

## ГЛАВА 5. МАКРОФАГИ И ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ

Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина

### CHAPTER 5. PULMONARY MACROPHAGES AND DENDRITIC CELLS

Larisa N. Lepekha, Maria V. Erokhina

Макрофаги легких (МЛ) — гетерогенная популяция, клетки которой отличаются по происхождению фенотипической и функциональной направленности [1, 2]. Они составляют ключевое звено в регуляции структурного гомеостаза как в норме, так и при развитии патологических процессов различного генеза, а также при заживлении [3]. МЛ действуют, реализуя свои фагоцитарную, секреторную и антигенпрезентирующую возможности. При этом моноцитарно-макрофагальные клетки способны изменять свое функционирование и фенотип в зависимости от действия факторов окружающей среды. Достижения последнего десятилетия в этой области знаний позволили сформулировать представление о пластичности макрофагов и дендритных клеток (ДК) в формировании реакций врожденного иммунитета, поддержании иммунологической толерантности и активации звеньев адаптивного иммунного ответа [4, 5]. Выявление механизмов, опосредующих многообразие функциональных изменений МЛ, позволит приблизиться к важной цели клеточной терапии — направленной регуляции участия макрофагальных элементов в патологических процессах органов дыхания.

#### Происхождение макрофагов

Согласно современной концепции, МЛ различаются в зависимости от локализации и источника происхождения, что отражается на их функциональных характеристиках и участии в регуляции физиологических и патологических процессов в органе. Одни макрофаги, резидентные, постоянно присутствуют в том или ином отделе легких, другие, свободные, появляются только в ходе воспалительного процесса. Среди резидентных (тканевых) макрофагов важное значение для нормального функционирования респираторного отдела легких имеют альвеолярные макрофаги (АМ), гистиоциты стромы (интерстициальные макрофаги — ИМ) и ДК [6].

В настоящее время установлено, что тканевые макрофаги образуются из предшественников, которые в раннем эмбриогенезе происходят из эндотелия капилляров желточного мешка и генетически отличаются от потомков гемопоэтических стволовых клеток миелоидного роста [7]. Эмбриональные мононуклеары экспрессируют маркеры F4/80, ма-

крофагально-маннозный рецептор (MMR) и колониестимулирующий фактор-1 рецептор (CSF-1R). Последний вместе с IL (интерлейкином)-34 контролирует дифференцировку мононуклеаров в резидентные МЛ [8]. Популяция зрелых тканевых макрофагов отличается способностью к самообновлению за счет пролиферации, регулируемой гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) [9, 10].

Клетки-предшественники костного мозга и ДК продуцируются в эмбриональной печени. Время генерации монобластов и промоноцитов в костном мозге составляет 2–3 дня, после чего они поступают в кровь и составляют пул циркулирующих моноцитов. Последние гетерогенны по размеру, зернистости цитоплазмы, морфологии ядра и CD-маркерам. В крови человека моноциты делят на три основных подкласса в зависимости от экспрессии маркеров клеточной поверхности — CD14 и CD16 [11]:

- Моноциты CD14++ (*high*) и CD16– (отрицательные) представляют классическую субпопуляцию (85%).
- Моноциты CD14+ (положительные) и CD16++ (*high*) характеризуются более высокой экспрессией главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) и относятся к неклассической субпопуляции (10%).
- Моноциты CD14+ и CD16+ составляют промежуточный тип (5%).

Соотношение указанных субпопуляций меняется в условиях развития воспалительного процесса, отражая в первую очередь характер течения заболевания. Так, значительное снижение в популяции относительного процентного содержания классических моноцитов и повышение промежуточных наблюдается при умеренном и особенно остром развитии бронхиальной астмы [12]. При активном туберкулезе легких, наоборот, уровень неклассических моноцитов в крови увеличивается в 2 раза [13]. При этом заболевание сопровождается повышенной экспрессией рецептора CD163, что может служить дополнительным маркером перехода воспалительного процесса в более тяжелую форму. Близкое состояние моноцитов отмечено при острой форме саркоидоза органов дыхания, где, по мнению исследователей,

промежуточная субпопуляция несет в себе мощный противовоспалительный потенциал [5].

Популяция классических моноцитов поступает в различные отделы органов дыхания в ответ на появление макрофагального хемотаксического белка-1 и дифференцируется в резидентные макрофаги [14], тогда как промежуточный пул моноцитов формирует ДК миелоидного происхождения [15].

Классические моноциты являются короткоживущим источником для неклассических. Моноциты CD14<sup>++</sup> и CD16<sup>-</sup> могут заходить в микроциркуляторную сеть легкого и лимфатические узлы без дифференцировки в тканевые макрофаги или ДК [7]. Попадая в интерстициальную ткань, они сохраняют способность к 1–2 делениям. Если данные моноциты не будут простимулированы, произойдет их запрограммированная гибель (апоптоз). При наличии индукторов дифференцировки моноциты активируются, перемещаются в зону гранулематозной реакции, где проходят все стадии созревания, приобретая признаки макрофагов воспаления (МВ).

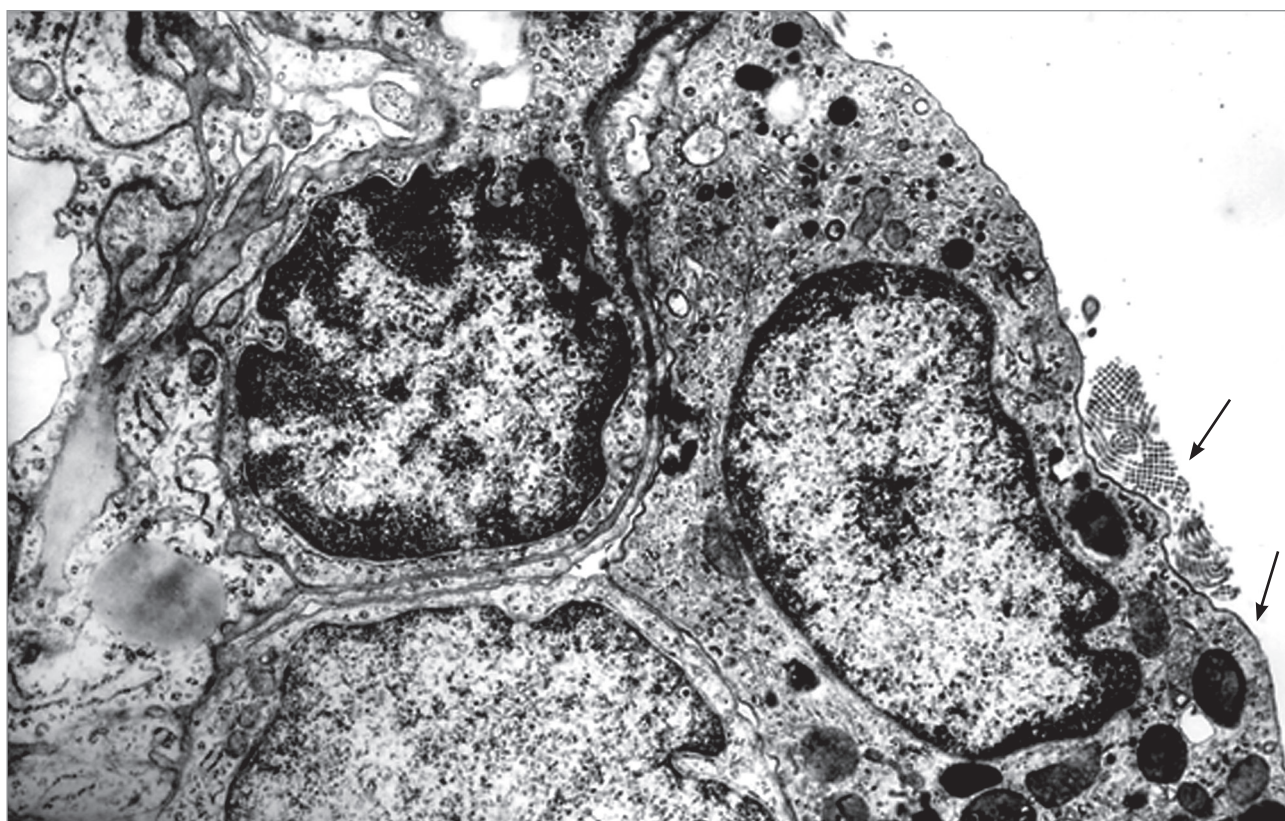
### Резидентные макрофаги

Резидентные МЛ обеспечивают структурный гомеостаз респираторного отдела, непосредственно выполняющего газообменную функцию легкого. Они обеспечивают независимый от иммунологических механизмов (врожденный) фагоцитоз чужеродного материала, попадающего на респираторную поверхность с воздухом или в интерстиций межаль-

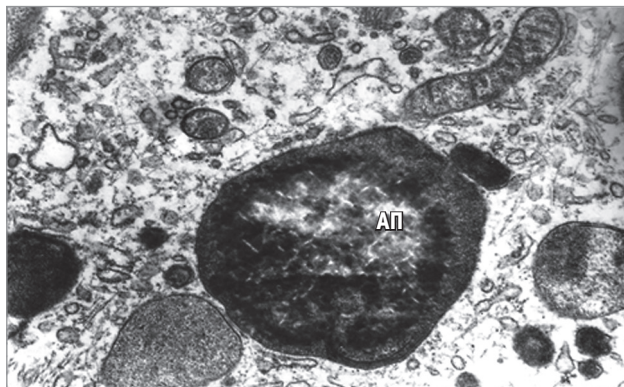
веолярных перегородок со стороны крови. К ним относятся АМ, расположенные непосредственно на поверхности альвеолярного эпителия, а также ИМ, представленные гистиоцитами соединительной ткани.

АМ – самая большая и наиболее изученная субпопуляция МЛ [6, 16]. Расположение в гипофазе внеклеточной выстилки альвеол и тесная связь с мембранами сурфактанта (рис. 1) во многом определяют функциональную направленность этих клеток, их высокую поглотительную способность. Среди функций, которые АМ выполняют в респираторном отделе, следует выделить: 1) защиту внутриальвеолярного пространства от проникновения чужеродного материала; 2) участие в катаболизме и поддержании гомеостаза легочного сурфактанта; 3) подавление воспалительного процесса на поверхности респираторного эпителия.

О выраженной фагоцитарной функции АМ свидетельствует их ультраструктурная организация, отражающая преимущественное развитие мембран белоксинтезирующих структур и лизосомального аппарата, представленного большим количеством первичных и вторичных лизосом. Они содержат такие активные протеазы, как кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза, арилсульфатаза, β-галактозидаза, β-глюкуронидаза. Поэтому АМ способны полностью переваривать денатурированные белки, иммунные комплексы, фрагменты слущенных эпителиоцитов, эритроциты и апоптотные клетки (рис. 2).



**Рис. 1.** Альвеолярный макрофаг, расположенный в гипофазе внеклеточной выстилки альвеол в тесном контакте с мембранами сурфактанта (обозначено стрелкой); × 14 500, трансмиссионная электронная микроскопия



**Рис. 2.** Апоптотическое тельце в цитоплазме альвеолярного макрофага;  $\times 52\,000$ , трансмиссионная электронная микроскопия  
Примечание: АП – апоптотическое тельце.

Частицы пыли, минерального масла, смолы (каолина) пассивно накапливаются в цитоплазме альвеолярных фагоцитов, которые затем дрейфуют с током сурфактанта и слизи в воздухоносные пути и ротовую полость.

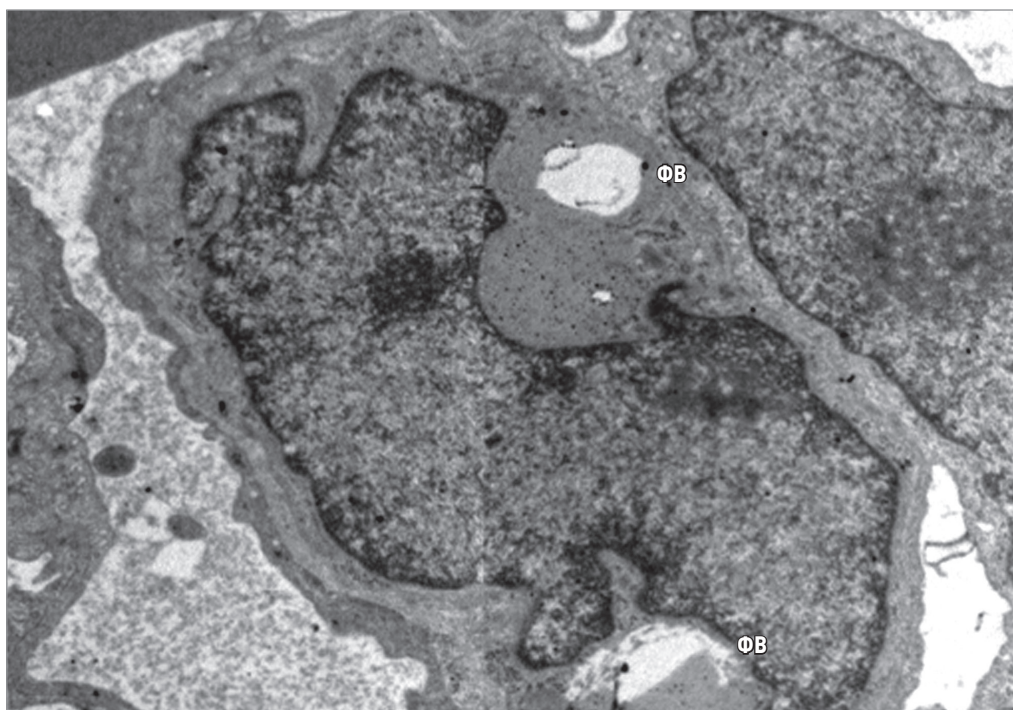
Для АМ характерна высокая липазная и фосфолипазная активность, обеспечивающая постоянный катаболизм фосфолипидов сурфактанта, мембранные структуры которого являются ультраструктурным маркером этих клеток (рис. 1). Считается, что избыточное накопление материала сурфактанта в альвеолах, возможность развития альвеолярного липопроteinоза связаны с выработкой аутоантител ГМ-КСФ [17], регулирующих фагоцитарную функцию АМ. Макрофаги используют продукты метаболизма сурфактанта для производства большой группы липидных витаминов и медиаторов (витамина Е, простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), регулирующих межклеточные взаимодействия как

внутри субпопуляции, так и с другими клеточными элементами и системами [6].

Высокая фагоцитарная активность АМ связана с наличием на их поверхности рецепторов CD35 и CD18/CD11С, распознающих фрагменты компонента С3 системы комплемента и рецепторы для Fc-фрагментов антител CD16, CD23, CD32 [18]. Опсонинами могут быть специфические сурфактантные белки SP-A и SP-D, а также некоторые неиммунные молекулы (например фибронектин и С-реактивный белок), которые также распознаются Fc-рецепторами. Кроме того, АМ экспрессируют MMR и *Toll*-подобные рецепторы (TLR), непосредственно взаимодействующие с липополисахаридами и пептидогликанами бактерий [2, 19].

Профессиональное участие АМ в механизмах апоптоза и особенно опсонин-зависимого фагоцитоза различных микроорганизмов с использованием специфических белков сурфактанта исключает презентацию антигенов интерстициальным ДК и значительно снижает риск развития воспалительного процесса на поверхности респираторного эпителия. Кроме того, только альвеолярные фагоциты обладают способностью напрямую активировать экспрессию FoxP3 на Т-лимфоцитах [20]. Последние усиливают выработку IL-10 и подавляют продукцию интерферона (IFN)- $\gamma$ , тем самым способствуя развитию иммунологической толерантности.

Макрофаги интерстиция участвуют в защите респираторного отдела легких от проникновения с током крови различного абиогенного материала, который они фагоцитируют и долго сохраняют в своих фагосомах (рис. 3). Так, показано, что количество и размеры этих структур возрастают после внутривенного введения экспериментальным мышам наночастиц углерода (наноалмаза), которые проходят



**Рис. 3.** Интерстициальный макрофаг, содержащий фагосомные вакуоли;  $\times 13\,000$ , трансмиссионная электронная микроскопия  
Примечание: ФВ – фагосомная вакуоль.

через эндотелий и накапливаются в ИМ практически без существенных изменений ультраструктурной организации [6].

Известно, что ИМ отличаются низким содержанием фосфолипаз, хотя сохраняют некоторую активность кислой фосфатазы, неспецифической эстеразы и других протеаз. Количество лизосомоподобных гранул и митохондрий варьирует в разных ИМ, но в целом оно заметно меньше, чем у АМ. Наибольшего развития в цитоплазме ИМ достигают биосинтезирующие органеллы – каналцы гранулярной цитоплазматической сети и полирибосомы, которые распределены по всей клетке. Элементы комплекса Гольджи обычно представлены небольшим числом мелких везикул. В эктоплазме определяются варьирующие по числу и размеру гладкие и окаймленные пузырьки со светлым содержимым. Это указывает на определенную секреторную активность клеток, которая носит более выраженный характер, чем у АМ.

Секреторная активность ИМ связана с продукцией различных профиброгенных факторов, особенно макрофаг-зависимого фактора роста, фибронектина, IL-1, тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), и заметным утолщением интерстиция за счет продукции фибробластами фибриллярных белков [21]. После поглощения антигенов АМ могут выводиться из респираторного отдела. В отличие от них, накопившие фагоцитированный материал ИМ секретируют профиброгенные факторы, которые вызывают местный интерстициальный фиброз, препятствующий дальнейшему распространению чужеродного материала в регионе. Вместе с тем ИМ продуцируют не только ростовые факторы, но и вещества, блокирующие их синтез, – простагландины группы E. Недостаточная их выработка приводит к массивному фиброзу легочной паренхимы, как это наблюдается при идиопатическом

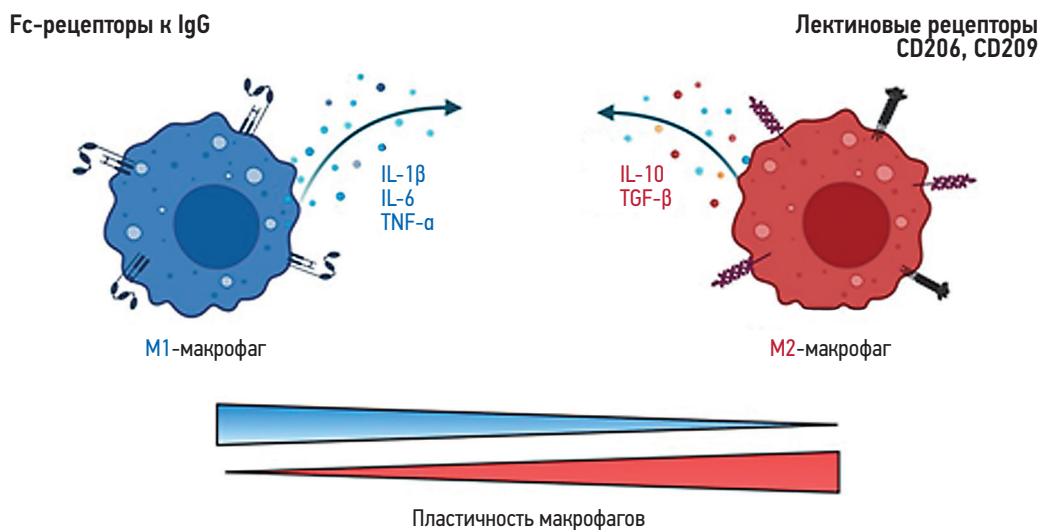
фиброзирующем альвеолите, силикозе, асбестозе и других профессиональных заболеваниях органов дыхания.

### Макрофаги воспаления

МВ принимают непосредственное участие в формировании адаптивного иммунного ответа, вызывают развитие защитных механизмов, направленных как на элиминацию возбудителя за счет фагоцитоза, так и локализацию зоны воспаления путем ее фиброзирования. Возникающая при этом структурно-функциональная гетерогенность данных макрофагов связана со способностью изменять фенотип в зависимости от условий микроокружения, развития реакций клеточного (опосредованного действием различных субпопуляций Т-лимфоцитов) и/или гуморального (иммунокомплексного) иммунитета. Такая пластичность макрофагов проявляется в процессе поляризации, обеспечивающей многообразие их функциональных возможностей, участие в патогенезе различных заболеваний органов дыхания.

В настоящее время выделяют 2 основных способа поляризации МВ: классический, который происходит при контакте макрофага с активированным Т-хелпером 1-го типа (Th-1), и альтернативный, который связан с действием цитокинов, выделяемых Т-хелперами 2 типа (Th-2) [22]. В первом случае макрофаг приобретает фенотип M1 (провоспалительный), а во втором – фенотип M2 (противовоспалительный), как показано на рис. 4.

Поляризация фенотипа МВ зависит от специфики иммунного ответа на действие конкретного патогенного агента, цитокинового окружения, а также от стадии воспалительной реакции [23]. Классически активированные макрофаги фенотипа M1 формируются под влиянием основных провоспалительных цитокинов [24–26].



**Рис. 4.** Пластичность макрофагов M1 и M2

Примечание: IgG – иммуноглобулин G; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β.

- IFN- $\gamma$  стимулирует макрофаги к продукции IL-12 и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Цитокины IL-6 и IL-12 в синергизме с этими молекулами усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку.
- IL-15 индуцирует продукцию макрофагами дополнительного ростового фактора Т-лимфоцитов.
- Фактор подавления миграции макрофагов (MIF) в синергизме с фактором некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  индуцирует продукцию макрофагами нитроксидных радикалов.
- Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) представляет собой фактор хемотаксиса для гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов.

Клетки M1 фенотипа вырабатывают большое количество IL-12 и IL-23 и слабо экспрессируют IL-10, а также являются активными продуцентами эффекторных молекул (активных форм кислорода (АФК) и метаболитов азота) и провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [27]. Альтернативная форма макрофагов с фенотипом M2 формируется в условиях действия противовоспалительных цитокинов.

- IL-10 снижает экспрессию CD80 и CD86, ингибирует продукцию и активность MIF, TNF- $\alpha$ , IL-12.
- IL-4 и TGF- $\beta$  ингибируют секрецию монокинов, но не снижают экспрессию ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86.
- IL-2 индуцирует продукцию макрофагами TGF- $\beta$ , который ингибирует выработку нитроксидных радикалов и простагландина E2, снижает экспрессию рецепторов для IL-2 на Т-лимфоцитах.
- Все противовоспалительные цитокины угнетают продукцию макрофагами нитроксидных радикалов.

Макрофаги с фенотипом M2 отличаются большими, чем у M1, регуляторными возможностями, что позволяет выделить 3 их субпопуляции: M2a, M2b, M2c [27, 28]. M2a-клетки формируются в условиях повышенного содержания IL-4 и участвуют в развитии иммунологического ответа Th2: в первую очередь, при паразитарных инфекциях привлекают в очаг воспаления эозинофилы. M2b-макрофаги дифференцируются под действием иммунных комплексов, IL-1 $\beta$ , участвуют в подавлении реакции гиперчувствительности немедленного типа. M2c-клетки образуются под влиянием IL-10 и TGF- $\beta$ , активно стимулируют процессы фибриллогенеза, ангиогенеза, регенерации и ремоделирования тканей, а также активируют рост опухоли.

Специфическим маркером M1-макрофагов является рецептор HLA-DR, который связан с представлением внеклеточных пептидов Т-лимфоцитам [29]. Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) участвует в продукции NO, обеспечивающего прямое цитотоксическое действие на инфекцию [30]. Другими маркерами M1-макрофагов являются CD64, CD32, CD16 – рецепторы Fc- $\gamma$ , инициирующие фагоцитоз и реакции иммуногенеза [31].

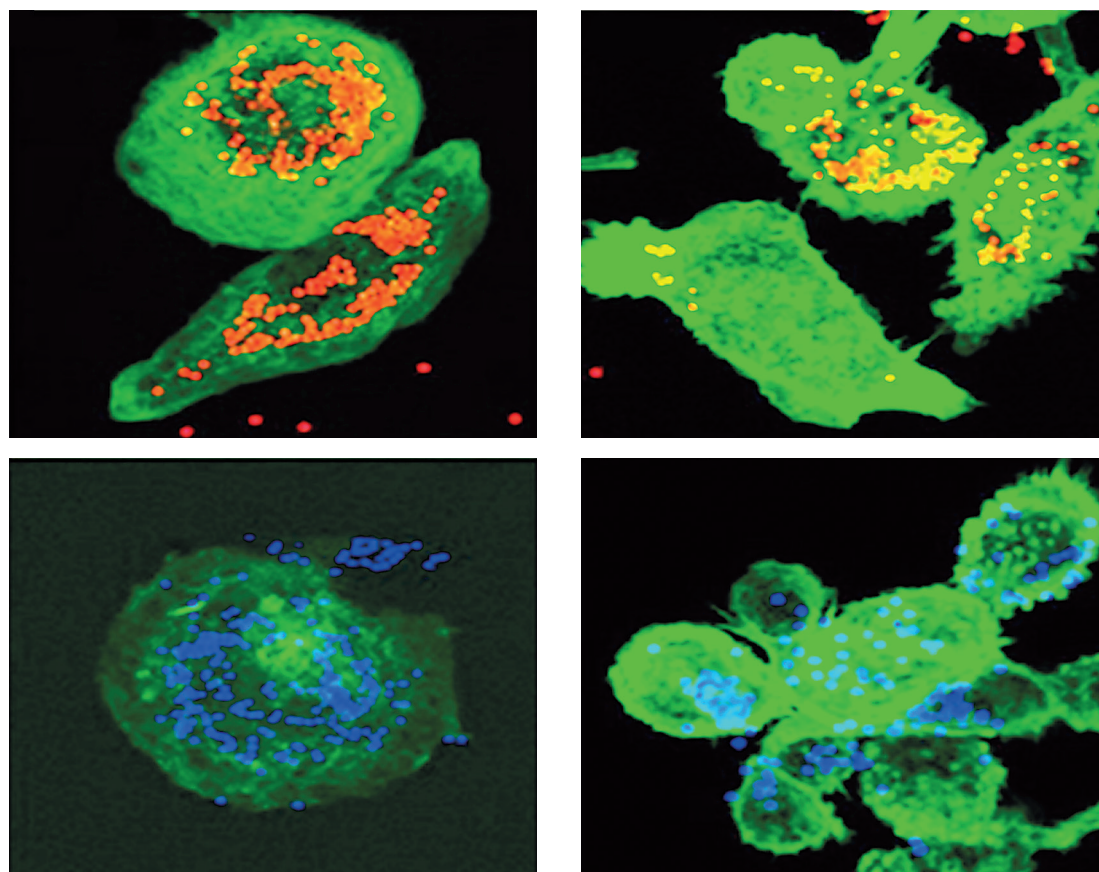
Основными маркерами M2-макрофагов являются MARCO-рецептор, MMR, металлопротеиназа-9. MARCO-рецептор опосредует опсонин-независимый фагоцитоз. MMR способствует привлечению в очаг воспаления эозинофилов и Th2-клеток [32, 33]. M2-макрофаги также экспрессируют IGF-1, обладают аргиназной активностью (продуцируют аргиназу-1 – Arg-1) и вырабатывают пролин, с помощью которого стимулируют восстановление внеклеточного матрикса. Arg-1 обеспечивает гидролиз L-аргинина, нарушает функции эффекторных Т-лимфоцитов и активирует регуляторные клетки [34, 35].

Характерно, что MВ с разной поляризационной направленностью различаются метаболической активностью и способами энергетического обеспечения клеток. В частности, липополисахариды бактерий активируют в M1-клетках более быстрый, гликолитический, путь получения аденозинтрифосфата и подавляют окислительное фосфорилирование в митохондриях [36, 37]. При этом промежуточные продукты пентозофосфатного цикла трикарбоновых кислот обеспечивают клетки активными формами кислорода, повышают экспрессию провоспалительных медиаторов и накопление цитрата, необходимого для синтеза жирных кислот, липидов, простагландинов [38].

В отличие от макрофагов фенотипа M1, в активированных M2-клетках происходит усиление процессов окислительного фосфорилирования, появляется субстрат для дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях. Метаболизм глюкозы в этом случае переключается на глютаминолиз, что составляет характерную особенность M2-макрофагов [39]. Поляризация этих клеток поддерживается высокой активностью глутамат-аммиачной лигазы, превращающей глутамат в глутамин. Продукты окисления жирных кислот инициируют выработку АФК для дыхательной цепи.

Необходимо отметить, что при развитии ряда инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная, стрептококковая пневмония), злокачественных новообразований функциональный фенотип MВ может одновременно сочетать признаки классической и альтернативной активаций, т. е. имеет место смешанный фенотип M1/M2 [6]. Важно также подчеркнуть, что функциональный фенотип может включать макрофаги, еще не достигшие определенного уровня дифференцировки, как это наблюдается при прогрессировании диссеминированного туберкулеза легких, когда в условиях действия факторов специфического воспаления (интоксикация, гипоксия и др.) происходит задержка созревания мононуклеаров в зрелые клетки.

Дополнительной характеристикой M1- и M2-макрофагов является активность рецепторного фагоцитоза [40]. Данные о фагоцитарной активности разных фенотипов макрофагов немногочисленны. Отмечается, что для M1-клеток характерен



**Рис. 5.** Рецепторный фагоцитоз: локализация Fc- и Man-латексных частиц в макрофагах человека; диаметр частиц 1 мкм, масштабный отрезок 10 мкм, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия  
Примечание: красный цвет – Fc-латексные частицы; синий цвет – Man-латексные частицы; зеленый цвет – маркирование актиновых микрофиламентов FITC-фаллоидином.

фагоцитоз через рецепторы FcR-семейства и рецепторы комплемента (CR), тогда как для M2-макрофагов – через «неопсониновые» рецепторы (ManR, DC-SIGN, Dectin-1, интегрины и *scavenger*-рецепторы). На рис. 5 приведены примеры рецепторного фагоцитоза макрофагами человека по пути M1 (красный цвет латексных шариков) и M2 (синий цвет латексных шариков).

Изучение молекулярных и клеточных механизмов, определяющих потенциальные возможности МВ, рассматривается как одна из перспективных стратегий, позволяющих повысить эффективность лечения при разных легочных заболеваниях. В связи с этим представляется актуальным определение активности белка множественной лекарственной устойчивости Р-гликопротеина (Р-gr, ген *MDR1*) в провоспалительных (M1) макрофагах человека, так как активность Р-gr может являться тем фактором, который будет снижать внутриклеточное накопление препаратов. В настоящее время известно не менее 300 субстратов Р-gr, к которым относятся лекарственные вещества различного спектра действия. Следует отметить, что для макрофагов, и в большей степени для фенотипа M1, характерна высокая функциональная активность Р-gr [41]. В то же время в M2-клетках активность данного белка-экспортера значительно ниже, что также ставит вопрос о разра-

ботке стратегий, связанных с репрограммированием макрофагов.

### Дендритные клетки

За последние несколько лет вопросы происхождения и функциональной перестройки ДК получили дальнейшее развитие. В настоящее время выделяют 2 пути их дифференцировки: из циркулирующих моноцитов крови, имеющих костномозговое происхождение, или отдельной клетки-предшественника из эмбриональной печени [7].

В органах дыхания клетки-предшественники зрелых ДК заселяют слизистые оболочки воздухоносных путей, интерстициальную, периваскулярную и перибронхиальную соединительную ткань. Установлено, что в легочной паренхиме здорового человека они составляют  $\leq 1\%$ , представлены 3 разновидностями, которые экспрессируют CD1a, CD11c или CD123+ [42]. При развитии воспалительного процесса количество антигенпрезентирующих клеток (*antigen-presenting cells* – APC) увеличивается за счет рекрутированных моноцитов крови и их дифференцировки в зрелые ДК, которые могут накапливаться в бронхоальвеолярном лаваже при лангерганс-клеточном гистиоцитозе [43].

В респираторном отделе легких ДК располагаются в интерстиции, субэпителиально, так что их длин-

ные цитоплазматические отростки проникают между эпителиоцитов. При электронномикроскопическом исследовании в эктоплазме ДК видны многочисленные везикулы и мелкие вакуоли со светлым содержанием, хорошо развитые микротрубочки и микрофиламенты, тогда как лизосомальные включения и фагосомы встречаются крайне редко, главным образом у незрелых ДК [6]. Отсутствие выраженной фагоцитарной активности отличает их от АМ, а структурная организация цитоплазмы свидетельствует о преобладании пиноцитозной. С помощью микропиноцитоза ДК захватывают и перерабатывают антиген, являясь профессиональными АРС – связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. Усиленная продукция МВ ростового фактора ГМ-КСФ при воспалительном процессе приводит к рекрутированию в легочную ткань моноцитов крови и их дифференцировке в ДК. С помощью TLR они захватывают фрагменты патогенов и после их переработки до простых пептидов (Ia-белки) встраивают в состав мембранных молекул МНС II [44]. Образующиеся при этом липопропротеидные комплексы определяются под электронным микроскопом в виде характерных утолщений плазмолеммы, инвагинации которой в эктоплазму имеют вид палочковидных структур, получивших название гранул Бирбека (рис. 6Б). Так проходит 1-й этап созревания ДК, связанный с приобретением ими внутриклеточной активности и переработки захваченного антигена для дальнейшей презентации.

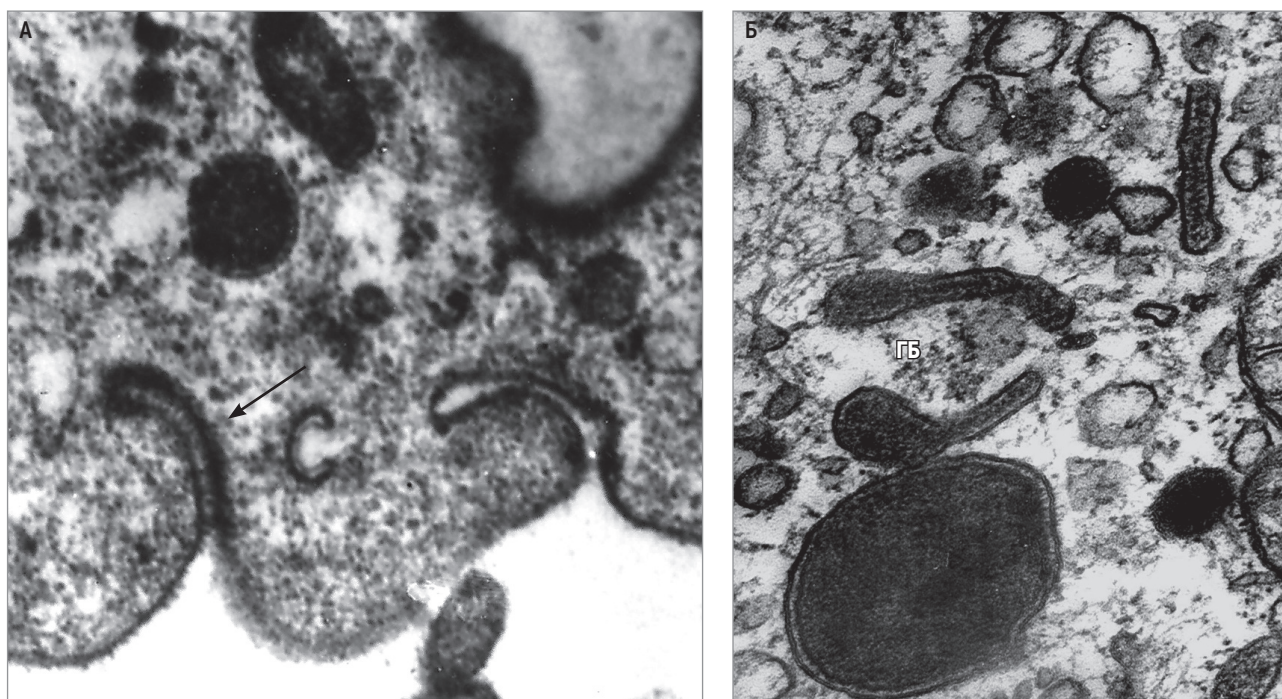
На 2-м этапе дифференцировка ДК происходит в региональных лимфатических узлах, куда они активно перемещаются в условиях действия провос-

палительного цитокина IL-1 и TNF- $\gamma$ . Здесь они превращаются в зрелые ДК, которые вместе с макрофагами выделяют цитокины, определяющие направление Т-хелперного ответа наивных CD4+ Т-лимфоцитов (рис. 7). В присутствии IL-12 и IL-18 доминирует ответ Th-1, а в присутствии IL-4, IL-5 и IL-13 – Th-2.

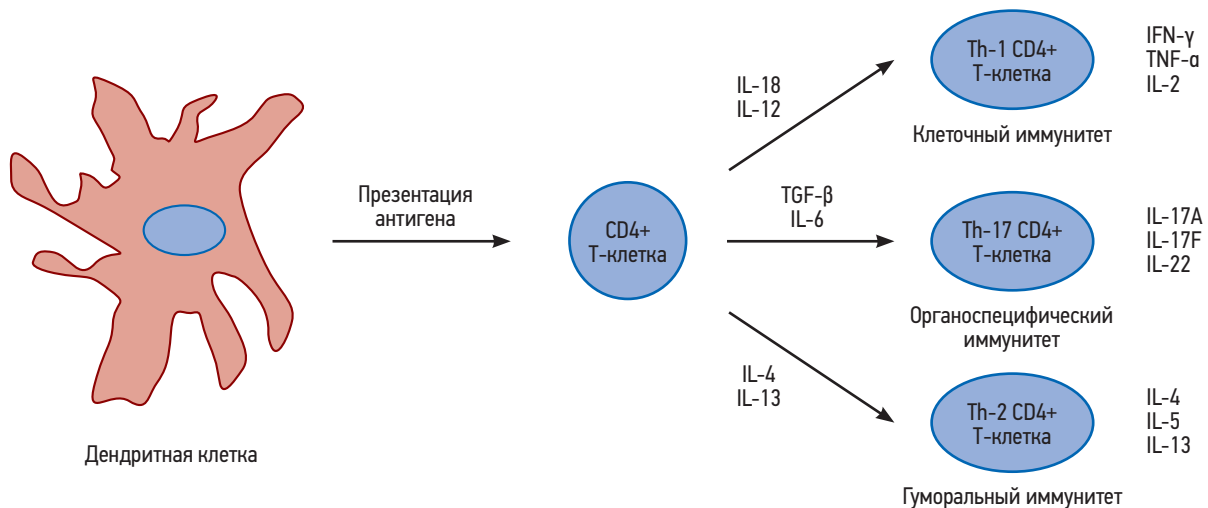
В случае Th1 клеточные реакции могут участвовать в органоспецифическом аутоиммунном ответе, например при сахарном диабете 1-го типа, ревматоидном артрите, что имеет место при массивной выработке IL-6 и TGF- $\beta$ . Среди лимфоцитарных цитокинов важное значение имеют IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , а среди ингибирующих – TNF- $\beta$ , IL-10 [45]. Если аэрогенные антигены не содержат молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами, то ДК не активируются, не выделяют провоспалительные цитокины и адаптивного иммунного ответа не происходит. При этом мигрирующие в лимфатические узлы клетки содержат в составе МНС II фрагменты аутологических молекул и обеспечивают развитие толерантности к проникшему агенту.

### Роль легочных макрофагов в патогенезе хронического воспаления

Макрофаги респираторной системы включаются в патогенез различных хронических заболеваний органов дыхания, где играют ключевую роль в прогрессировании воспалительного процесса или в заживлении. Начало заболевания может быть связано с несостоятельностью резидентных макрофагов при внедрении в легкие болезнетворных микроорганизмов.



**Рис. 6.** Формирование специфических липопропротеидных комплексов в дендритной клетке: А – характерное утолщение плазмолеммы;  $\times 58\,000$ , трансмиссионная электронная микроскопия; Б – сформированные гранулы Бирбека;  $\times 50\,600$ , трансмиссионная электронная микроскопия  
Примечание: стрелкой обозначено характерное утолщение плазмолеммы.



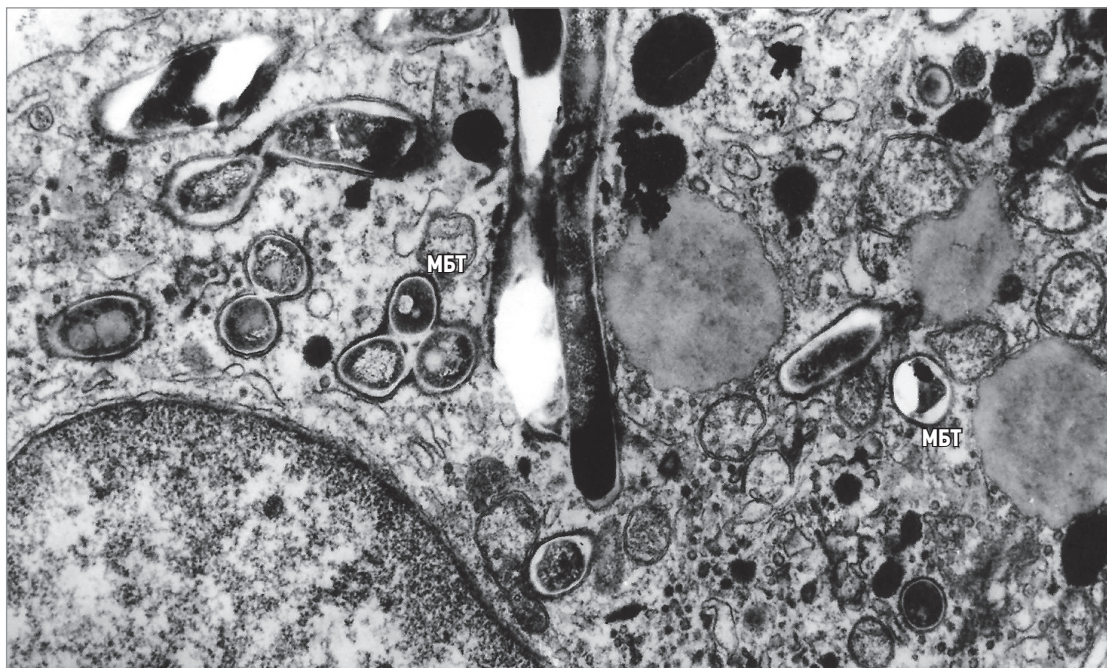
**Рис. 7.** Схема участия дендритных клеток в активации Т-хелперной реакции лимфоцитов

Примечание: IL – интерлейкин, TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста- $\beta$ ; IFN- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

Типичным примером хронического инфекционного воспаления является гранулематозная реакция легких, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*. Установлено, что палочковидные формы этого возбудителя могут долго находиться в цитоплазме АМ, где сохраняют свою жизнеспособность (рис. 8) и после разрушения одних фагоцитов попадают в другие, длительно персистируя в организме хозяина.

Низкая биоцидность макрофагов, расположенных на поверхности респираторного эпителия, и высокая устойчивость клеточных стенок возбудителя к ферментативному расщеплению являются причинами внутриклеточного паразитирования не только *M. tuberculosis*, но также *Leishmania*, *Legionella*,

*Pseudomonas*. Патогенетически важно, что АМ с незавершенным фагоцитозом попадают в богатый сосудами интерстиций, где становятся центром привлечения лимфоцитов и циркулирующих моноцитов. Направленное продвижение мононуклеаров в зону гранулемогенеза связано с формированием градиента концентрации хемокинов, которые выделяют пораженные возбудителем резидентные макрофаги [46]. К ним относятся такие медиаторы воспаления, как TNF, IL-1, фактор активации тромбоцитов, макрофагальный хемокин, лейкотриены [47]. Одновременно сигнал к развитию гранулематозной реакции поступает на Т-лимфоциты и от ДК. Тh-лимфоциты становятся эффекторами гиперчувствительности за-



**Рис. 8.** Палочковидные формы *Mycobacterium tuberculosis* в цитоплазме альвеолярного макрофага;  $\times 41\,500$ , трансмиссионная электронная микроскопия

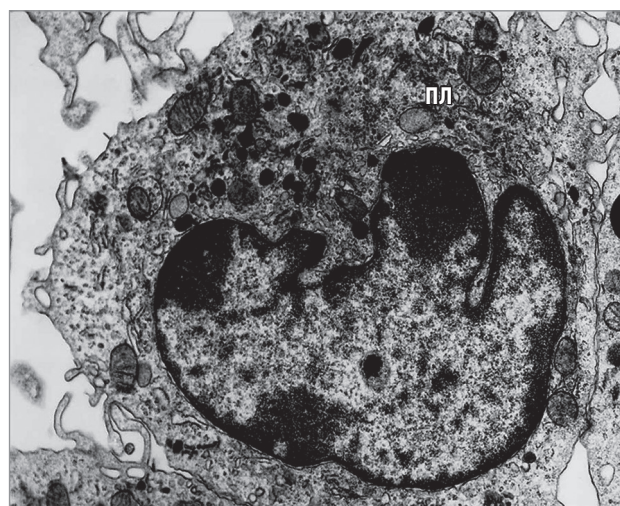
Примечание: МБТ – *M. tuberculosis*.



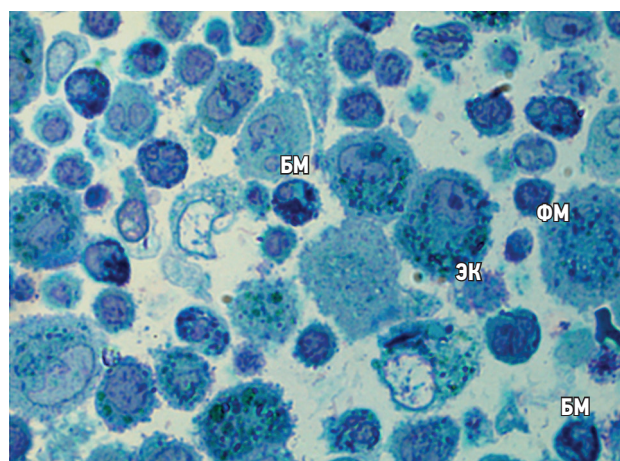
медленного типа. Среди цитокинов, которые они вырабатывают, важное значение для гранулемогенеза имеют факторы торможения миграции моноцитов и IL-2. Они ускоряют приток и закрепляют моноциты в очаге инфекции, регулируют их трансформацию в МВ.

В экспериментах на мышах, зараженных *M. tuberculosis*, показано, что на ранних сроках иммунного ответа в легких доминирует М1-поляризация МВ. При этом в скоплениях макрофагов обнаруживается высокая концентрация IFN- $\gamma$  и iNOS с последующим образованием оксида азота (NO), токсичного для внутриклеточных форм возбудителя [48, 49]. Установлено, что в гранулемах, вызванных *M. tuberculosis*, присутствуют М1 и М2-макрофаги одновременно [50]. При этом первые концентрируются по периферии, тогда как вторые – более редкие, располагаются в центральной части гранулемы, т. е. там, где можно видеть эпителиоидные клетки [22]. В дальнейшем при прогрессировании туберкулезной инфекции имеет место преимущественное развитие Th2 по гуморальному типу, что, в свою очередь, приводит к дифференцировке МВ по М2-фенотипу. Последние характеризуются низкой выработкой NO и АФК, что не позволяет макрофагальным фагоцитам справиться с инфекцией [12, 51]. Очевидно, сами *M. tuberculosis* способны изменять фенотип макрофагов с М1 на более благоприятный для себя М2. В частности, в макрофагах, инфицированных *M. tuberculosis*, показано увеличение экспрессии, связанной с рецептором IL-1-киназы (IRAK-M) [52, 53]. Она блокирует передачу сигнала на TLR и рецептор TNF-связанного фактора (TRAF) [54]. Ингибирование IRAK-M с помощью SP-A способствует поляризации инфицированных мононуклеаров в направлении М1-фенотипа [55].

Можно также предположить, что на созревание и поляризацию МВ оказывают негативное влияние факторы, выделяемые самими *M. tuberculosis*. В частности, показано, что фактор вирулентности ESAT-6 переключает образование макрофагов М1 на М2 [56]. Известно, что у пациентов с активным диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) преобладают макрофаги фагоцитарного типа, но со слабой протеолитической активностью. Нарушение дифференцировки МВ может происходить на самых ранних ее стадиях, в результате чего в легких накапливаются молодые биосинтезирующие клетки. Они имеют элементы гранулярной цитоплазматической сети, содержат первичные лизосомы, но не проявляют признаков фагоцитоза (рис. 9). При использовании адсорбционных красителей биосинтезирующие макрофаги отличаются базофильной окраской цитоплазмы из-за высокого содержания рибонуклеопротеидов (рис. 10), поэтому при светоптическом анализе их легко выявить среди других макрофагальных элементов и подсчитать. Например, в составе макрофагальной формулы больных



**Рис. 9.** Биосинтезирующий макрофаг, содержащий элементы цитоплазматической сети и первичные лизосомы;  $\times 21\,000$ , трансмиссионная электронная микроскопия  
Примечание: ПЛ – первичные лизосомы.



**Рис. 10.** Биосинтезирующие макрофаги, эпителиоидные клетки и зрелые фагоцитирующие макрофаги в клеточном осадке бронхоальвеолярного лаважа;  $\times 1\,000$ , световая микроскопия; окраска толуидиновым синим  
Примечание: БМ – биосинтезирующие макрофаги; ЭК – эпителиоидные клетки; ФМ – зрелые фагоцитирующие макрофаги.

ДТЛ содержание биосинтезирующих макрофагов может достигать  $38,08 \pm 0,12\%$  (в норме –  $15,00 \pm 0,97\%$ ), что является диагностическим признаком прогрессирования заболевания.

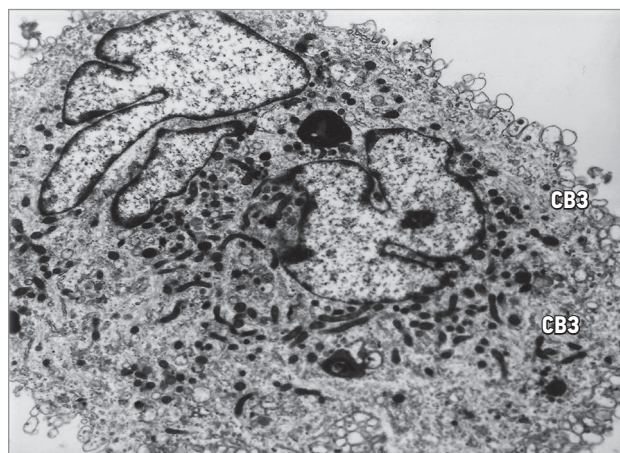
Нельзя не учитывать и тот факт, что возбудитель может изменять состояние рекрутированных моноцитов и влиять на их дифференцировку. Было показано, что в циркулирующих моноцитах CD16+, выделенных у больных туберкулезом, повышена экспрессия CD11b, TLR2, TLR5, CCR1, CCR2 и CCR5, а способность индуцировать активацию Т-лимфоцитов заметно снижена [57]. Макрофаги, которые дифференцируются из этих моноцитов, имеют М2-подобный статус активации с повышенной экспрессией CD163 [13, 50].

Также для усиления протеолитической активности макрофагов и завершения процесса фагоцитоза

необходим достаточный уровень интерферонов, продуцируемых при развитии Th1 иммунного ответа. В экспериментах на нокаутных животных  $IFN-\gamma$  (—/—) показано, что нарушение одного из этапов регуляции его синтеза либо удаление генов  $IL-1$  или  $IL-18$ , стимулирующих секрецию этого цитокина, ведет к ослаблению противоинфекционной защиты органов дыхания [12, 58]. Поляризация МВ может меняться и под воздействием таких иммуносупрессивных цитокинов, как  $IL-10$  и  $IL-4$ , характерных для Th2 иммунного ответа. Они ингибируют аутофагию в М2-макрофагах, замедляют реализацию фагоцитированного материала [59]. Имеются данные о наличии в БАЛ экспериментальных животных и людей, больных туберкулезом легких, значительного количества макрофагов с большим количеством фагоцитированного материала, но со слабым развитием лизосомального аппарата, т. е. с низкой протеолитической способностью. Эти данные со всей очевидностью указывают на необходимость подбора эффективной иммунотерапии, обеспечивающей целенаправленное репрограммирование макрофагов с М2- на М1-фенотип.

Такая возможность показана при хроническом бруцеллезе в экспериментах на мышах, зараженных *Brucella abortus*. Подавление рекомбинантными антагонистами выработки  $IL-10$  и  $IL-4$  в М2-макрофагах способствовало уничтожению возбудителя за счет активации  $IFN-\gamma$  и поляризации в М1-клетки [60]. У мышей, инфицированных *Shistosoma mansoni*, благоприятное развитие воспалительного процесса в легких сопровождалось повышенной реактивностью макрофагов, которые в присутствии специфических агонистов активировали экспрессию цитокинового ответа как в направлении М1-, так и М2-фенотипов [61].

Смешанный характер дифференцировки МВ в М1/М2-фенотип наблюдается при хроническом течении саркоидоза органов дыхания. Известное распространение получила гипотеза, согласно которой это системное заболевание возникает после воздействия невыявленного антигенного стимула на различные органы, и прежде всего легкие. В результате нарушается иммунный ответ, которым является реакция гиперчувствительности замедленного типа. Она представляет собой эффекторную фазу клеточно-опосредованного иммунного воспаления, включающего рекрутирование моноцитов из кровеносного русла в интерстициальную легочную ткань и формирование эпителиоидно-клеточных гранул без некроза. Характерно, что начальные этапы формирования гранулематозной реакции при саркоидозе органов дыхания сопровождаются высоким содержанием в БАЛ провоспалительных цитокинов  $IL-8$ ,  $-2$  и  $-1\beta$ ; это указывает на наличие в легких преимущественно М1-макрофагов [62]. К ним можно отнести гиперсекретирующие макрофаги — эпителиоидные клетки, количество которых в этот период более чем в 8 раз превышает норму.



**Рис. 11.** Эпителиоидная клетка с многочисленными секреторными везикулами в эктоплазме;  $\times 12\,000$ , трансмиссионная электронная микроскопия

Примечание: СВЗ – секреторные везикулы.

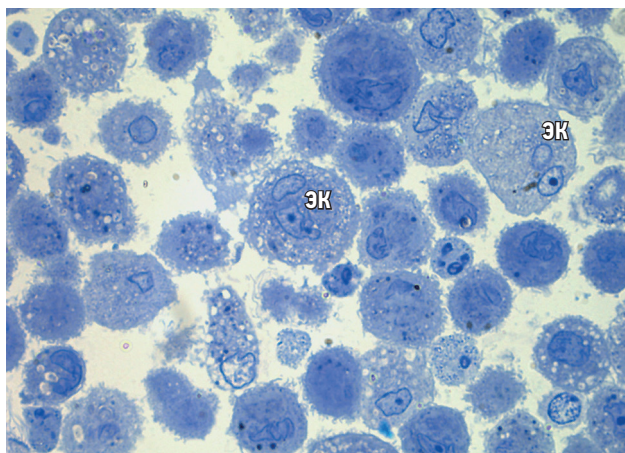
Специальное изучение ультраструктурной организации этих клеток позволяет говорить о наличии у них выраженной секреторной активности. На это указывают следующие признаки: хорошо развитые вакуоли и везикулы пластинчатого комплекса; большое количество канальцев цитоплазматической сети и полирибосом (рис. 11).

В зрелых эпителиоидных клетках, кроме того, имеются хорошо выраженные тонкие микрофиламенты, образующие плотное кольцо вокруг клеточного ядра. Часть фибрилл переходит в цитоплазму и, очевидно, обеспечивает направленное перемещение везикул со светлым или темным содержимым из зоны пластинчатого комплекса на периферию, в эктоплазму, где их количество особенно велико. Везикулы постоянно сливаются с плазмолеммой, в результате чего эпителиоидные клетки имеют характерную «кружевную» изрезанность края. Такие гиперсекретирующие клетки обычно содержат 2–3 лопастных ядра и часто достигают значительных размеров (до 100 мкм).

При светооптическом анализе мазков из клеточного осадка БАЛ эпителиоидные клетки имеют слабобазофильную окраску цитоплазмы, обычно не содержат каких-либо фагосом и фагосомных вакуолей, имеют хорошо выраженное лопастное ядро с крупным ядрышком (рис. 12).

С секреторирующими макрофагами связывают продукцию в грануле ростовых факторов и цитокинов, усиливающих аттракцию, пролиферацию и продукцию фибриллярных белков фибробластами интерстициальной ткани, формирующими вокруг гранулемы широкое фиброзное кольцо. Такие «штампованные» гранулемы не сливаются между собой и составляют диагностический признак заболевания, которое на этом этапе может подвергаться самоизлечению.

При рецидивирующем течении саркоидоза дифференцировка и созревание молодых макрофагов очевидно происходит не только в сторону секретор-



**Рис. 12.** Эпителиоидные клетки со слабобазофильной цитоплазмой в клеточном осадке бронхоальвеолярного лаважжа;  $\times 1000$ , световая микроскопия, окраска толуидиновым синим  
Примечание: ЭК – эпителиоидные клетки.

ной, но и фагоцитарной активности. На это указывает достоверное повышение в макрофагальной формуле числа клеток с ультраструктурными признаками фагоцитоза и снижение – с признаками секреции. Параллельно в БАЛ значительно повышается содержание IL-4 и IL-5, что более характерно для M2-макрофагов. Вместе с тем, поскольку содержание M1-клеток остается повышенным по сравнению с нормой, следует думать о смешанной популяции макрофагов M1/M2 как прогностическом маркере рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания.

### Возможности репрограммирования фенотипа макрофагов в терапевтических целях

Изучение возможности направленного репрограммирования макрофагов при различных заболеваниях легких имеет большой практический интерес. Активное воздействие на Th1 или Th2 иммунный ответ, т. е. активацию МЛ по классическому или альтернативному пути развития, должно способствовать наиболее полной реализации их защитной функции в поврежденных тканях и органах, а также своевременному переходу к их восстановлению. В настоящее время существует значительное число работ, в которых исследуются условия, обеспечивающие поляризацию МЛ в направлении M1-клеток с высоким провоспалительным потенциалом. В частности, недостаточная активность провоспалительных цитокинов в опухолевых тканях и преобладания среди макрофагов фенотипа M2 свидетельствовало о худшем прогнозе выживаемости пациентов [63–65]. Репрограммирование макрофагов в M1-фенотип обеспечивало распознавание и гибель опухолевых клеток, что рассматривается в качестве перспективной стратегии терапии опухолей различной локализации.

Поляризация макрофагов в направлении M1 обычно происходит при остром воспалительном

процессе различного генеза. Например, активация M1-клеток у пациентов, зараженных *Listeria monocytogenes*, способствует внутриклеточному уничтожению бактерий в эксперименте и клинике [66]. Анализ причин смертей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, также показал более благоприятный исход заболевания у молодых пациентов с высоким содержанием АМ с фенотипом CD11c+ и M1-макрофагов с фенотипом CD14+HLA-DR+ [67]. Вместе с тем подчеркивается, что слишком продолжительная дифференцировка в M1-макрофаги с высокой провоспалительной активностью нежелательна, так как может усиливать повреждающее воздействие воспаления на ткани органа.

В связи с этим нельзя не отметить недавнее сообщение о длительной экспрессии провоспалительных цитокинов после воздействия на легкие новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Показано, что у пациентов, перенесших COVID-19 даже в легкой форме, еще в течение 3–5 мес. в макрофагах сохраняется повышенная экспрессия генов воспаления и происходит выработка сигнальных молекул липидной природы (эйкозаноидов), которая усиливается под действием глюкокортикоидов [68]. При этом макрофаги активно реагируют не только на S-белок коронавируса, но и на бактериальные антигены. Репрограммирование макрофагов в M2-фенотип в этом случае необходимо, так как длительное сохранение их провоспалительных свойств может быть опасным для людей с хроническими заболеваниями легких при инфицировании другими патогенами.

В настоящее время изучаются различные факторы, которые в той или иной степени влияющих на ремоделирование фенотипа макрофага. Установлено, что формированию M1-клеток, помимо известных цитокинов Th1-ответа, способствуют липопроотеины и липополисахариды, белок теплового шока, компоненты внеклеточного матрикса, тогда как развитию M2-фенотипа – глюкокортикоиды, иммунные комплексы, витамин D3, апоптотические клетки [69, 70].

В качестве природного фактора репрограммирования МФ сегодня рассматривают и специфические белки легочного сурфактанта, в частности его тяжелый белок SP-D. Установлено, что именно SP-D «узнаёт» широкий спектр патогенных микроорганизмов (бактерии, микобактерии, вирусы, грибы) и связывается с ними в качестве опсонизирующего фактора, повышающего эффективность макрофагального фагоцитоза [71, 72]. Показано, что, находясь в мономерной форме, SP-D способствует программированию МФ в M1-фенотип, а в мультимерной – в M2. Обнаруженные свойства SP-D-зависимого M1/M2-репрограммирования макрофагов требуют специального изучения, так как открывают новые возможности для коррекции структурно-функциональных нарушений респираторного отдела при различных заболеваниях органов дыхания.

В последнее десятилетие благодаря развитию транскриптомики, геномики, иммуномики наши знания о субпопуляциях макрофагов и ДК постоянно дополняются и расширяются. Большую роль в этом играют данные о миелоидных супрессорах (МС), представленных гетерогенной группой пластичных миелоидных клеток, которые образуются из незрелых миелоидных предшественников в костном мозге. МС редко выявляются у здоровых людей и обнаруживаются в крови при различных патологических состояниях. Эти клетки существуют в 2 субпопуляциях: моноцитарной (мо-МС, М-MDSC) и полиморфноядерной (пня-МС, PMN-MDSC). Первая считается более зрелой и экспрессирует на поверхности CD11b+, CD14+, HLA-DRlow/+, CD15-, тогда как вторая состоит из менее зрелых клеток, экспрессирующих CD11b+, CD15+ (или CD66b), CD14-, Lin-. Последствием дефектной дифференциации миелоидных клеток является образование моноцитов, макрофагов, ДК с супрессорной функцией [73]. Например, при туберкулезе легких выявлена прямая взаимосвязь между иммунологическим статусом пациентов и уровнем циркулирующих субпопуляций МС. В настоящее время роль и регуляция МС (MDSC) при заболеваниях легких не вполне ясна, что определяет повышенный интерес исследователей к их изучению при разнообразной патологии и особенно к выяснению механизмов их генеза.

### Заключение

МЛ и ДК – гетерогенная популяция мононуклеаров, обеспечивающая единую систему защиты органа от экзогенных и эндогенных нарушителей тканевого гомеостаза. Резидентные ИМ и АМ участвуют в реакциях врожденного иммунитета, супрессируют развитие нежелательного воспаления на поверхности респираторного эпителия, адаптируют иммунитет к стабильному состоянию. Главным источником про- или противовоспалительных цитокинов и хемокинов являются макрофаги воспаления, которые трансформируются в очаге инфекции из циркулирующих моноцитов. Вместе с антигенпрезентирующими ДК они запускают адаптивный иммунный ответ по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу. Бинарная M1/M2-концепция получила широкое распространение в оценке фенотипически разнообразных состояний макрофагов. Установлены важные функциональные характеристики макрофагов M1- и M2-фенотипов, которые различаются экспрессией поверхностных маркеров, продукцией цитокинов, способностью инициировать иммунный ответ и разрешать воспаление, обеспечивая ангиогенез и репарацию поврежденных тканей. В связи с этим актуальны всесторонние исследования факторов репрограммирования фенотипической пластичности макрофагов, что может составить основу нового направления в патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. Показано нарушение баланса макрофагов

M1/M2 при различных хронических патологических состояниях, что свидетельствует о необходимости использовать макрофаги в качестве мишени для разработки новых методов клеточной иммунотерапии. Полученные в последние годы данные подтверждают перспективность направленной регуляции клеточного гомеостаза в поврежденных тканях легкого.

### Литература

1. Ginhoux F., Williams M., Naik S.H. Editorial: Dendritic Cell and Macrophage Nomenclature and Classification. *Front. Immunol.* 2016; 7: 168. doi: 10.3389/fimmu.2016.00168.
2. Gordon S., Plüddemann A., Martinez Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunol Rev.* 2014; 262(1): 36–55. doi: 10.1111/imr.12223.
3. Netea M.G., Joosten L.A., Latz E. et.al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016; 352 (6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
4. Чурина Е.Г., Ситникова А.В., Уразова О.И., Чумакова С.П., Винс М.В., Береснева А.Е., Новицкий В.В. Макрофаги при бактериальных болезнях легких: фенотип и функции. *Бюллетень сибирской медицины;* 2019; 18(6): 142–154. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/makrofagi-pri-bakterialnyh-boleznyah-legkih-fenotip-i-funksii-obzor>.
5. Sica A., Erreni M., Allavena P., Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Cell Mol Life Sci.* 2015; 72(21): 4111–4126. doi: 10.1007/s00018-015-1995-y.
6. Лепеха Л.Н. Макрофаги и дендритные клетки легких. В кн.: *Респираторная медицина. Руководство для врачей / под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа;* 2017. Т. 1: 103–116.
7. Schulz C., Gomez Perdiguero E., Chorro L. et.al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science.* 2012; 336(6077): 86–90. doi: 10.1126/science.1219179.
8. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development homeostasis and disease. *Nature.* 2013; 496(7446): 445–455. doi: 10.1038/nature12034.
9. Williams M., De Kleer I., Henri S. et.al. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF. *J Exp Med.* 2013; 210(10): 1977–1992. doi: 10.1084/jem.20131199.
10. Shibata Y., Berclaz P.Y., Chroneos Z.C. et.al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity.* 2001; 15 (4): 557–567. doi: 10.1016/S1074-7613(01)00218;
11. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(12): 953–964. doi: 10.1038/nri1733.
12. Leema G., Swapna U., Koustav G., Tobias S. Macrophage Polarization in Lung Biology and Diseases. In: *Lung Inflammation.* Ed. Kian Chung Ong: IntechOpen; 2014, 29–43. doi: 10.5772/57567.

13. Lastrucci C., Bénard A., Balboa L. et al. Tuberculosis is associated with expansion of a motile, permissive and immunomodulatory CD16(+) monocyte population via the IL-10/STAT3 axis. *Cell Res.* 2015; 25(12): 1333–1351. doi: 10.1038/cr.2015.123.
14. Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R. et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell.* 2014; 159(6): 1312–1326. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.018.
15. Youn J.I., Gabrilovich D.I. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. *Eur J Immunol.* 2010; 40(11): 2969–2975. doi: 10.1002/eji.201040895.
16. Hoeffel G., Ginhoux F. Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages. *Immunol.* 2015; 6: 486. doi: 10.3389/fimmu.2015.00486.
17. Hashimoto D., Chow A., Noizat C. et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity.* 2013; 38 (4): 792–804. doi: 10.1016/j.immuni.2013.04.004.
18. Ройт А., Бростовф Д., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир; 2000.
19. Ma J., Chen T., Mandelin J. et al. Regulation of macrophage activation. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60(11): 2334–2346. doi: 10.1007/s00018-003-3020-0.
20. Coleman M.M., Ruane D., Moran B. et al. Alveolar Macrophages Contribute to Respiratory Tolerance by Inducing Foxp3 Expression in Naïve T Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48(6): 773–780. doi: 10.1165/rcmb.2012-0263OC.
21. Adamson I.Y., Letourneau H.L., Bowden D.H. Comparison of alveolar and interstitial macrophages in fibroblast stimulation after silica and long or short asbestos. *Lab Invest.* 1991; 64(3): 339–344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1848333>.
22. Khan A., Singh V.K., Hunter R.L., Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis. *J Leukoc Biol.* 2019; 106(2): 275–282. doi: 10.1002/jlb.mr0318-095rr.
23. Labonte A.C., Tosello-Trampont A.C., Hahn Y.S. The role of macrophage polarization in infectious and inflammatory diseases. *Mol Cells.* 2014; 37(4): 275–285. doi: 10.14348/molcells.2014.2374.
24. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R. et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and re-modeling. *J Pathol.* 2013; 229(2): 176–185. doi: 10.1002/path.4133.
25. Kapellos T.S., Iqbal A.J. Epigenetic Control of Macrophage Polarisation and Soluble Mediator Gene Expression during Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 6591703. doi: 10.1155/2016/6591703.
26. Cassetta L., Cassol E., Poli G. Macrophage polarization in health and disease. *Scientific World Journal.* 2011; 11: 2391–2402. doi: 10.1100/2011/213962.
27. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008; 13: 453–461. doi: 10.2741/2692.
28. Kreider T., Anthony R.M., Urban Jr. J.F., Gause W.C. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19(4): 448–453. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002.
29. Saraiva D.P., Jacinto A., Borralho P. et al. HLA-DR in Cytotoxic T Lymphocytes Predicts Breast Cancer Patients' Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Front Immunol.* 2018; 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.02605.
30. Xue Q., Yan Y., Zhang R., Xiong H. Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(12). doi: 10.3390/ijms19123805.
31. Devaraj S., Chen X., Adams-Huet B., Jialal I. Increased expression of Fc- $\gamma$  receptors on monocytes in patients with nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(9): E1510–5. doi: 10.1210/jc.2013-2112.
32. Jing J., Yang I.V., Hui L. et al. Role of macrophage receptor with collagenous structure in innate immune tolerance. *J Immunol.* 2013; 190(12): 6360–6367. doi: 10.4049/jimmunol.1202942.
33. McMillan S.J., Kearley J., Campbell J.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency results in enhanced allergen-induced airway inflammation. *J Immunol.* 2004; 172(4): 2586–2594. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2586.
34. Chávez-Galán L., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I. Much More than M1 and M2 Macrophages, There are also CD169(+) and TCR(+) Macrophages. *Front Immunol.* 2015; 6: 263. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263.
35. Stoermer K.A., Burrack A., Oko L. et al. Genetic ablation of arginase 1 in macrophages and neutrophils enhances clearance of an arthritogenic alphavirus. *J Immunol.* 2012; 189(8): 4047–4059. doi: 10.4049/jimmunol.1201240.
36. Oishi Y., Manabe I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016; 43(3): 294–303. doi: 10.1111/1440-1681.12539.
37. Farmaki E., Kaza V., Chatzistamou I., Kiaris H. CCL8 Promotes Postpartum Breast Cancer by Recruiting M2 Macrophages. *iScience.* 2020; 23(6): 101217. doi: 10.1016/j.isci.2020.101217.
38. Infantino V., Convertini P., Cucci L. et al. The mitochondrial citrate carrier: a new player in inflammation. *Biochem J.* 2011; 438(3): 433–436. doi: 10.1042/bj20111275.
39. Viola A., Munari F., Sánchez-Rodríguez R. et al. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front Immunol.* 2019; 10: 1462. doi: 10.3389/fimmu.2019.01462.
40. Курынина А.В., Ерохина М.В., Макаревич О.А. и др. Пластичность фагоцитарной активности клеток человека линии ТНР-1 при макрофагальной дифференцировке. *Биохимия.* 2018; 83(3): 309–325. doi: 10.1134/S0006297918030021.
41. Павлова Е.Н., Ерохина М.В., Рыбалкина Е.Ю. и др. Влияние рифампицина на индукцию активности MDR1/P-gp в провоспалительных макрофагах

- человека. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67 (3–4): 16–22. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-16-22.
42. Dzionek A., Fuchs A., Schmidt P. et al. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood. *J Immunol.* 2000; 165(11): 6037–6046. doi: 10.4049/jimmunol.165.11.6037.
43. Vermaelen K., Pauwels R. Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(5): 530–551. doi: 10.1164/rccm.200410-1384SO.
44. Blank F., Rothen-Rutishauser B., Gehr P. Dendritic cells and macrophages form a transepithelial network against foreign particulate antigens. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007; 36(6): 669–677. doi: 10.1165/rccb.2006-0234OC.
45. Tsirogianni A.K., Moutsopoulos N.M., Moutsopoulos H.M. Wound healing: immunological aspects. *Injury.* 2006; 37 Suppl. 1: S5–12. doi: 10.1016/j.injury.2006.02.035.
46. Cousseus L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420(6917): 860–867. doi: 10.1038/nature01322.
47. Авербах М.М. Иммунологические и иммуноморфологические особенности гранул при основных нозологических формах легочных грануломатозов. В кн.: Гранулематозные болезни легких / под ред. Шмелева Е. И. М.: Атмосфера, 2021: 12–42.
48. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol.* 2008; 181(6): 3733–3739. doi: 10.4049/jimmunol.181.6.3733.
49. Redente E.F., Higgins D.M., Dwyer-Nield L.D. et al. Differential polarization of alveolar macrophages and bone marrow-derived monocytes following chemically and pathogen-induced chronic lung inflammation. *J Leukoc Biol.* 2010; 88(1): 159–168. doi: 10.1189/jlb.0609378.
50. Huang Z., Luo Q., Guo Y. et al. Mycobacterium tuberculosis-Induced Polarization of Human Macrophage Orchestrates the Formation and Development of Tuberculous Granulomas In Vitro. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129744. doi: 10.1371/journal.pone.0129744.
51. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 13. doi: 10.12703/P6-13.
52. Marino S., Cilfone N.A., Mattila J.T. et al. Macrophage polarization drives granuloma outcome during Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun.* 2015; 83(1): 324–338. doi: 10.1128/IAI.02494-14.
53. Shen P., Li Q., Ma J. et al. IRAK-M alters the polarity of macrophages to facilitate the survival of Mycobacterium tuberculosis. *BMC Microbiol.* 2017; 17(1): 185. doi: 10.1186/s12866-017-1095-2.
54. Marakalala M.J., Raju R.M., Sharma K. et al. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. *Nat Med.* 2016; 22(5): 531–538. doi: 10.1038/nm.4073.
55. Nguyen H.A., Rajaram M.V., Meyer D.A., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein A and surfactant lipids upregulate IRAK-M, a negative regulator of TLR-mediated inflammation in human macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 303(7): L608–16. doi: 10.1152/ajplung.00067.
56. Refai A., Gritli S., Barbouche M.R., Essafi M. Mycobacterium tuberculosis Virulent Factor ESAT-6 Drives Macrophage Differentiation Toward the Pro-inflammatory M1 Phenotype and Subsequently Switches It to the Anti-inflammatory M2 Phenotype. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 327. doi: 10.3389/fcimb.2018.00327.
57. Balboa L., Romero M.M., Basile J.I. et al. Paradoxical role of CD16+CCR2+CCR5+ monocytes in tuberculosis: efficient APC in pleural effusion but also mark disease severity in blood. *J Leukoc Biol.* 2011; 90(1): 69–75. doi: 10.1189/jlb.1010577.
58. Kahnert A., Seiler P., Stein M. et al. Alternative activation deprives macrophages of a coordinated defense program to Mycobacterium tuberculosis. *Eur J Immunol.* 2006; 36(3): 631–647. doi: 10.1002/eji.200535496.
59. Harris J., De Haro S.A., Master S.S. et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis. *Immunity.* 2007; 27(3): 505–17. doi: 10.1016/j.immuni.2007.07.022.
60. Fernandes D.M., Jiang X., Jung J.H., Baldwin C.L. Comparison of T cell cytokines in resistant and susceptible mice infected with virulent Brucella abortus strain 2308. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1996; 16(3–4): 193–203. doi: 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00136.x.
61. Joshi A.D., Raymond T., Coelho A.L. et al. A systemic granulomatous response to Schistosoma mansoni eggs alters responsiveness of bone-marrow-derived macrophages to Toll-like receptor agonists. *J Leukoc Biol.* 2008; 83(2): 314–324. doi: 10.1189/jlb.1007689.
62. Демьяненко Н.Г., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И. и др. Макрофагальный и цитокиновый спектры бронхоальвеолярного смыва при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких.* 2016; 94(9): 59–64. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-59-64.
63. Medrek C., Pontén F., Jirstrom K., Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2012; 12: 306. doi: 10.1186/1471-2407-12-306.
64. Xu L., Zhu Y., Chen L. et al. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(9): 3142–3150. doi: 10.1245/s10434-014-3601-1.
65. Zhang W.J., Wang X.H., Gao S.T. et al. Tumor-associated macrophages correlate with phenomenon of epithelial-mesenchymal transition and contribute to poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. *J Surg Res.* 2018; 222: 93–101. doi: 10.1016/j.jss.2017.09.035.
66. Shaughnessy L. M., Swanson J. A. The role of the activated macrophage in clearing Listeria monocytogenes infection. *Front Biosci.* 2007; 12: 2683–2692. doi: 10.2741/2364.
67. Menter T., Giefing-Kroell C., Grubeck-Loebenstein B., Tzankov A. Characterization of the inflammatory infiltrate in Streptococcus pneumoniae pneumonia

in young and elderly patients. *Pathobiology*. 2014; 81(3): 160–167. doi: 10.1159/000360165.

68. Bohnacker S, Hartung F, Henkel F. et al. Mild COVID-19 imprints a long-term inflammatory eicosanoid- and chemokine memory in monocyte-derived macrophages. *Mucosal Immunol*. 2022; 15(3): 515–524. doi: 10.1038/s41385-021-00482-8.

69. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*. 2008; 13: 453–461. doi: 10.2741/2692.

70. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3): 787–795. doi: 10.1172/JCI59643.

71. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. М: ООО «Нью Терра»; 2013.

72. Jain D., Atochina-Vasserman E.N., Tomer Y. et al. Surfactant protein D protects against acute hyperoxic lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(8): 805–813. doi: 10.1164/rccm.200804-582OC.

73. Заботина Т.Н., Панчук И.О., Табаков Д.В. и др. Миелоидные супрессорные клетки: происхож-

дение, фенотип, функции, механизмы взаимодействия с иммунными клетками при опухолевом росте. *Практическая онкология*. 2020; 21(3): 249–261. doi: 10.31917/2103249.

### Информация об авторах

**Лепеха Лариса Николаевна** — д. б. н., профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-79; e-mail: lep3@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6894-2411>)

**Ерохина Мария Владиславовна** — д. б. н., доцент, заместитель зав. кафедрой клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», зав. лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; тел.: (495) 939-45-67; e-mail: masha.erokhina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7256-4679>)