

И. П. Кайдашев

ВГУЗ “Украинская медицинская стоматологическая академия”, 36011 Полтава

ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА (обзор литературы и собственных исследований)

(Представлено чл.-корр. НАМН Украины Н. И. Лисяным)

В обзоре проанализированы современные данные о функциональной пластичности макрофагов, их способности к изменению функциональной активности и их участию в регуляции иммунного ответа. Обобщены сведения о развитии и тканевых особенностях макрофагов, их субпопуляциях в условиях гомеостаза и развития патологических состояний. Приведены систематизированные данные о факторах, поляризующих макрофаги, и особенностях M1 и M2 макрофагов на примерах сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита и хронических заболеваний в регуляции иммунного воспаления. Особое внимание уделено роли макрофагов в реализации процессов памяти в работе врожденного иммунитета. Выделены основные положения, которые требуют внедрения как в образовательный процесс всех уровней, так и в клиническую практику.

Ключевые слова: макрофаги, моноциты, иммунный ответ, врожденный иммунитет, воспаление, аллергия, аутоиммунитет, иммунологическая память, метаболизм.

Одна из ярких историй развития отечественной школы иммунологических исследований связана с именем И. И. Мечникова, который описал явление фагоцитоза как универсального процесса в живых организмах, направленного на удаление патогена. Эта работа, отмеченная Нобелевской премией, положила начало концепции активации макрофагов [49]. Дальнейшими исследованиями были раскрыты механизмы киллинговых функций макрофагов, взаимодействия макрофагов с лимфоцитами, роль интерферона γ (*IFN- γ*) как одного из основных реализаторов взаимодействия макрофаг-лимфоцит.

IFN- γ превращает покоящиеся макрофаги в активные, обладающие мощной способностью представлять антигены, осуществлять комплемент-опосредованный фагоцитоз, секретировать провоспалительные цитокины. Такие макрофаги получили название классически активированных и обозначаются как M1 (так как были охарактеризованы первыми).

В 1990 г. было показано, что интерлейкин-4 (*IL-4*), синтезирующийся преимущественно T-хелперами 2 типа (*Th2*); может вызывать переход макрофагов в состояние особой активности со сниженной способностью генерировать активные

формы кислорода (АФК) и повышенной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (*MHC-II* — *Major Histocompatibility Complex-II*) [12]. Такие *IL-4/IL-13* активированные макрофаги имели повышенную мембранную экспрессию маннозного рецептора (*MRC1* — *Mannose Receptor C-type 1*) в дополнение к экспрессии *MHC-II*, и получили название альтернативно активированных макрофагов или M2 [60].

Дальнейшие исследования подтвердили чрезвычайную пластичность макрофагов, их способность к изменению функциональной активности в зависимости от факторов микроокружения (цитокинов, хемокинов), микроорганизмов, развития патологических состояний. Оказалось, что особой пластичностью обладают M2 клетки, что описывается как M2-подобный фенотип [16].

Развитие макрофагов и их тканевые особенности

Для понимания процессов, происходящих в тканях с участием макрофагов, нужно четко представлять откуда появляются макрофаги в той или иной ткани, как они функционируют, их жизнен-

ный цикл и перемещение в организме. По современным представлениям мононуклеарная фагоцитарная система включает в себя: 1) линейно-коммитированные костномозговые предшественники, 2) циркулирующие моноциты, 3) резидентные макрофаги, 4) дендритные клетки. При этом циркулирующие моноциты являются предшественниками, которые замещают тканевые макрофаги, имеющие с ними одно происхождение [64]. Это представление было позднее дополнено понятием о том, что макрофаги обладают способностью к самовосстановлению и могут заселять ткани еще до рождения, а источником их могут быть клетки раннего гемопоэза [59].

Таким образом, источником макрофагов в фетальных и взрослых тканях являются: 1) желточный мешок, дающий начало некоторым тканевым резидентным макрофагам, 2) макрофаги, происходящие из фетальной печени, 3) макрофаги костномозгового происхождения. В условиях нормы и при развитии патологических состояний вклад этих источников в обеспечение тканевого гомеостаза резко изменяется [27] (табл. 1).

M1 макрофаги экспрессируют множество провоспалительных факторов: опухоль-некротизирующий фактор альфа (*TNF-α* — *Tumor Necrosis Factor-α*), интерлейкины 1 и 6, активные формы

азота и кислорода, индуцибельную форму NO синтазы (*iNOS*) для осуществления противомикробных и противоопухолевых функций.

M2 макрофаги отличаются экспрессией таких молекул как резистинподобная молекула α (*Fizz1* — *Found in Inflammatory Zone 1*), аргиназа1 (*Arg1*), хитиназ 3-подобная 3 (*eosinophil chemotactic factor 1* — *Ym1*), *IL-10*, *MRC1* (*CD206*), и осуществляют иммунорегуляторные функции при паразитарной инфекции, заживлении ран и опухолевой прогрессии [33].

Поляризация макрофагов происходит на фоне существенных метаболических сдвигов. Одним из важных метаболических факторов поляризации M1/M2 макрофагов является обмен триптофана. Среди трех ферментов катализирующих окисление триптофана, наибольшую важность представляет индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (*IDO1*), которая проявляет мощную противомикробную активность. Благодаря удалению эссенциального триптофана из культуральной среды *IDO1* ограничивает рост многих патогенов, в т. ч. вирусов, бактерий и простейших. Одним из сильнейших индукторов *IDO1* является *IFN-γ*, что позволяет рассматривать *IDO1* в качестве маркера M1 [42]. В тоже время было показано, что *IDO1* может принимать участие и в сдвиге поляризации от M1 к M2 [65].

Таблица 1

Субпопуляции тканевых резидентных макрофагов в физиологических условиях

Ткань/орган	Субпопуляции макрофагов	Поверхностные маркеры	Происхождение	Индукторы
Микроглия	Клетки микроглии	<i>CD45^{low}</i> <i>MHCII^{low}</i> <i>FcR^{low}</i> <i>CX3CR1⁺</i> <i>CD200R⁺</i>	Эмбриональное из желточного мешка (<i>c-kit⁺</i> предшественник)	<i>IL-34</i> <i>CSF-1</i>
	Остеокласты	<i>F4/80⁻ TRAP⁺</i>	Производные <i>Mac3⁺F4/80⁻</i> моноцитов	
Костная ткань	Тканевые резидентные макрофаги	<i>F4/80⁺CD169⁺ TRAP⁻</i>	Гем-индуцированные моноциты <i>CD11b^{high}Ly6C⁺SPI-C⁻</i>	Гем (гемолиз эритроцитов)
	Купферовские клетки	<i>Arg1⁺, CD206⁺, CD301⁺</i>	Эмбриональное из желточного мешка	
Печень	Макрофаги моноцитарного происхождения	<i>CD11b⁺ F4/80⁺ CD11b⁺ F4/80⁻</i>	Производные <i>CCR2⁺ Ly6C^{high}</i> моноцитов	
Жировая ткань	Макрофаги жировой ткани	<i>CD206⁺ CD34⁻ CD206⁺ CD34⁺ CD301⁺</i>	Производные гемопоэтической стволовой клетки	IL-4-зависимая активация <i>AMPK</i> и <i>STAT6</i> , экспрессия <i>KLF-4</i> , <i>PRAR-γ</i> и <i>PRAR-β</i>
	Перитонеальные макрофаги			<i>GATA6</i>
Брюшная полость	Макрофаги красной пульпы			<i>SPI-C</i>
	Макрофаги маргинальной зоны			
Сердечная мышца	Тканевые резидентные макрофаги	<i>Ly6C⁻ CCR2⁻ MHC-II^{hi}</i> <i>Ly6C⁻ CCR2⁻ MHC-II^{lo}</i>	Эмбриональное из желточного мешка	

На рис. 1 представлены особенности катаболизма *L*-аргинина в поляризованных макрофагах. В M1 клетках *L*-аргинин метаболизируется под действием *i*NOS, приводя к образованию *L*-цитрулина и NO. Высокая активность *i*NOS, снижая жизнеспособность и пролиферацию клеток, является главным фактором макрофаг-опосредованной цитотоксичности.

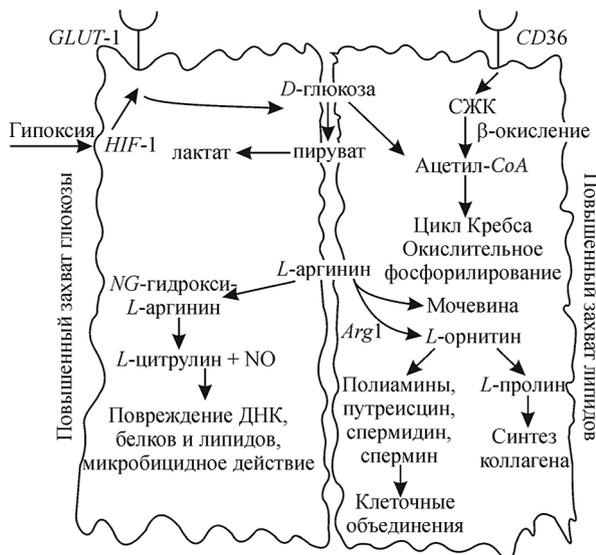


Рис. 1. Катаболизм *L*-аргинина и поляризация метаболизма в M1 и M2 макрофагах.

Важная иммунорегуляторная роль *Arg1* была описана для лимфоцитов, что проявлялось в угнетении продукции NO и адаптивного иммунного ответа на присутствие паразитов. Усиление метаболизма аргинина стимулировало внутриклеточный рост некоторых видов *Leishmania*, по-видимому, вследствие накопления некоторых полиаминов. Описаны две формы аргиназы (аргиназа 1 и 2), которые отличаются экспрессией в разных отделах клеток, в клетках разных тканей и регуляцией. Например, у человека в гепатоцитах *Arg1* это цитозольный фермент, в гранулоцитах *Arg1* присутствует в гранулах, а *Arg2* — митохондриальный фермент. Активация *Arg1* отмечается вследствие воздействия на макрофаги сигналов, повышающих уровень cAMP, совместно с *IL-4* или трансформирующим фактором роста β (*Transforming Growth Factor beta* — *TGF- β*). Кроме того, такая активация наблюдается после взаимодействия патогенов с *TLR* (*Toll*-подобные рецепторы). Орнитин превращается орнитиндекарбоксилазой в полиамины — малые поликатионные молекулы, регулирующие множество клеточных процессов (репликация ДНК, трансляция белков, клеточный рост и дифференцировка) [54]. Например, спер-

мин ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и NO макрофагами, стимулированными липополисахаридом (*LipoPolySaccharide* — *LPS*). Орнитин также является предшественником синтеза пролина, необходимого для образования коллагена.

Важные метаболические полярирующие изменения в макрофагах возникают под действием гипоксии. Центральным фактором адаптации к гипоксии является транскрипционный фактор, индуцированный гипоксией (*Hypoxia-Inducible Factor* — *HIF-1*).

Под действием гипоксии *HIF-1* быстро индуцирует экспрессию множества генов, которые регулируют ангиогенез, метаболизм, рост и жизнедеятельность [56]. Кроме того, *HIF-1 α* может выполнять регуляторную роль и в условиях нормоксии, когда происходит его активация при связывании патогенов с *TLR* с участием сигнальных путей ядерного фактора κ B (*Nuclear Factor κ B* — *NF- κ B*) и митоген-активируемой протеинкиназы (*Mitogen-Activated Protein Kinase* — *MAPK*) [55]. Действие гипоксии приводит к увеличению уровня тРНК сосудисто-эндотелиального ростового фактора (*Vascular Endothelial Growth Factor* — *VEGF*), переносчика глюкозы (*GLU*ose *Transporter* 1 — *GLUT-1*) и матричной металлопептидазы 7 (*MMP* 7). При этом *VEGF* участвует в проангиогенной функции макрофагов, *GLUT-1* обеспечивает энергетический метаболизм макрофагов в очаге ишемии, а *MMP* 7 участвует в протеолитическом процессинге *TNF- α* , дефензинов и других *MMP* [20].

Одним из важных метаболических процессов в макрофагах является обмен железа, которое жизненно важно практически для всех живых организмов. Кроме того, системы захвата железа тесно связаны с вирулентностью бактерий, простейших и грибов. M1 макрофаги снижают лабильный пул железа, метаболически активную фракцию цитозольного железа, доступную для метаболизма. Это наблюдается вследствие репрессирования ферропортина (клеточный экспортер железа) и *CD163* (рецептор сквенджер гемоглобина) и индуцирования ферритина (отвечает за внутриклеточную секвестрацию и хранение ионов железа). M2 макрофаги, наоборот, усиливают экспрессию ферропортина и снижают ферритина, уменьшая запасы железа и высвобождая его. Таким образом, секвестрация железа M1 макрофагами может иметь бактериостатический эффект, в тоже время, M2 макрофаги, высвобождая железо, осуществляют репаративную активность в тканях [57].

Наблюдаются существенные отличия липидного метаболизма в процессе поляризации макрофагов.

M2 поляризация макрофагов приводит к усилению мембранной экспрессии CD36, (тромбоцитарный гликопротеин 4, транслоказа жирных кислот, 3 член сквавенджер рецепторов класса B), который отвечает за захват жирных кислот и апоптотических клеток. Изменение экспрессии CD36 проходит с участием транскрипционных факторов — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* — PPAR) [41].

Таким образом, состояние поляризации и функциональные свойства макрофагов преимущественно зависят от условий микроокружения — гипоксия, цитокины, присутствие лигандов TLR, липидных медиаторов. Метаболические сдвиги поляризованных макрофагов тонко приспособляются к микробицидным и тканерегенераторным функциям M1 и M2 макрофагов.

Факторы поляризации макрофагов

Фенотип макрофагов в организме в условиях нормы и патологии является высоко гетерогенным. В настоящее время описан целый спектр перекрывающихся фенотипов и моделей экспрессии генов, имеющих отношение к M1/M2 макрофагам.

Различные M1 макрофаги (поляризованные интерферонами, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, LPS и другими микробными продуктами) эффективно уничтожают микроорганизмы, но оказывают токсическое

действие на окружающие ткани. Ключевым признаком M1-подобных фенотипов является высокая экспрессия M1-эффекторных молекул TNF- α , IL-1 и IL-12, антимикробных молекул, реактивных форм кислорода и азота, а также IFN-индуцированных генов — хемокинов CXCL9 и CXCL10, привлекающих Th1 клетки [50].

M2 макрофаги, индуцированные IL-4/13, IL-10, TGF- β , глюкокортикоидами и иммунными комплексами, экспрессируют гены сквавенджерных рецепторов и ростовых факторов (гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, Th2 хемокины — CCL18 и CCL22, супрессоры воспаления и иммунного ответа IL-10, IDO — *Indoleamine 2,3-Dioxygenase*) [33].

Профили поляризации макрофагов в ответ на воздействие различных сигналов представлены в табл. 2. Одной из современных концепций является то, что поляризация происходит параллельно с активацией M1/M2, наблюдающейся как во время развития инфекционного процесса, так и в нормальных условиях или во время стресса [38].

Например, макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ), системно экспрессирующийся и необходимый для жизнедеятельности и пролиферации макрофагов, переключает поляризацию в M2 клетки, уменьшая воспалительную активацию и угнетая нежелательный воспалительный ответ на неопасные факторы среды [37]. В

Таблица 2

Профили поляризации макрофагов под воздействием различных сигналов

Состояние организма	Поляризующий фактор	Характер воспаления/ткань	Фенотип
Инфекционное воздействие	INF- γ и TLR	Инфекция	M1
	INF- γ	Th1 ответ	M1 ^{частично}
	Лиганды TLR	Инфекция	M1-M2 ^{tol}
	TNF- α	Инфекция	M1-M2 ^{tol}
	ГМКСФ	Th17 ответ	M1 ^{подобные}
	IL-4/13	Th2 ответ	M2 ^{классические}
Гомеостаз	M-КСФ	Системное	M2 ^{частично}
	Микробиота	Системное	M1 ^{низкие}
	IL-10	Кишечник	M-2
	IL-4, жирные кислоты	Жировая ткань	M2 ^{низкие}
Разрешение воспаления	RANKL	Кость	M2 ^{подобные} — остеокласты
	IL-10/иммунные комплексы	Инфекция	M2
	TGF- β		
	IL-4/13	Инфекция	M2
	Глюкокортикоиды	Инфекция Воспаление	M2
Патология	Комплекс факторов	Суставы и ревматоидный артрит	M1 ^{подобные}
		Легкие (астма)	M2 ^{подобные}
		Почки (СКВ)	M1/M2
		Опухоли	M1/M2

тоже время, микробиом, состоящий из комменсальной микрофлоры, колонизирующей покровы тела, инициирует частичный низкоуровневый M1 фенотип макрофагов в организме, в т.ч. и лимфоидных органах [31].

Понимание поляризации макрофагов требует глубокого знания сигнальных путей, которыми реализуются внешние сигналы, и, с помощью которых, изменяются метаболические программы. В настоящее время охарактеризовано несколько основных сигнальных путей, обеспечивающих поляризацию макрофагов и регуляторное переключение между M1 и M2 [44]. Основные пути включают: активацию преобразователя сигналов и активатора транскрипции (*Signal Transducer and Activator of Transcription 1* — *STAT1*), опосредованную рецептором *IFN-γ*, повышение экспрессии регуляторного фактора интерферона 5 (*Interferon Regulatory Factor 5* — *IRF5*), *NFκB*, а также активирующего белка 1 (*Activating Protein-1* — *AP1*), опосредованную *TLR4* и цитокиновым рецептором; активацию *STAT6* и *IRF4*, опосредованную рецептором *IL-4*, повышение экспрессии *PPAR-γ* вследствие связывания рецептора жирных кислот, повышение экспрессии транскрипционного фактора (с АМФ *Response Element-Binding protein* — *CREB*) после связывания *TLR4* (рис. 2).

Регуляция поляризации M1/M2 осуществляется взаимодействиями *STAT1-STAT6*, *IRF5-IRF4*, *NFκB-PPAR-γ*, *AP1-CREB*, *AP1-PPAR-γ*, выполняющими ингибирование активности. Такие взаимодействия играют важную роль в инициации, развитии и разрешении воспалительных заболеваний.

Весьма важными для передачи поляризационных сигналов макрофагам является *TLR*. Многолетними исследованиями показано, что функционирование этих рецепторов зависит во многом от полиморфизма их генов. Показано что полиморфизм генов *TLR2* и 4 может определять ответ макрофагов на *LPS* и зимозан, изменяя продукцию цитокинов [3], определять течение аллергического воспаления [6], изменяя продукцию *IL-4* и *IL-10* [9, 10].

Считаем необходимым привлечь особое внимание к двум важнейшим транскрипционным факторам, принимающих участие в M1/M2 поляризации, — *NFκB* и *PPAR-γ*.

NFκB достаточно подробно охарактеризован в современной литературе [68, 61, 28]. Сигнальная трансдукция *NFκB* является критическим пунктом, в котором пересекаются основные провоспалительные, метаболические и регуляторные пути, задействованные в развитии хронического воспаления, прекодиционирующие регуляторные си-

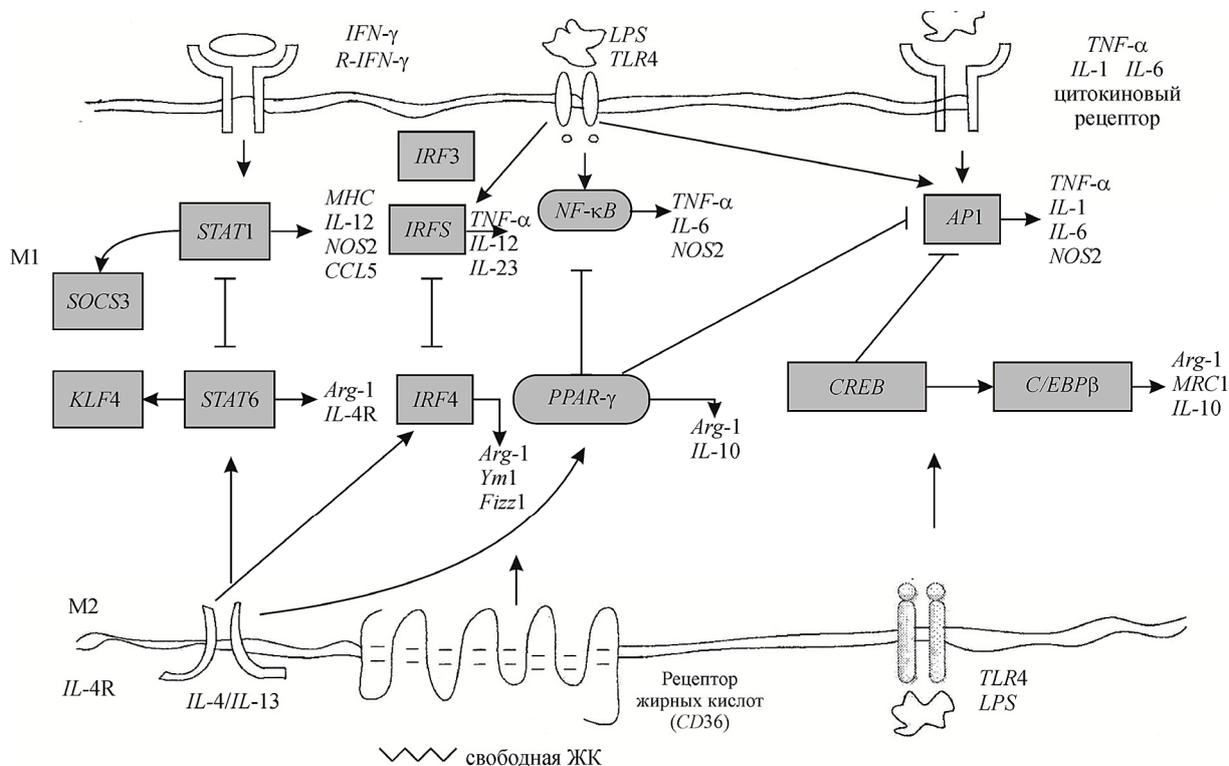


Рис. 2. Сигнальные пути поляризации макрофагов.

Примечание: *KLF4* (*Krüppel-LikeFactor 4*) — *Krüppel*-подобный фактор 4, *SOCS* (*Supressor Of Cytokine Signaling*) — супрессор цитокиновых сигналов.

щих агонисты *TLR* и/или *IL-1* рецепторов, продуцируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов — *IL-1*, *IL-6* и *TNF-α*. Такие макрофаги секретируют *CCL24*, *CCL1*, *CCL17*, и *CCR1* в зоне воспаления, привлекая туда эозинофилы, базофилы, *Th2* клетки и регуляторные клетки [13].

M2c макрофаги индуцируются трансформирующим фактором β (*TGF-β*), глюкокортикоидами (ГК) или *IL-10*, который секретируется дендритными клетками, *B*-клетками, цитотоксическими *T*-клетками, *T*-клетками, *NK*-клетками, тучными клетками, нейтрофилами, эозинофилами и самими моноцитами/макрофагами.

IL-10 связывается с трансмембранным комплексом, состоящим из *IL-10R1* и *IL-10R2*, при этом комплекс *IL-10/IL-10R1* димеризуется с *IL-10R2*, что приводит к активации *Jak1/STAT3* сигнального пути [36].

Так же был описан “*M2d*” поляризационный фенотип макрофагов, индуцируемый костимуляцией через *TLR* и аденозиновый *A_{2A}* рецептор (*Adenosine A_{2A} Receptor* — *A_{2A}R*). Стимуляция аденозином в присутствии *TLR* агонистов вызывает переключение *M1* макрофагов в ангиогенный *M2*-подобный фенотип [35].

Кроме этих основных поляризационных фенотипов описаны и другие, специфичные для отдельных патологических состояний. Например, в участках атеросклеротических поражений, кроме *M1* и *M2* популяций, выделяют особые фенотипы макрофагов [26] (табл. 3).

M4 субпопуляция индуцируется *CXCL4*, ранее известным как тромбоцитарный фактор 4 [32], имеет высокую экспрессию *MMP7* и кальций-связывающего белка *S100A8*. *M4* макрофаги экспрес-

сируют *MMP12*, *MRC* и некоторые провоспалительные цитокины *IL-6*, *TNF-α*, но не экспрессируют *CD163* — гемоглобин/гаптоглобин сквенджер рецептор.

HA-mac — это новая субпопуляция макрофагов, расположенная в геморрагической зоне атеросклеротической бляшки, для которых характерны высокая экспрессия *CD163* и низкая *HLA-DR*. Такие макрофаги обладают низкой атерогенностью, обеспечивают клиренс гемоглобина и снижают уровень окислительного стресса [18].

Mhem субпопуляция макрофагов обладает высокой способностью к фагоцитозу эритроцитов, имеет высокое гем-зависимое окисление и активацию *ATF1*. *ATF1* индуцирует экспрессию *HMOX-1* и каскад *LXRα/ApoE*, который защищает от образования пенных клеток [19].

M(Hb) макрофаги, индуцирующиеся захватыванием гемоглобина/гаптоглобина, характеризуются высокой экспрессией поверхностных *M2* маркеров — маннозного рецептора (*MR*) и *CD163*.

Интересный фенотип *Mox* макрофагов был охарактеризован в атеросклеротических бляшках мышей. *Mox* макрофаги индуцируются накоплением окисленных фосфолипидов в очаге. Такие клетки отличаются высокой экспрессией *HMOX-1*, вследствие активации механизмов, связанных с *Nrf2* [39].

Модуляция иммунного ответа при некоторых аутоиммунных заболеваниях

Моноциты/макрофаги играют центральную роль в реализации как врожденного, так и приобретенного иммунитета, проявляя двойственную модель реактивности в участках повреждения тка-

Таблица 3

Субпопуляции макрофагов в участке атеросклеротического поражения

Фенотип	Поляризирующий сигнал	Маркеры и экспрессирующиеся гены	Продукция цитокинов, ферментов и других факторов	Функции и свойства
<i>M4</i>	<i>CXCL4</i>	<i>MMP7</i> , <i>S100A8</i> , <i>MR</i>	<i>MMP12</i> , <i>IL-6</i> , <i>TNF-α</i>	Слабый фагоцитоз, минимальное образование пенных клеток
<i>Mox</i>	<i>oxLDL</i>	<i>HMOX-1</i> , <i>Srxn1</i> , <i>Txnrd1</i> , <i>Nrf2</i>	<i>IL-10</i> , <i>IL-1β</i>	Проатерогенные, слабый фагоцитоз
<i>HA-mac</i>	Гемоглобин/гаптоглобин	<i>CD163^{high}</i> <i>HLA-DR^{low}</i>	<i>HMOX-1</i>	Антиатерогенные, клиренс гемоглобина
<i>M(Hb)</i>	Гемоглобин/гаптоглобин	<i>CD163</i> , <i>MR</i>	<i>LXRα</i> , <i>ABCA1</i> , <i>ABCG1</i>	Клиренс гемоглобина, сильное выведение холестерина
<i>Mhem</i>	Гем	<i>CD163</i> , <i>ATF1</i>	<i>LXRβ</i>	Антиатерогенные, эритрофагоцитоз

Примечания: *HMOX-1* (*HeMe Oxygenase 1*) — гемоксигеназа 1, *LXR* (*Liver X-Receptor*) — печеночный *X*-рецептор; *Nrf2* (*Redox-regulated transcription Factor 2*) — редокс-регулируемый транскрипционный фактор 2, *oxLDL* (*OXidized Low-Density Lipoprotein*) — окисленный липопротеин низкой плотности, *Txnrd1* (*Thioredoxin Reductase 1*) — тиоредоксин редуктаза 1, *ABCA1* (*ATP Binding Cassette subfamily A member-1*) — субъединица 1 подсемейства *A* *ATP*-связывающей кассеты, *ABCG1* (*ATP Binding Cassette subfamily G member 1*) — субъединица 1 подсемейства *G* *ATP*-связывающей кассеты, *ATF1* (*Activating Transcription Factor 1*) — активирующий транскрипционный фактор 1; *Srxn1* (*SulfiRedoXiN 1*) — сульфидредоксин.

ни — либо усиление повреждения, либо активация восстановления тканей (табл. 4).

Таблица 4

Функции моноцитов в реализации врожденного и приобретенного иммунитета	
Врожденный иммунитет	
Распознавание опсонизированных объектов.	
Продукция про- и противовоспалительных цитокинов.	
Продукция ГКСФ и ГМКСФ	
Продукция токсических факторов (NO, MMP)	
Приобретенный иммунитет	
Секреция гидролитических ферментов	
Расщепление С3	
Стимуляция неоваскуляризации, ангиогенез и лимфангиогенез	
Модулирование остеокластогенеза	
Эффероцитоз	
Контроль гемостаза эффекторных T-клеток	
Могут индуцировать Th1 дифференцировку	
Индукция дифференцировки Th17-клеток	

Моноциты/макрофаги обладают широким репертуаром хорошо изученных функций для реализации процессов врожденного и приобретенного иммунитета, включая регуляцию воспалительного ответа, стимуляцию T- и B-клеток, усиление дифференцировки Th1-клеток, развитие тканей и их гомеостаз, восстановление поврежденных тканей, отторжение ксенотрансплантатов, индукцию ангио- и лимфангиогенеза, модуляцию остеокластогенеза, элиминацию патогенов и удаление умирающих клеток с помощью эффероцитоза [43, 47]. Кроме того, тканевые резидентные макрофаги патрулируют эпителиальные ткани, контролируя проникновение и колонизацию патогенами, для предотвращения инвазии инфекционных агентов.

Более сложные функции реализуются макрофагами при реализации приобретенного иммунитета, при этом осуществляется примирование T-клеток, индукция дифференцировки Th17-клеток, осуществляется высвобождение цитокинов и активация T-клеток [51].

Вследствие способности инициировать и контролировать иммунный ответ моноциты/макрофаги могут эффективно участвовать в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа (СД1), ревматоидный артрит и системная красная волчанка (СКВ).

К сожалению, окончательно роль этих клеток в патогенезе не уточнена, но установлено несколько крайне важных феноменов, включающих изменение иммуногенности таких клеток, особенности ответа на разные дозы и виды аутоантигенов, микроокружение взаимодействия между клеткой и антигеном, число и фенотип моноцитов/макрофагов, фенотипы клеток, предотвращающие развитие заболевания. Например, при СКВ описаны следующие изменения макрофагов: 1) усиление апоптоза; 2) усиление

хемотаксиса вследствие повышенной экспрессии MCP-1, MIP-1 α , CCL-5, CXCL12; 3) нарушение фагоцитоза, связанное с высокими уровнями рецептора комплемента CR3(CD11b/ITGAM) и высокоаффинного Fc рецептора иммуноглобулина G (Fc ϵ R1); 4) нарушение клиренса иммунных комплексов и 5) нарушенная продукция супероксида [53].

При СД1 в фазу острого воспаления, макрофаги, преимущественно M1, являются первыми клетками накапливающимися в панкреатическом островке. M1 макрофаги могут опосредовать воспаление и инициировать гибель β -клеток поджелудочной железы и вызывать инсулит, пролонгировать воспаление. Макрофаги при этом продуцируют TNF- α и другие интерлейкины — IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 и IL-23, экспрессируют костимулирующие молекулы важные для активации T-клеток (MHC, CD40, CD86), продуцируют протеазы (лекоцитарная эластаза, матриксные металлопептидазы), экспрессируют iNOS с продукцией NO. Кроме того, продуцируемые M1 макрофагами активные формы кислорода и азота вызывают некроз β -клеток, активируя каспазный путь [24] (рис. 4).

Во время хронической фазы воспаления M1 макрофаги продуцировали IL-12, поляризующий Th1-клетки, отвечающие за разрушение β -клеток, с участием CD4⁺ и CD8⁺-клеток. Активированные M1 макрофаги имели усиленную способность представлять антиген и затем стимулировать активацию CD8⁺ T-лимфоцитов.

Кроме того, сообщалось о роли M2 макрофагов при СД1, эти клетки секретируют противовоспалительные IL-4 и IL-13, экспрессировали высокие уровни PD-1 лигандов (Program Death 1), PDL-1 и PDL-2, что может угнетать активный пролиферативный ответ активированных T-клеток [48].

При ревматоидном артрите (РА) макрофаги являются резидентными клетками в синовиальной ткани и могут секретировать как M1, так и M2 профили цитокинов и обе популяции являются важными как для деструкции тканей, так и для разрешения воспаления [40]. M1 макрофаги представляют собой 30-40 % клеток и секретируют TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 на фоне низкого содержания IL-10. Эти цитокины, а также матриксные маталлопептидазы, важны не только в процессе деструкции хряща и кости, но и для образования паннуса [29]. IL-1 и TNF- α индуцировали экспрессию других цитокинов (например, IFN- γ), адгезионных молекул, хемокинов и хемокиновых рецепторов, липидных медиаторов и iNOS в очаге воспаления. Такие провоспалительные факторы усиливают ответ M1 макрофагов. Важно, что в этих условиях при РА отмечалась супрессия IL-10

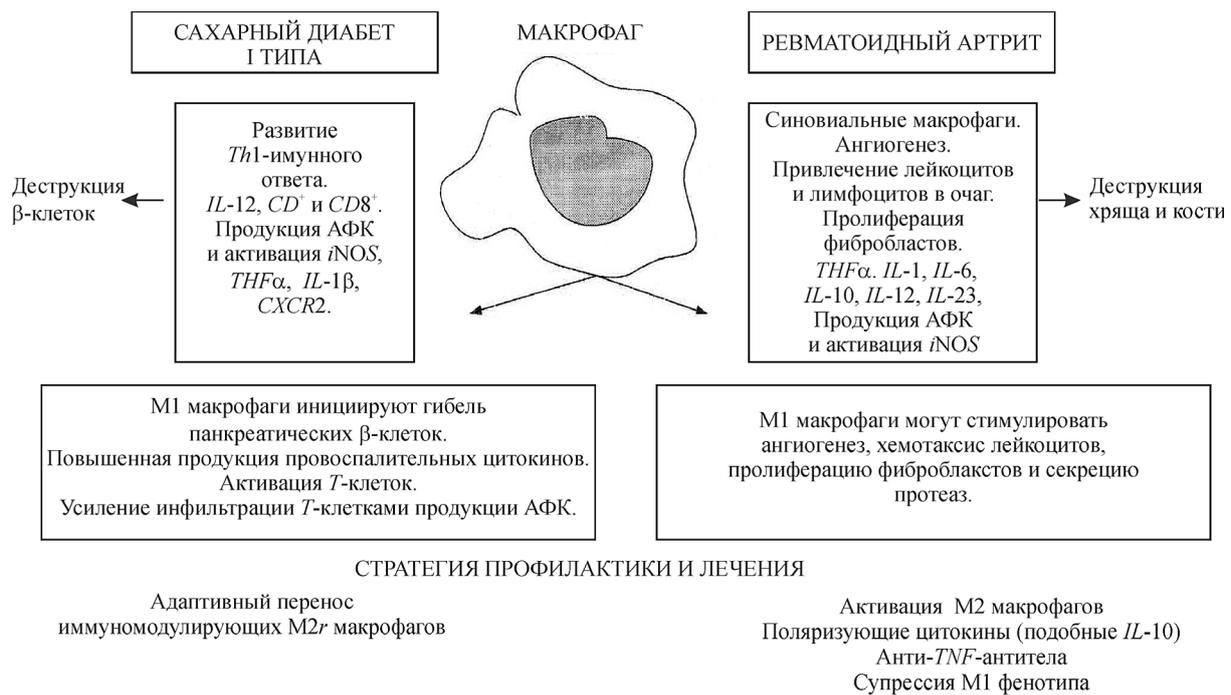


Рис. 4. Поляризация макрофагов при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

сигнальной трансдукции вследствие блокирования связывания *Fc γ R*, индуцированного комбинацией *IFN- γ* и иммунными комплексами, обнаруживающимися при РА, что очень важно для патогенеза заболевания [11].

В свою очередь, *M2* макрофаги участвуют в инициации ремиссии при РА, продуцируя противовоспалительные цитокины, реализуя ремоделирование тканей и иммунорегуляторные функции. Таким образом, важное значение в терапии РА должно занять переключение *M1* в *M2* фенотип. Сделаны первые попытки экспериментальной терапии РА с помощью *IL-10* для *M2* поляризации [66]. Также перспективной явилась терапия РА анти-*TNF- α* моноклональными антителами, угнетающая продукцию *IL-1 β* , *IL-6* и *IL-8* [63].

Таким образом, на примере двух достаточно хорошо изученных аутоиммунных заболеваний (СД1 и РА) показана важность *M1/M2* популяций макрофагов как в патогенезе и развитии ремиссии, так и в качестве возможных терапевтических мишеней.

Модуляция иммунного ответа после аллергенного и вирусного воздействия при хронических заболеваний легких

Макрофаги представляют собой преобладающую популяцию иммунных клеток в легочной ткани и участвуют не только во врожденном и приобретенном иммунном ответе, но и в патогенезе воспалительных заболеваний легких. Многочис-

ленными исследованиями показано, что именно *M2* макрофаги являлись ответственными за прогрессию заболеваний легких, продуцируя *IL-4* и *IL-13*, которые контролируют продукцию слизи и гиперреактивность дыхательных путей [21].

Ингаляция аллергена сенсibilизированным пациентам приводила к взаимодействию аллергена с тучной клеткой/базофилом, несущим на своей поверхности иммуноглобулин *E*, связанный с высокоафинным *Fc*-рецептором иммуноглобулина *E* (*Fc ϵ RI*). Это событие приводило к активации тучных клеток с последующим привлечением *Th2*-эффекторных клеток в дыхательные пути. *Th2*-клетки продуцировали значительные количества *IL-4* и *IL-13*, вызывая *M2* поляризацию макрофагов. Одновременная продукция *Th2*-клетками *IL-5* приводила к привлечению эозинофилов в очаг воспаления и увеличению продолжительности их жизни, при этом эозинофилы также продуцировали *IL-13* (рис. 5).

После острого вирусного воздействия клетки дыхательного эпителия и плазмацитоидные дендритные клетки начинали продуцировать интерферон 1 типа. Сигнальные пути реализации эффекта *INF- α/β* приводили к усилению экспрессии *Fc ϵ RI* на резидентных *cDC* (миелоидные или конвенционные дендритные клетки). В свою очередь, активация *Fc ϵ RI* вирусными антигенами *pDC* (плазмацитоидных дендритных клетках) в присутствии противовирусных иммуноглобулинов *E* приводила к продукции *cDC CCL 28* и привлечению *Th2*-клеток

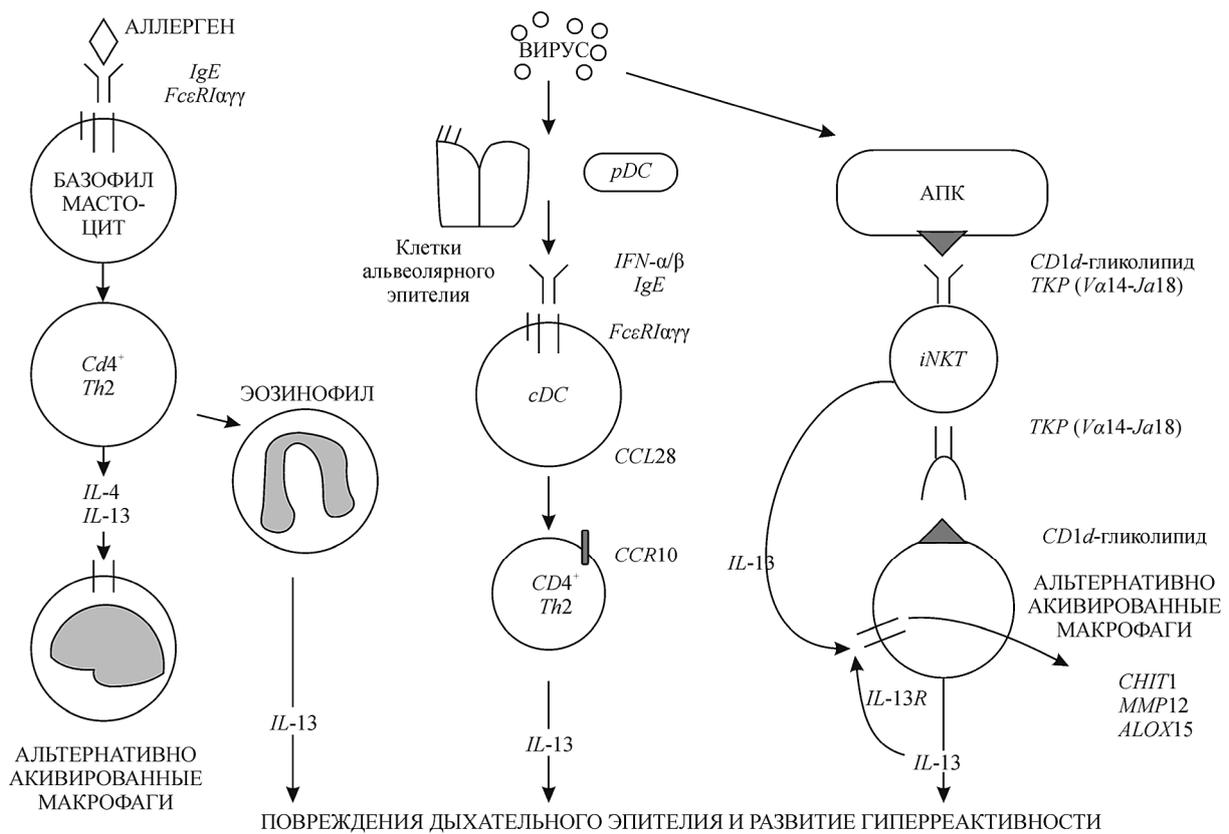


Рис. 5. Иммуные механизмы развития хронических заболеваний легких после аллергенного и вирусного воздействия.

экспрессирующих *CCR10*, продуцирующих *IL-13* в легких. *IL-13* воздействовал на клетки дыхательного эпителия, вызывая их метаблазию в слизистые клетки, и на гладкомышечные клетки, которые становятся гиперактивными в ответ на действие сократительных агонистов.

В случае хронического поствирусного состояния, остатки вирусов активировали антигенпредставляющие клетки (*Antigen-Presenting Cell* — *APC*) и осуществляли *CD1d*-зависимое представление антигенов с последующей активацией натуральных киллеров, несущих инвариантный *T*-клеточный рецептор (*invariant Natural Killer* — *iNKT*). *iNKT* клетки затем прямо взаимодействовали с макрофагами легких через взаимодействие *IL-13/IL-13R* и контакт между *Vα14TCR* и *CD1d* с гликолипидом. Такое взаимодействие усиливало продукцию *IL-13* и его рецепцию, усиливало альтернативную активацию (хитиназы1) макрофагов — повышение экспрессии *CHIT1*, *MMP12* и *ALOX15* (арахидонат-15-липоксигеназы) [14].

Таким образом в настоящее время открываются широкие перспективы исследования M2 макрофагов, биомаркеров их поляризации и их использование в качестве мишеней для терапии.

Макрофаги и память врожденного иммунитета

Современные исследования иммунологической памяти доказывают, что *B*- и *T*-клетки опосредуют развитие постинфекционного иммунитета, который усиливается так называемым тренированным иммунитетом. После инфекции или вакцинации моноциты/макрофаги могут быть функционально репрограммированы так, что усиливают защитный ответ на другие возбудители. При этом одну из ключевых ролей могут играть эпигенетические модификации, обеспечивая “врожденную память”.

Рассмотрение этой специфической проблемы требует введения нескольких определений [62]:

1. Приобретенная память является долгосрочной и антигенспецифической способностью *T*- и *B*-лимфоцитов быстрее и более эффективно отвечать на антиген при повторном контакте.
2. Врожденная память является способностью организма приспосабливать/настраивать/адаптировать свой иммунный ответ в зависимости от предшествующих инфекций или вакцинаций, обеспечивающейся *NK*-клетками и моноцитами/макрофагами. Такое иммунологическое репрограммирование может быть ре-

зультатом неспецифической супрессии (толерантности или успешного ответа врожденного иммунитета (тренировка) против реинфекций теми же или другими патогенами.

3. Тренированный иммунитет/память — усиленная неспецифическая защита против инфекций после предшествующего воздействия определенных микробных компонентов (например, β -глюканов), возможно осуществляющаяся эпигенетическим и метаболическим репрограммированием клеток.
4. Толерантность — рефрактерное состояние моноцитов/макрофагов, включающее эпигенетическое ремоделирование, индуцированное микробными компонентами (например *LPS*). При последующем воздействии, даже высокой дозой *LPS*, происходит менее выраженная индукция выработки провоспалительных цитокинов.
5. Неспецифические эффекты. “Неспецифические” иммунологические эффекты вызываются инфекциями или вакцинациями, которые направлены против других и антигенно отличающихся инфекционных агентов. Неспецифические эффекты опосредованы перекрестно-реактивными лимфоцитами и врожденными клетками памяти, могут быть полезными или вредными.

Важным является факт, что моноциты/макрофаги развивают различные виды памяти в зависимости от типов примирования. Эти клетки могут развивать память, которая делает их менее реактивными к определенным стимулам (толерантность для избежания обширных тканевых повреждений) или обеспечивает усиленный ответ (тренировка, противоопухолевый ответ). Разница в программах

зависит от природы первого стимула. Интенсивная и средне-интенсивная стимуляция с помощью *LPS* вызывала сильную реакцию, но на повторную стимуляцию макрофаги отвечали намного слабее, предотвращая избыточное разрушение тканей [15]. Были описаны некоторые эпигенетические маркеры, ассоциированные с “настройкой” толерантного или тренированного фенотипов, такие как триметилирование гистона 3 по лизину в 4 положении (*H3K4me3*) и ацетилирование *H3* по лизину в положении 27 (*H3K27ac*) [58]. *H3K4me3* связывают с память-индуцирующим эффектом БЦЖ на моноциты, этот эффект реализуется с участием патоген-распознающего рецептора *NOD2* [42]. Так как моноциты достаточно короткоживущие клетки, то предполагается, что в организме существует резервуар эпигенетически модифицированных моноцитов (моноцитов памяти), возможно находящийся в селезенке. Кроме того, существует точка зрения, что предшественники моноцитов могут проходить “тренировку” непосредственно в костном мозге. Например, показано как стимуляция *TLR2* на миелоидных клетках предшественниках может влиять на функциональный фенотип развивающихся из них макрофагов [67] (рис. 6).

Важным аспектом “тренировки” макрофагов являются изменения метаболических процессов, наблюдающихся при их поляризации [7]. Например, индукция тренированной памяти моноцитов β -глюканом требовала метаболического сдвига в сторону высокопродуктивного аэробного гликолиза. Такой сдвиг гликолиза зависел от активации *mTor* (*mechanistic Target of Rapamycin*) через *Dectin1*-*AKT*-*HIF1 α* -зависимый путь [23].

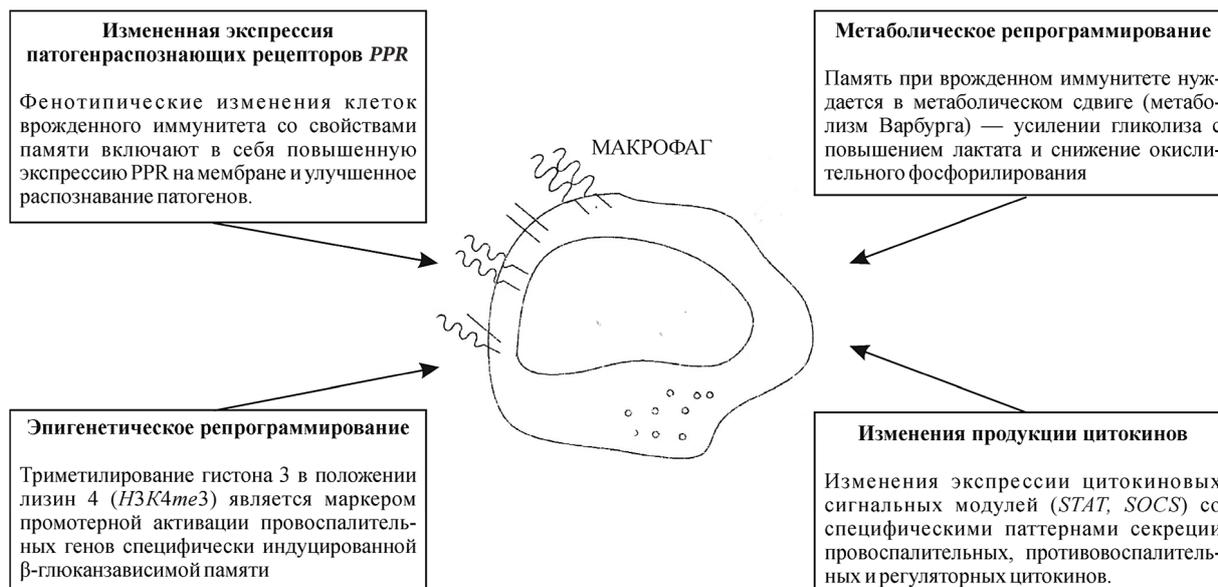


Рис. 6. Тренированная иммунологическая память макрофагов.

Многие механизмы памяти моноцитов/макрофагов еще требуют дальнейшего изучения, но уже сейчас понятна их важность для понимания многих фундаментальных проблем резистентности организмов и путей ее повышения.

Заключение

В данной работе проведен анализ лишь малой части публикаций за последние 5-10 лет, посвященных поляризации моноцитов/макрофагов и их роли в регуляции и осуществлении иммунного ответа. Результаты, полученные исследователями с момента описания фагоцитоза и до наших дней, требуют значительного расширения взгляда на функции и роль макрофагов для иммунной системы.

Сегодня можно выделить несколько следующих основных положений, которые требуют внедрения как в образовательный процесс всех уровней, так и в клиническую практику.

- Тканевые резидентные макрофаги имеют эмбриональное происхождение.
- Способность моноцитов/макрофагов поляризоваться в различные функциональные фенотипы.
- Существование “врожденной памяти” (так называемый тренированный врожденный иммунитет).
- Важность макрофаг-опосредованной антигенной презентации для тканевого ответа.
- Макрофаги осуществляют важную роль в индукции и модуляции приобретенного иммунитета (в т. ч. индукцию поляризованного T-клеточного ответа).

Список использованной литературы

1. Белан О. В., Шлыкова О. А., Мамонтова Т. В. и др. Полиморфизм 12 *Ala* гена рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом γ_2 , определяет тяжесть течения бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца // *Georgian Medical News*. — 2014. — № 4. — С. 40-47.
2. Винник Н. И., Куценко Л. А., Куценко Н. Л. и др. Особенности клинической эффективности применения пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома // *Артеріальна гіпертензія*. — 2011. — №1. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-15897/>.
3. Измайлова О. В., Шлыкова О. А., Боброва Н. О., Кайдашев И. П. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих уrogenітальних інфекцій // *Цитология и генетика*. — 2011. — 45, № 4. — С. 29-35.
4. Кайдашев И. П. Активация ядерного фактора κB как молекулярная основа патогенеза метаболического синдрома // *Пат. физиол. эксперим. терап.* — 2013. — № 3. — С. 65-72.
5. Кайдашев И. П. NF- κB -сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // *Международ. эндокринолог. журн.* — 2011. — 3, № 35. — С. 35-40.
6. Куценко Н. Л., Измайлова О. В., Веснина Л. Е., Кайдашев И. П. Связь полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 с аллергическими заболеваниями с повышенными уровнями специфических иммуноглобулинов E // *Цитол. генет.* — 2012. — № 6. — С. 59-66.
7. Лавренко А. В., Куценко Н. Л., Куценко Л. А. и др. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF- κB -сигнальный путь) // *Пробл. эндокринолог.* — 2012. — № 2. — С. 25-28.
8. Лавренко А. В., Шлыкова О. А., Куценко Л. В., Мамонтова Т. В. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена PPAR γ 2 // *Терап. архив*. — 2012. — № 9. — С. 35-40.
9. Ляховська Н. В., Шлыкова О. А., Боброва Н. О. та ін. Вміст медіаторів алергічного запалення в сироватці крові у хворих на atopічну бронхіальну астму залежно від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 // *Астма та алергія*. — 2013. — № 3. — С. 43-46.
10. Сакевич В. Д., Шлыкова О. А., Кайдашев И. П. Особливості імунного статусу хворих на алергічний риніт у залежності від поліморфізму генів TLR 2, 4 та галектину-10 // *Пробл. екол. мед.* — 2014. — 18, № 3-4. — С. 34-39.
11. Abeles A. M., Pilling M. H. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* — 2006. — 64, P. 20-24
12. Abramson S. L., Gallin J. I. IL-4 inhibits superoxide production by human mononuclear phagocytes // *J. Immunol.* — 1990. — 144, № 2. — P. 625-30.
13. Anderson C. F., Mosser D. M. A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage // *J. Leukocyte Biol.* — 2002. — 72. — P. 101-106.
14. Benoit L. A., Holtzman M. J. New immune pathways from chronic post-viral lung disease // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2010. — 1183. — P. 195-210.
15. Biswas S. K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance // *Trends Immunol.* — 2009. — 30, № 10. — P. 475-487.
16. Biswas S. K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm // *Nature Immunol.* — 2010. — 11. — P. 889-896.
17. Biswas S. K., Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages // *Cell. Metabol.* — 2012. — 15, № 4. — P. 432-437.
18. Boyle J. J., Harrington H. A., Piper E. et al. Coronary intraplaque hemorrhage evokes a novel atheroprotective macrophage phenotype // *Am. J. Pathol.* — 2009. — 174. — P. 1097-1108.
19. Boyle J. J., Johns M., Kampfer T. et al. Activating transcription factor 1 directs Mhem atheroprotective

- macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection // *Circ. Res.* — 2012. — **110**. — P. 20-33.
20. *Burke B., Giannoudis A., Corke K. P.* et al. Hypoxia-induced gene expression in human macrophages: implications for ischemic tissues and hypoxia-regulated gene therapy // *Am. J. Pathol.* — 2003. — **163**. — P. 1233-1243.
21. *Byers D. E., Holtzman M. J.* Alternatively activated macrophages and airway disease // *Chest.* — 2011. — **140**, № 3. — P. 768-774.
22. *Chawla A.* Control of macrophage activation and function by PPARs // *Circ. Res.* — 2010. — **106**. — P. 1559-1569.
23. *Cheng S. C., Quintin J., Cramer R. A.* et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity // *Science.* — 2014. — **345**, № 6204. — doi: 10.1126/science.1251086.
24. *Cnop M., Welsh N., Jonas J. C.* et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities // *Diabetes.* — 2005. — **54**. — P. 97-107.
25. *David S., Kroner A.* Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nat. Rev. Neurosci.* — 2011. — **12**, № 7. — P. 388-399.
26. *De Paoli F., Staels B., Chinetti-Gbaguidi G.* Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis // *Circ. J.* — 2014. — **78**, № 8. — P. 1775-1781.
27. *Dey A., Allen J., Hankey-Giblin P. A.* Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages // *Front. Immunol.* — 2015. — **5**. — doi: 10.3389/fimmu.2014.00683.
28. *Durand J. K., Baldwin A. S.* Targeting IKK and NF- κ B for therapy // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* — 2017. — **107**. — P. 77-115.
29. *Feldmann M., Brennan F. M., Maini R. N.* Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Annu. Rev. Immunol.* — 1996. — **14**. — P. 397-440.
30. *Ferrante C. J., Leibovich S. J.* Regulation of macrophage polarization and wound healing // *Adv. Wound Care.* — 2012. — **1**, № 1. — P. 10-16.
31. *Ganal S. C., Sanos S. L., Kallfass C.* et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota // *Immunity.* — 2012. — **37**, № 1. — P. 171-186.
32. *Gleissner C. A., Shaked I., Little K. M., Ley K.* CXC chemokine ligand 4 induces a unique transcriptome in monocyte-derived macrophages // *J. Immunol.* — 2010. — **184**. — P. 4810-4818.
33. *Gordon S., Martinez F. O.* Alternative activation of macrophages: mechanism and functions // *Immunity.* — 2010. — **32**. — P. 593-604.
34. *Gordon S., Taylor P. R.* Monocyte and macrophage heterogeneity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — **5**. — P. 953-964.
35. *Grinberg S., Hasko G., Wu D., Leibovich S. J.* Suppression of PLC β 2 by endotoxin plays a role in the adenosine A2A receptor-mediated switch of macrophages from an inflammatory to an angiogenic phenotype // *Am. J. Pathol.* — 2009. — **175**. — P. 2439-2453
36. *Hao N. B., Lü M. H., Fan Y. H.* et al. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors // *Clin. Dew. Immunol.* — 2012. — doi: 10.1155/2012/948098.
37. *Hume D. A., MacDonald K. P.* Therapeutic applications of macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and antagonists of CSF-1 receptor (CSF-1R) signaling // *Blood.* — 2012. — **119**. — P. 1810-1820.
38. *Ivashkiv L. B.* Epigenetic regulation of macrophage polarization and function // *Trends Immunol.* — 2013. — **34**. — P. 216-223.
39. *Kadl A., Meher A. K., Sharma P. R.* et al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2 // *Circ. Res.* — 2010. — **107**. — P. 737-746.
40. *Kennedy A., Fearon U., Veale D. J., Godson C.* Macrophages in synovial inflammation // *Front. Immunol.* — 2011. — **2**. — doi: 10.3389/fimmu.2011.00052.
41. *Kiss M., Czimmerer Z., Nagy L.* The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — **132**. — P. 264-286
42. *Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F.* et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2012. — **109**, № 43. — P. 17537-17542.
43. *Laskin D. L., Sunil V. R., Gardner C. R., Laskin J. D.* Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2011. — **51**. — P. 267-288.
44. *Liu Y. C., Zou X. B., Chai Y. F., Yao Y. M.* Macrophage polarization in inflammatory diseases // *Int. J. Biol. Sci.* — 2014. — **10**, № 5. — P. 520-529.
45. *Malur A., McCoy A. J., Arce S.* et al. Deletion of PPAR gamma in alveolar macrophages is associated with a Th-1 pulmonary inflammatory response // *J. Immunol.* — 2009. — **182**. — P. 5816-5822.
46. *Mantovani A., Sica A., Sozzani S.* et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization // *Trends Immunol.* — 2004. — **25**. — P. 647-689.
47. *Martin C. J., Booty M. G., Rosebrock T. R.* et al. Efferocytosis is an innate antibacterial mechanism // *Cell Host Microbe.* — 2012. — **12**. — P. 289-300
48. *Martinez F. O., Helming L., Gordon S.* Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective // *Annu. Rev. Immunol.* — 2009. — **27**. — P. 451-483.
49. *Metchnikoff É.* Immunity in the infectious diseases. — Cambridge: Univ. Press, 1905. — 591 p.
50. *Mosser D. M., Edwards J. P.* Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — **8**. — P. 958-969.
51. *Muraille E., Leo O., Moser M.* TH1/TH2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? // *Front. Immunol.* — 2014. — **5**. — doi: 10.3389/fimmu.2014.00603.
52. *Murray P. J., Allen J. E., Biswas S. K.* et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines // *Immunity.* — 2014. — **41**. — P. 14-20.
53. *Orne J., Mohan C.* Autoimmunity reviews macrophages and neutrophils in SLE-an online molecular catalog // *Autoimmun. Rev.* — 2012. — **11**. — P. 365-372.
54. *Pegg A. E.* Mammalian polyamine metabolism and function // *IUBMB Life.* — 2009. — **61**. — P. 880-894.
55. *Peyssonnaud C., Datta V., Cramer T.* HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes // *J. Clin. Invest.* — 2005. — **115**. — P. 1806-1815.

56. *Rahat M. A., Bitterman H., Lahat N.* Molecular mechanisms regulating macrophage response to hypoxia // *Front. Immunol.* — 2011. — 2. — doi: 10.3389/fimmu.2011.00045.
57. *Recalcati S., Locati M., Marini A.* et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — 40. — P. 824-835.
58. *Saeed S., Quintin J., Kerstens H. H.* et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity // *Science.* — 2014. — 345, № 6204. — doi: 10.1126/science.1251086.
59. *Sieweke M. N., Allen J. E.* Beyond stem cells: self-renewal of differentiated macrophages // *Science.* — 2013. — 342, № 6161. — doi: 10.1126/science.1242974.
60. *Stein M., Keshav S., Harris N., London S.* Interleukin-4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation // *J. Exp. Med.* — 1992. — 176, № 1. — P. 287-292.
61. *Sun S. C.* The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2017. — 17, № 9. — P. 545-558.
62. *Töpfer E., Boraschi D., Italiani P.* Innate Immune Memory: The latest frontier of adjuvanticity // *J. Immunol. Res.* — 2015. — doi: 10.1155/2015/478408.
63. *Tracey D., Klareskog L., Sasso E. H.* et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review // *Pharmacol. Ther.* — 2008. — 117. — P. 244-279.
64. *Van Furth R., Cohn Z. A.* The origin and kinetics of mononuclear phagocytes // *J. Exp. Med.* — 1968. — 128, № 3. — P. 415-435.
65. *Wang X. F., Wang H. S., Wang H.* et al. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in immune tolerance: Focus on macrophage polarization of THP-1 cells // *Cell. Immunol.* — 2014. — 289. — P. 42-48.
66. *Whalen J. D., Lechman E. L., Carlos C. A.* et al. Adenoviral transfer of the viral IL-10 gene periarticularly to mouse paws suppresses development of collagen-induced arthritis in both injected and uninjected paws // *J. Immunol.* — 1999. — 162. — P. 3625-3632.
67. *Yáñez A., Hassanzadeh-Kiabi N., Ng M. Y.* et al. Detection of a TLR2 agonist by hematopoietic stem and progenitor cells impacts the function of the macrophages they produce // *Eur. J. Immunol.* — 2013. — 43, № 8. — P. 2114-2115.
68. *Zhang Q., Lenardo M. J., Baltimore D.* 30 Years of NF- κ B: A blossoming of relevance to human pathobiology // *Cell.* — 2017. — 168, № 1-2. — P. 37-57.

Получено 5.04.2017

ПОЛЯРИЗАЦІЯ МАКРОФАГІВ ТА РЕГУЛЯЦІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ (огляд літератури та власних досліджень)

І. П. Кайдашев

ВДУЗ “Українська медична стоматологічна академія”, 36011 Полтава

В огляді проаналізовані сучасні дані про функціональну пластичність макрофагів, їх здатність до змін функціональної активності та їх участь у регуляції імунної відповіді. Узагальнено відомості про розвиток і тканинні особливості макрофагів, їх субпопуляції в умовах гомеостазу та розвитку патологічних станів. Наведено систематизовані дані про фактори, що поляризують макрофаги, та особливості M1 і M2 макрофагів на прикладах цукрового діабету 1 типу, ревматоїдного артриту і хронічних захворювань у регуляції імунного запалення. Особливу увагу приділено ролі макрофагів у реалізації процесів пам'яті в роботі вродженого імунітету. Окреслено основні положення, які потребують впровадження як в освітній процес усіх рівнів, так і в клінічну практику.

POLARIZATION OF MACROPHAGES AND REGULATION OF IMMUNE RESPONSE (review of literature and own data)

I. P. Kaidashev

HSEE "Ukrainian Medical Stomatological Academy", 36011 Poltava

The review presents analyzes of current data describing the functional plasticity of macrophages, the ability to change functional activity, and their involvement in the regulation of the immune response. The data on the development and tissue features of macrophages, their subpopulations under the conditions of homeostasis and the development of pathological conditions have been generalized. The systematized findings on the factors polarizing macrophages and the features of M1 and M2 macrophages are presented as exemplified by type 1 diabetes, rheumatoid arthritis and chronic diseases in the regulation of immune inflammation. Particular attention is paid to the role of macrophages in implementing the memory processes in the functioning of the congenital immunity. The main provisions that require the introduction in the educational process of all levels, as well as in the clinical practice, have been highlighted.