27] Paul S, Lal G. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2017, 8: 1124
- [28] Fali T, Papagno L, Bayard C, et al. New insights into lymphocyte differentiation and aging from telomere length and telomerase activity measurements. *J Immunol*, 2019, 202(7): 1962-1969
- [29] Brauning A, Rae M, Zhu G, et al. Aging of the immune system: focus on natural killer cells phenotype and functions. *Cells*, 2022, 11(6): 1017
- [30] Trollor JN, Smith E, Agars E, et al. The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the sydney memory and ageing study. *AGE*, 2012, 34(5): 1295-1308
- [31] Ruiz NAL, Del Ángel DS, Brizuela NO, et al. Inflammatory process and immune system in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(1): 46-53
- [32] Gate D, Saligrama N, Leventhal O, et al. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature*, 2020, 577(7790): 399-404
- [33] Husain K. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem*, 2015, 6(3): 209-217
- [34] Yu HT, Park S, Shin EC, et al. T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clin Exp Med*, 2016, 16(3): 257-263
- [35] Bischof J, Gärtner F, Zeiser K, et al. Immune cells and immunosenescence. *Folia Biol (Praha)*, 2019, 65(2): 53-63
- [36] Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9): 743-752
- [37] Lee Y, Kim SR, Han DH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. *Diabetes*, 2019, 68(1): 156-162
- [38] Lecube A, Pachón G, Petriz J, et al. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23366
- [39] Parisi MM, Grun LK, Lavandoski P, et al. Immunosenescence induced by plasma from individuals with obesity caused cell signaling dysfunction and inflammation. *Obesity*, 2017, 25(9): 1523-1531
- [40] Bekkering S, Joosten LAB, van der Meer JWM, et al. The epigenetic memory of monocytes and macrophages as a novel drug target in atherosclerosis. *Clin Ther*, 2015,

37(4): 914-923

- [41] Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, et al. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev Invest Clin*, 2016, 68(2): 84-91
- [42] Workenhe ST, Pol J, Kroemer G. Tumor-intrinsic determinants of immunogenic cell death modalities. *OncolImmunology*, 2021, 10(1): 1893466
- [43] Lasek W. Cancer immunoediting hypothesis: history, clinical implications and controversies. *Cent Eur J Immunol*, 2022, 47(2): 168-174