

## Макрофаги при бактериальных болезнях легких: фенотип и функции (обзор)

Чурина Е.Г.<sup>1,2</sup>, Ситникова А.В.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>1,3</sup>, Чумакова С.П.<sup>1</sup>,  
Винс М.В.<sup>1</sup>, Береснева А.Е.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

<sup>3</sup> Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

### РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен анализу роли макрофагов в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний легких бактериальной этиологии. В статье обобщены сведения о происхождении макрофагов, их фенотипической и функциональной гетерогенности. Механизмы нарушений защитной функции врожденного иммунитета связаны с поляризацией программы созревания и активации макрофагов в направлении толерогенных или иммунорегуляторных клеток с фенотипом M2. Альвеолярные макрофаги выполняют разнообразные функции (от провоспалительной до регенераторной) при развитии воспаления в органах дыхания. Присущая им пластичность свидетельствует, что одни и те же макрофаги могут изменять свой фенотип и функции в зависимости от микроокружения в очаге воспаления на разных стадиях заболевания. Понимание механизмов, которые регулируют пластичность макрофагов, станет важным шагом на пути реализации потенциала персонализированной иммуномодулирующей терапии.

**Ключевые слова:** макрофаги, моноциты, альвеолярные макрофаги, заболевания легких, врожденный иммунитет, иммунный ответ.

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

**Источники финансирования.** Гранты РФФИ (№ 18-015-00160\18) и Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7, № 075-02-2018-538).

**Для цитирования:** 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 (обзор). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 142–154. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-142-154>.

УДК 616.24-022.7-008.853.3:577.27

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-142-154>

## Macrophages in bacterial lung diseases: phenotype and functions (review)

Churina E.G.<sup>1,2</sup>, Sitnikova A.V.<sup>1</sup>, Urazova O.I.<sup>1,3</sup>, Chumakova S.P.<sup>1</sup>,  
Vins M.V.<sup>1</sup>, Beresneva A.E.<sup>1</sup>, Novitskiy V.V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University (NR TSU)  
36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (TUSUR)  
40, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

This literature review is devoted to the analysis of the role of macrophages in the immunopathogenesis of infectious lung diseases of bacterial etiology. The article summarizes information about the origin of macrophages, their phenotypic and functional heterogeneity. The mechanisms of impaired protective function of innate immunity are associated with the polarization of the program of maturation and activation of macrophages in the direction to tolerogenic or immunoregulatory cells with phenotype of M2. Alveolar macrophages perform a variety of functions (from pro-inflammatory to regenerative) in the development of inflammation in the respiratory organs. Their inherent plasticity suggests that the same macrophages can change their phenotype and function depending on the microenvironment in the inflammatory focus at different stages of the disease. Understanding the mechanisms that regulate macrophage plasticity will be an important step towards realizing the potential of personalized immunomodulatory therapy.

**Key words:** macrophages, monocytes, alveolar macrophages, lung diseases, innate immunity, immune response.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** Grants of the Russian Foundation for Basic Research (No. 18-015-00160 \ 18) and the Council on Grants of the President of the Russian Federation for leading scientific schools (NSH-2690.2018.7, No. 075-02-2018-538).

**For citation:** Churina E.G., Sitnikova A.V., Urazova O.I., Chumakova S.P., Vins M.V., Beresneva A.E., Novitskiy V.V. Macrophages in bacterial lung diseases: phenotype and functions (review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 142–154. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-142-154>.

### ВВЕДЕНИЕ

Нобелевская премия 2011 г. в номинации «Физиология и медицина» позволила окончательно сформировать новые представления о механизмах активации врожденного иммунитета, роли дендритных клеток и макрофагов в формировании иммунологической толерантности, их регулирующем влиянии на адаптивный иммунный ответ. Происхождение и функции макрофагов и дендритных клеток (DC) во многом схожи, однако отличительной особенностью DC является их уникальная функция первичной презентации

антигенов Т-клеткам и участие в формировании иммунологической толерантности. Макрофаг – ключевая антигенпрезентирующая клетка врожденного иммунитета, которая при классической активации поддерживает течение острого и хронического воспалительного Т-клеточного иммунного ответа, одновременно осуществляя эффекторную функцию (M1-макрофаги). Однако в случае альтернативной активации и приобретения макрофагами толерогенного фенотипа (M2, или M2-like-макрофаги) происходит их функциональная перестройка, и они, блокируя передачу активационного сигнала внутрь Т-клетки, начи-

нают выполнять иммуносупрессорную функцию, способствуют фиброгенезу, пролиферативным процессам и регенерации тканей [1, 2].

Система мукозального иммунитета респираторного тракта морфологически представлена бронхоальвеолярной лимфоидной тканью (BALT), структурными элементами которой являются альвеолярные макрофаги (АМ), DC, лимфоциты, гамма-дельта-Т-клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC), антимикробные пептиды, белки внеклеточного матрикса. Очевидно, что АМ играют ключевую роль в успешной реализации механизмов мукозального иммунитета при проникновении патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РАМР) и высокомолекулярных соединений (антигенов) в слизистые оболочки дыхательных путей. Макрофаги – фенотипически и функционально высокогетерогенная популяция клеток. Формирование фенотипа макрофагов, с одной стороны, может быть изначально предопределено на этапе дифференцировки моноцитов в костном мозге или непосредственно в крови под влиянием комплекса высвобождающихся в системный кровоток гуморальных факторов. С другой стороны, моноциты дифференцируются в макрофаги и DC в очаге воспаления, который является «истинной» территорией иммунного ответа в зависимости от природы антигена, локального цитокинового и клеточного микроокружения. При развитии иммунного ответа пластичность макрофагов обеспечивает возможность дальнейшей их конверсии и функционального перепрограммирования под влиянием широкого спектра молекулярно-клеточных факторов. В настоящем обзоре обобщены современные знания о видах, происхождении, функциях макрофагов и их роли в патогенезе различных заболеваний легких бактериальной этиологии.

## К ВОПРОСУ О ПРОИСХОЖДЕНИИ И ФУНКЦИЯХ МАКРОФАГОВ

Макрофаги созревают из моноцитов, которые исходно образуются из CD34+ миелоидных клеток-предшественниц в костном мозге, циркулируют в крови и проникают в периферические ткани [3]. В циркулирующей крови моноциты составляют до 10% от общего количества лейкоцитов, как и макрофаги, фенотипически и функционально различаются между собой. С. Tsou и соавт. (2007) показали, что у мышей моноциты крови образуются в костном мозге из клеток-предшественниц макрофагов или DC (macrophage dendritic precursors, MDP), при этом хемокиновый рецептор

CCR2 и макрофагальный белок-хемоаттрактант 3 (macrophage chemotactic protein, MCP-3) способствуют мобилизации моноцитов из костного мозга [4]. Образующиеся из моноцитов макрофаги различаются в зависимости от степени зрелости, области локализации, а также от их активации антигенами или лимфоцитами. Макрофаги разделяются на фиксированные и свободные (подвижные). К подвижным, или блуждающим, относятся макрофаги соединительной ткани – гистиоциты. Различают макрофаги серозных полостей (перитонеальные и плевральные), АМ, макрофаги печени (купферовские клетки), макрофаги центральной нервной системы (глиальные макрофаги), остеокласты. Все эти формы макрофагов объединяются в систему мононуклеарных фагоцитов, клетки которой характеризуются разнообразием реагирования на изменяющиеся условия микроокружения [5].

Общеизвестный факт, что циркулирующие моноциты являются центральным источником пополнения пула тканевых макрофагов, недавно был поставлен под сомнение. В 2012 г. в Science впервые появилась публикация Кристиана Шульца и его научной группы. Авторами было вновь исследовано происхождение макрофагов и установлено, что некоторые макрофаги развиваются у эмбриона до появления первых гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) миелоидного происхождения. Показано, что фактор транскрипции Mub, необходимый для развития ГСК, всех моноцитов и макрофагов с фенотипом CD11b<sup>high</sup> не требуется для развития макрофагов желточного мешка и их потомков – эмбриональных макрофагов ряда органов и тканей, из которых образуются клетки Купфера в печени, АМ, эпидермальные клетки Лангерганса, клетки микроглии, которые могут сохраняться и у взрослых мышей независимо от ГСК. Эти результаты свидетельствуют о наличии линии тканевых макрофагов, которые происходят из желточного мешка в эмбриогенезе и генетически отличаются от потомков ГСК [6].

Структурной особенностью макрофагов является выраженный лизосомальный аппарат, представленный большим количеством лизосом и фагосом, находящихся в цитоплазме. Особенностью гистиоцитов является наличие на их поверхности многочисленных складок, инвагинаций и псевдоподий, необходимых для миграции клеток и фагоцитоза [7].

Макрофаги, образовавшиеся из моноцитов в периферических тканях, находятся в неактивном состоянии, которое характеризуется низким потреблением кислорода, низкой скоростью син-

теза белка и умеренной продукцией цитокинов. Однако резидентные макрофаги могут быстро реагировать на действие стимулов окружающей среды путем существенного изменения характера экспрессии генов [8]. Активация макрофагов, к примеру, при повреждении ткани и развитии воспаления, сопровождается секрецией цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, способствуют привлечению новых макрофагов для реализации эффекторной фазы иммунного ответа [9].

Как указывалось выше, выделяют два типа активированных макрофагов: M1 (провоспалительный фенотип) и M2 (иммуномодулирующий и тканевый ремоделирующий фенотип). Такое обозначение аналогично классификации активированных T-лимфоцитов на T-хелперы 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов и в некоторой степени подчеркивает связь макрофагов определенного фенотипа с реализацией соответствующего типа адаптивного иммунного ответа [10]. В 2014 г. P.J. Murray и соавт. предложили номенклатуру макрофагов и представили методические рекомендации по их культивированию и воспроизведению дифференцировки M1- и M2-субпопуляций в лабораторных условиях *in vitro* [11]. Однако классификация макрофагов, несомненно, нуждается в дальнейшей доработке.

## ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МОНОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ

Известно, что моноциты периферической крови функционально неоднородны и обладают различным эффекторным потенциалом. Среди моноцитов различают «классические» CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> клетки, предназначенные для фагоцитоза, «промежуточные» моноциты CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>, осуществляющие иммунорегуляторную функцию и взаимодействие с T-лимфоцитами, и «неклассические» клетки CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>, обладающие высоким аффинитетом к эндотелию и получившие название «патрулирующих» [12]. Первая субпопуляция моноцитов активно секретирует интерлейкин (IL) 6, IL-8, IL-10; вторая – IL-8 и чуть меньше IL-1 $\beta$ , IL-6; последняя – преимущественно IL-1 $\beta$ , IL-8, фактор некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  и в меньшей степени IL-6. В тканях моноциты трансформируются в макрофаги. При этом точно неизвестно, как соотносятся между собой субпопуляции моноцитов и макрофагов. Предполагается, что за счет классических моноцитов пополняется пул резидентных макрофагов, промежуточные клетки дифферен-

цируются в DC миелоидного происхождения, а неклассические моноциты – в провоспалительные макрофаги [13].

«Классическая» активация макрофагов, приводящая к поляризации их созревания в направлении M1-клеток, индуцируется интерфероном (IFN)  $\gamma$ , продуцируемым активированными CD4<sup>+</sup> лимфоцитами и натуральными киллерами (NK), а также другими провоспалительными медиаторами, такими как TNF $\alpha$  и бактериальный липополисахарид (LPS) [14]. Как правило, M1-макрофаги отличаются выраженной цитотоксической и антимикробной активностью, опосредованной продукцией активных форм кислорода, азота и провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23, TNF $\alpha$ ), характеризуются низкой секрецией IL-10. Макрофаги первого типа индуцируют Th1-ответ и обеспечивают защиту от внутриклеточных патогенов и опухолевых клеток [15]. Основными факторами дифференцировки и гуморальными продуктами регуляторных M2-макрофагов являются CCL18, IL-4, IL-10 и трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$ . CCL18 – это белок, принадлежащий к семейству CC-хемокинов. Первоначально CCL18 был известен как AMAC-1 (alternative macrophage activation-associated CC chemokine-1). Он продуцируется макрофагами и DC врожденного иммунитета, способствует дифференцировке моноцитов в M2-макрофаги, а также является их специфическим маркером и секреторным продуктом [16–19]. Секреция M2-макрофагами TGF $\beta$  определяет их участие в фиброгенезе и хроническом пролиферативном воспалении. Различные формы макрофагов с фенотипом M2 характеризуются низкой продукцией IL-12 и IL-23, экспрессируют большое количество фагоцитарных рецепторов маннозного и галактозного типа [20–22].

Если классический фенотип активированных M1-макрофагов хорошо описан в литературе, то данные относительно клеток с фенотипом M2 достаточно противоречивы. Часто альтернативно активированные M2-макрофаги разделяют на три субпопуляции: M2a, M2b и M2c [23].

Макрофаги с фенотипом M2a дифференцируются при действии IL-4 или IL-13. Они участвуют в активации реакций Th2-зависимого иммунного ответа. Показано, что M2a-клетки играют основную роль в противогельминтном иммунном ответе, пролиферации соединительной ткани и заживлении ран при повреждении гельминтами, а также способствуют привлечению эозинофилов в очаг поражения паразитами (возможно, за счет выделения лейкотриена B4) [24]. Фенотип M2b

формируется при действии иммунных комплексов в сочетании с IL-1 $\beta$  или LPS, при этом поляризация макрофагов связана с активацией toll-like рецепторов (TLR) и рецептора к IL-1 (IL-1R). Макрофаги с фенотипом M2b участвуют в регуляции (подавлении) иммуновоспалительных процессов, способствуют активации Th2-зависимых реакций. Образование клеток с фенотипом M2c происходит под влиянием IL-10, TGF $\beta$  или глюкокортикоидов. Макрофаги типа M2c активируют синтез межклеточного матрикса и участвуют в ремоделировании тканей. Макрофаги с фенотипами M2a и M2b обычно проявляют противовоспалительную активность. Макрофаги типа M2c обладают большим сходством с M1-макрофагами за исключением того, что вместо провоспалительных цитокинов секретируют IL-10 [20, 24].

Функциональный фенотип моноцитов и макрофагов пластичен и определяется экспрессией поверхностных рецепторов и профилем образуемых цитокинов (экспрессия генов цитокинов, содержание цитокинов внутри клетки и уровень их секреции во внеклеточную среду), активацией ядерных транскрипционных факторов сигнальных путей, природой антигена, его иммуногенностью, локальным цитокиновым статусом микроокружения клеток [2, 25, 26]. Рецепторы являются ключевыми в функциональном отношении мембранными молекулами моноцитов/макрофагов. К ним относятся TLR, предназначенные для распознавания PAMP, и рецепторы лектиновой группы, в частности маннозный рецептор (CD206), характерный для M2-макрофагов и слабо экспрессирующийся на моноцитах. И на моноцитах, и на макрофагах (преимущественно M1) присутствуют лектиновые рецепторы DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin) – CD209 и лектин-1. Функционально важную группу поверхностных молекул моноцитов (макрофагов) составляют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) и костимуляции. Экспрессия молекул МНС типа II усиливается при активации клеток, в роли костимулирующих выступают молекулы CD80 и CD86, которые принято считать маркерами M1-макрофагов. CD86 появляется на поверхности клетки только после активации, а CD80 экспрессируется конститутивно, но при получении активационного сигнала ее экспрессия повышается [20, 27, 28].

Наибольший интерес представляют scavenger-рецепторы («мусорщики»), к которым, в частности, относятся молекула MSR (macrophage scavenger receptor) – CD36, обладающая сходством к коллагену, маннозный рецептор CD206,

stabilin-1 (опосредует процессы поглощения фагоцитируемых объектов и их транспорт в эндосо-мально-лизосомальную систему), SR-A (CD204), SR-MARCO (экспрессируется преимущественно на резидентных макрофагах), общий мембранный маркер M1- и M2-макрофагов CD68 и др. [29–34].

Интересно, что M1- и M2-макрофаги различаются по профилю экспрессируемых хемокинов. Классическая активация макрофагов LPS приводит к экспрессии генов провоспалительных хемокинов (CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3). При альтернативной активации IL-4 и IL-13 селективно индуцируют синтез CCL17, CCL22 и CCL24, а IL-10 – CCL16 и CCL18 [3]. S. Gordon (2003) показал, что функциональная активность M1-клеток опосредуется через продукцию хемокинов, являющихся хемоаттрактантами для Th1-лимфоцитов (например, CXCL9 или CXCL10), в то время как M2-макрофаги секретируют CCL18 и CCL22 – хемокины, проявляющие хемотаксические свойства в отношении Th2-лимфоцитов и регуляторных T-клеток [10]. Функциональный фенотип макрофагов определяет не только спектр продуцируемых ими хемокинов, но и экспрессию хемокиновых рецепторов на клетках. Так, на M1-макрофагах преобладает экспрессия CCR7. M2-макрофаги, активированные IL-4, характеризуются высокой экспрессией CXCR1 и CXCR2, в то время как клетки M2, активированные IL-10, несут на своей поверхности CCR2 и CCR5 [3, 35].

Таким образом, макрофаги различных субпопуляций обладают разнонаправленными эффектами. С одной стороны, они участвуют в процессах, связанных с деструкцией тканей в очаге воспаления при выполнении эффекторной функции, с другой – выполняя регенераторную функцию, участвуют в процессах заживления.

## МАКРОФАГИ ЛЕГКИХ И ИХ ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ

Легочная система макрофагов состоит из нескольких субпопуляций, которые находятся в разных анатомических отделах легких, включая дыхательные пути, альвеолярные пространства и резидентную легочную ткань. Альвеолярные макрофаги составляют более 90% популяции легочных макрофагов. Традиционно их источником считаются клетки-предшественницы костного мозга. АМ имеют своеобразный фенотип, проявляют низкий уровень экспрессии фагоцитарного рецептора CD11b, но высокий уровень экспрессии интегрина CD11c и лектина SiglecF, что позволяет различать их среди других миелоидных клеток ткани легкого. M. Williams с соавт. (2013)

на мышинной модели установили, что АМ образуются из моноцитов крови плода под влиянием колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), но в период постнатального развития поддержание популяции АМ во многом зависит от их способности к самообновлению [36]. Следовательно, в целом популяция макрофагов легких в основном поддерживается самообновлением легочных АМ путем локальной пролиферации. Такая пролиферация является гомеостатической и активируется во всех случаях дефицита иммунокомпетентных клеток. Местная пролиферация АМ при гомеостатическом истощении их резерва зависит как от GM-CSF, так и от M-CSF (колониестимулирующего фактора макрофагов), но при этом не зависит от сигналов, генерируемых действием IL-4 [37]. Таким образом, GM-CSF и M-CSF одновременно контролируют пролиферацию и дальнейшее выживание АМ. Наряду с этим дифференцировка АМ и их основные функции, включая фагоцитоз и катаболизм поверхностно-активных веществ, контролируются преимущественно GM-CSF [38].

АМ экспрессируют три класса рецепторов для Fc-фрагмента антител класса IgG: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16) [39]. Первые два из этих рецепторов экспрессируют также моноциты крови, третий же является особенностью АМ. Между моноцитами и АМ имеется различие и по экспрессии рецепторов для белков системы комплемента (CR). Так, на АМ усилена экспрессия CR4 при ослабленной экспрессии CR3 и CR1. АМ отличаются от моноцитов крови сниженной экспрессией адгезивных молекул LFA1 (Lymphocyte function-associated antigen 1) и отсутствием на мембране белков семейства интегринов. Однако по уровню экспрессии антигенов гистосовместимости МНС АМ не уступают моноцитам крови. АМ координируют противомикробную защиту посредством экспрессии scavenger-рецепторов, комплемента, β-гликана, маннозы, которые облегчают фагоцитарную функцию АМ, генерируют активные формы азота и кислорода, участвующие в защите от микробной инфекции [40]. АМ являются центральными регуляторами редукции воспаления, благодаря их способности поглощать апоптотические клетки в ходе эффекторной фазы иммунного ответа в легких [41].

## РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Особое место среди заболеваний органов дыхания занимают туберкулез легких, острая пневмония, хронические неспецифические бо-

лезни легких, особенно хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких. Слизистая оболочка респираторного тракта – обширная поверхность для внедрения в организм человека болезнетворных микроорганизмов и токсичных веществ. Ранний иммунный ответ на бактериальные инфекции запускает активацию экспрессии генов, участвующих в поляризации созревания M1-макрофагов. К ним относятся гены, кодирующие цитокины, такие как IL-15, хемокины (CCL2, CCL5 и CXCL8) и хемокиновый рецептор CCR7. Другие M1-связанные гены кодируют ферменты индоламин-2,3 диоксигеназу (IDO) и NO-синтазу 2 (NOS2), которые участвуют в микробицидной активности макрофагов, и костимулирующие молекулы группы B7 – CD80 и CD86. Вероятно, M1-активация необходима как общий «сигнал тревоги» против бактерий, индуцирующих активность макрофагов, поскольку большинство генов провоспалительных цитокинов экспрессируются независимо от вида бактерий. Поляризация макрофагов в направлении M1 обычно связана с включением защитной функции иммунной системы при острых инфекционных заболеваниях. Например, *Listeria monocytogenes*, которая вызывает заболевание у пациентов с ослабленным иммунитетом и беременных женщин, индуцирует программу активации M1-клеток, что способствует образованию бактериальной фагосомы и стимулирует внутриклеточное уничтожение бактерий *in vitro* и *in vivo* [42].

Хроническое течение инфекционных заболеваний легких связано с перепрограммированием макрофагов в направлении профиля M2. Один из примеров, подтверждающих такую дифференцировку макрофагов, был продемонстрирован A. Joshi и T. Raymond (2008). По данным авторов, в результате заражения *Schistosoma mansoni* у мышей развивался легочный фиброз, что свидетельствует об участии M2-клеток в патогенезе патологического процесса. У мышей с легочным гранулематозом, инфицированных *Schistosoma mansoni*, макрофаги, полученные из костного мозга, экспрессировали больше CCL18 и MSR CD36 (маркеры макрофагов с фенотипом M2) и меньше iNOS, CCL3, MIP-2, TNFα и IL-12 (маркеры клеток с фенотипом M1). Авторами показано, что по сравнению с наивными M0-макрофагами макрофаги, дифференцированные в условиях Th2-зависимого иммунного ответа при инфекции *Schistosoma mansoni*, проявляют повышенную реактивность на присутствие специфических агонистов TLR, активирующих экспрессию генов цитокинов как M1-, так и M2-макрофагов [43].

При идиопатическом легочном фиброзе в альвеолярной ткани определяются преимущественно цитокины Th2-профиля, которые способствуют пролиферации, дифференцировке и секреторной активности фибробластов, эпителиальных клеток, Т-клеток и макрофагов. У человека и мышей на фоне этой патологии, по данным иммуногистохимических исследований, среди клеток бронхоальвеолярного лаважа преобладают макрофаги с фенотипом M2. Однако на экспериментальной модели фиброза при развитии силикоза у мышей показано отсутствие преимущественной поляризации созревания макрофагов по какому-либо фенотипу, также как и отсутствие поляризации дифференцировки Т-клеток в направлении Th1 или Th2 [44].

Хронический бруцеллез характеризуется поражением всех органов и систем человека, при этом в патологический процесс вовлекаются дыхательные пути. После заражения мышей *Brucella abortus* D. Fernandes и J. Jiang (1996) обнаружили, что хронический бруцеллез связан с опосредованной IL-10 M2-поляризацией макрофагов. В ходе эксперимента показано, что нейтрализация IL-10 и IL-4 рекомбинантными антагонистами у инфицированных мышей способствовала уничтожению *Brucella abortus* макрофагами за счет активации продукции IFN $\gamma$  и конверсии макрофагов в M1-клетки [45].

Фенотип макрофагов в очаге воспаления не всегда соответствует их классификации по функциональной активности. Различные виды стрептококков могут вызывать менингит, пневмонию, эндокардит и некротизирующий фасциит у людей и животных. При первичном инфицировании бактериями семейства стрептококков обычно развивается острая воспалительная реакция с преобладанием TLR2-зависимого пути активации врожденного иммунитета с участием M1-макрофагов [46]. Человеческие и мышинные макрофаги различаются по своим реакциям на *Streptococcus pyogenes*. У людей этот возбудитель индуцирует M1-клетки, характеризующиеся повышенной экспрессией мРНК хемокинов CCL2, CCL5, CXCL8 и CXCL10 [47]. У мышей *Streptococcus pyogenes* стимулирует необычную программу активации, которая объединяет профили M1 и M2 дифференцировки макрофагов [48].

Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, – инфекционное заболевание легких с высокой летальностью, особенно среди младенцев и пожилых людей. На его долю приходится 1,6 млн смертельных исходов во всем мире (из них 1 млн – среди детей), преимущественно в развивающихся странах [49].

*Streptococcus pneumoniae* – основной возбудитель внебольничной пневмонии, менингита, среднего отита, синусита. В редких случаях пневмококк может вызывать инфекции другой локализации (эндокардит, септический артрит, первичный перитонит, флегмоны и др.) [50]. А. Kadioglu и соавт. (2004) были рассмотрены механизмы иммунной защиты от пневмококков при их проникновении в АМ, включающие активацию нескольких факторов: гомеостатическую пролиферацию альвеолярных макрофагов (M1 и M2), инфильтрацию очага воспаления нейтрофилами, активацию системы комплемента и CD4+ Т-клеток с развитием воспалительного адаптивного иммунного ответа [51].

T. Menter и соавт. (2014) было проведено исследование причин повышенной восприимчивости к *Streptococcus pneumoniae* и смертности от пневмонии в зависимости от возраста пациентов. В результате оценки состава клеток в очаге воспаления (нейтрофильных гранулоцитов и различных субпопуляций лимфоцитов и макрофагов) методом иммуногистохимического анализа на образцах легочной ткани у молодых пациентов, больных среднего возраста и пожилых людей со стрептококковой пневмонией выявлено более высокое содержание нейтрофильных гранулоцитов у пожилых людей. Напротив, у молодых и пациентов среднего возраста, по сравнению с пожилыми пациентами, обнаружено большее содержание АМ с фенотипом CD11c+ и M1-макрофагов (CD14+HLA-DR+). При этом не установлено существенной разницы в отношении количества M2-макрофагов и лимфоцитов [52]. Было сделано предположение, что программа активации макрофагов с фенотипом M1 у более молодых пациентов связана с эффективной защитной функцией иммунной системы при развитии стрептококковой пневмонии. Однако чрезмерная или продолжительная M1-активация может иметь негативный характер, усиливая повреждающие эффекты воспаления.

## МАКРОФАГИ И МИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ. МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ *Mycobacterium tuberculosis* ОТ ФАГОЦИТОЗА

Активный туберкулез может возникать непосредственно после инфицирования или за счет реактивации латентной инфекции, которая ограничена гранулемами. Дальнейшее развитие и поддержание воспаления внутри гранулемы зависят от эффективности специфического проти-

вотуберкулезного иммунного ответа, механизмы которого окончательно не раскрыты. У иммунокомпрометированных пациентов инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) может привести к развитию остро прогрессирующих форм туберкулеза легких.

Существует гипотеза, что микобактерии модулируют активацию М2-макрофагов, чтобы эффективно использовать гранулему как источник своего существования [53, 54].

Кроме того, *Mtb* в случае презентации антигена DC взаимодействуют с последними через рецептор DC-SIGN (CD209), подавляя передачу TLR2-зависимого сигнала. Показано, что взаимодействие лиганда с TLR2 опосредует процесс созревания, активации DC и запуск иммунного ответа, что характерно для иммуногенных DC, активация же CD209-зависимой сигнальной трансдукции, напротив, способствует формированию толерогенных DC и, как следствие, нарушению экспрессии костимулирующих молекул [55]. L. Valboa и соавт. (2013) обнаружили, что CD16-негативные моноциты дифференцируются в DC с фенотипом CD1a+DC-SIGN<sup>high</sup>, обеспечивая эффективный ответ на *Mtb*, а CD16-позитивные моноциты – в DC с фенотипом CD1a-DC-SIGN<sup>low</sup>, характеризующиеся слабой презентацией микобактериальных антигенов. При этом у больных туберкулезом легких отмечалось увеличение количества CD16-позитивных клеток до 40% от общего числа моноцитов в крови. Снижение численности CD16+ клеток ассоциировалось с дифференцировкой моноцитов в CD1a+DC-SIGN<sup>high</sup> дендритные клетки [56].

M. Venoit с соавт. (2008) на нескольких мышиных моделях показано, что в раннюю фазу иммунного ответа против *Mtb* доминирует М1-поляризация макрофагов и по течению она напоминает клиническую картину, развивающуюся у пациентов с активным туберкулезом легких [57]. Выявлено, что у мышей в структуре гранулемы макрофаги с фенотипом М1 преобладают между 7-м и 30-м днями после экспозиции *Mtb*-антигена, при этом в гранулеме обнаруживается высокий уровень IFN $\gamma$  и iNOS [58]. В целом дифференцировка макрофагов в направлении М1 является частью «общей реакции хозяина» против внутриклеточных бактерий и характеризуется высокой экспрессией М1-клетками iNOS с последующим образованием оксида азота (NO), секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов, высвобождением протеолитических ферментов и антимикробных пептидов, усилением фагоцитоза

и развитием токсичной для *Mtb* внутриклеточной среды [59]. Учитывая эту враждебную среду, созданную М1-макрофагами, неудивительно, что *Mtb* разработали стратегии, препятствующие М1-поляризации.

Исследованы некоторые механизмы ускользания *Mtb* от повреждающего действия клеток врожденного иммунитета. Так, В. Miller и соавт. (2004) выявили, что некоторые виды *Mtb* способны нейтрализовать эффекторные молекулы М1-макрофагов. Например, *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin* препятствует поступлению NOS2 в фагосомы и ингибируют высвобождение NO [60]. На поздних стадиях инфекции количество альтернативно активированных макрофагов увеличивается, что приводит к нарушению продукции NO и способствует выживанию *Mtb* [61]. Кроме того, обнаружено, что вирулентность *Mtb* в значительной степени определяется наличием у возбудителя кластера генов *ESX-3*, экспрессия которых приводит к подавлению созревания фагосом [62]. Микобактерии блокируют активацию М1-макрофагов через секрецию факторов вирулентности. Это было продемонстрировано на выделенном антигене ESAT-6 из *Mtb*, который ингибирует активацию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B и IRF (интерферон-регулирующие факторы) через TLR2-зависимые механизмы [63]. В результате макрофаги становятся неспособными разрушать высоковирулентные штаммы *Mtb*, при этом *Mtb* может ингибировать транскрипцию генов *IFN* с привлечением IL-6 [64]. Несмотря на то, что IL-6 связывают с М1-активацией, он может принимать участие и в ограничительных реакциях иммунного ответа [65].

В процессе клеточно-опосредованного иммунного ответа на *Mtb* синтезируется IFN $\gamma$ , который активирует макрофаги и другие клетки противотуберкулезной защиты – гранулоциты, натуральные киллеры. Для киллинга *Mtb* в цитозоле макрофага под влиянием IFN $\gamma$  формируется аутофаголизосома, и возбудитель разрушается в ней ферментами лизосомных гранул. Вместе с тем *Mtb* обладают свойством блокировать фагосомно-лизосомное слияние. Так, в ответ на активацию TLR и синтез макрофагами IL-1 $\beta$  включается механизм аутофагии. IL-1 $\beta$  восстанавливает нарушенный микобактериями процесс созревания фагосомы путем возобновления продукции PI(3)P (фосфатидилинозитол-3-фосфата) – важного участника TLR2-зависимого сигнального пути. В ответ *Mtb* секретирует цинкметаллопротеазу *ZmpA*, которая ингибирует продукцию IL-1 $\beta$

макрофагами, что подавляет синтез PI(3)P и вновь замедляет созревание фагосом. Таким образом, вероятность внутриклеточного выживания бактерий остается высокой и определяется исходом длительного противостояния патогена и организма хозяина [62].

*Mtb* перепрограммируют M1-макрофаги в M2-клетки путем секреции иммуносупрессорного медиатора IL-10. Обнаружено, что *Mtb* могут влиять на все сигналы, зависящие от TLR, и ограничивать провоспалительный ответ путем направленной индукции секреции IL-10 через рецептор CD209 на DC [66, 67]. Показано, что M2-макрофаги человека, генерированные в присутствии M-CSF, характеризуются высокой секрецией IL-10 на фоне дефицита продукции IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  в ответ на стимуляцию LPS, микобактериальными антигенами, зимозаном A или IFN $\gamma$  в комбинации с CD40L [68].

В целом AM характеризуются низкой фагоцитарной активностью и способностью ингибировать активацию T-клеток. Толерогенные свойства AM определяются эффектами TGF $\beta$ , который образуется альвеолярными эпителиальными клетками и подавляет фагоцитарную, антигенпрезентирующую и провоспалительную активность AM [69]. Ранее предполагалось, что макрофаги теряют рецептор к TGF $\beta$  в процессе дифференцировки [70, 71]. Однако выявленные изменения экспрессии мРНК рецептора к IL17BR в макрофагах при действии TGF $\beta$  позволили предположить, что в определенных условиях макрофаги сохраняют способность отвечать на TGF $\beta$  [72].

Способность макрофагов подвергаться супрессорному влиянию TGF $\beta$  имеет важное значение в патогенезе развития и генерализации туберкулезной инфекции. Так, ранее нами были установлены молекулярные механизмы иммуносупрессии при туберкулезе легких, связанные с антиген-зависимой генерацией и активацией регуляторных T-клеток, генетически детерминированной гиперпродукцией ингибиторных цитокинов – TGF $\beta$  и IL-10 [73, 74].

Отмечено участие scavenger-рецепторов клеток врожденного иммунитета в регуляции адаптивного иммунного ответа при туберкулезе легких путем направленной дифференцировки T-хелперов после распознавания ими антигенного пептида. Так, Zhipeng Xu и соавт. (2017) на мышинной модели туберкулезной инфекции показали, что экспрессия PRR (паттерн-распознающего рецептора) класса A (CD204) регулируется патогеном и подавляет транслокацию в ядро IRF-5, сдвигая поляризацию макрофагов от M1 к M2, и тем са-

мым переключает адаптивный ответ T-хелперов с Th1-пути на Th2-путь [30].

Таким образом, с одной стороны, при туберкулезе легких макрофаги находятся в микроокружении, содержащем комбинацию противовоспалительных и супрессорных цитокинов, которые могут способствовать их дифференцировке в M2-клетки с соответствующим функциональным фенотипом. С другой стороны, *Mtb* обладают свойствами, подавляющими M1-поляризацию макрофагов. Экспрессия scavenger-рецепторов на M2-макрофагах оказывает модулирующее влияние на дифференцировку T-лимфоцитов, способствует диссеминации *Mtb* (при развитии Th2-иммунного ответа) и патологическому ремоделированию легочной ткани, ее фиброзу (при развитии Treg-иммунного ответа) [30, 75, 76].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из важнейших нерешенных проблем патофизиологии инфекционного процесса является оценка особенностей воспаления – универсальной реакции врожденного иммунитета, которая развивается в ткани легких в ответ на проникновение патогена в альвеолярные макрофаги. Во многом открытыми остаются вопросы, связанные с механизмами, определяющими экспрессию генов молекулярных факторов, направление дифференцировки, активацию и функциональную пластичность макрофагов при развитии инфекционных заболеваний легких. Активно исследуются механизмы контактного взаимодействия между миелоидными и лимфоидными клетками врожденного иммунитета. Современные методы лечения заболеваний органов дыхательной системы не всегда способствуют достижению нужного терапевтического эффекта. Глобальной проблемой XXI в. становится возрастающая лекарственная резистентность бактерий к антибиотикам, поэтому применение альтернативных антибактериальной терапии методов лечения приобретает все большую востребованность в клинической практике. Поскольку макрофаги обладают высокой степенью фенотипической гетерогенности и функциональной пластичностью, они являются оптимальной мишенью для разработки новых методов клеточной иммунотерапии. Учитывая особенности иммунопатогенеза инфекционных заболеваний легких, актуальным и перспективным направлением для решения обозначенных вопросов представляется принудительное перепрограммирование фенотипа макрофагов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swirski F.K., Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013; 339 (6116): 161–166. DOI: 10.1126/science.1230719.
2. Possamai L.A., Thursz M.R., Wendon J.A., Antoniadis C.G. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure. *J. Hepatol*. 2014; 61 (2): 439–445. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.031.
3. Hume D.A., Ross I.L., Himes S.R., Sasmono R.T., Wells C.A., Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited. *J. Leukoc. Biol.* 2002; 72 (4): 621–627.
4. Tsou C.L., Peters W., Si Y., Slaymaker S., Aslanian A.M., Weisberg S.P., Mack M., Charo I.F. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (4): 902–909. DOI: 10.1172/JCI29919.
5. Varol C., Mildner A., Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annual Review of Immunology*. 2015; 33: 643–675. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220.
6. Schulz C. et al. A Lineage of Myeloid Cells Independent of Myb and Hematopoietic Stem Cells. *Science*. 2012; 336: 86–90. DOI: 10.1126/science.1219179.
7. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез*. 2008; 6 (4): 31–39. [Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. М1 and М2 phenotypes of activated macrophages and their role in the immune response and pathology. *Pathogenesis*. 2008; 6 (4): 31–39 (in Russ.)].
8. Lang R., Patel D., Morris J.J., Rutschman R.L., Murray P.J. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10. *J. Immunol.* 2002; 169 (5): 2253–2263.
9. Martinez F.O., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional Profiling of the Human Monocyte to Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression. *J. Immunol.* 2006; 177: 7303–7311.
10. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3 (1): 23–35.
11. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B., Lawrence T. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014; 41 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
12. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: Their role in infection and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007; 81 (3): 584–592.
13. Shahid F., Lip G., Shantsila E. Role of Monocytes in heart failure and atrial fibrillation. *J. Am. Heart. Assoc.* 2018; 7 (3). DOI: 10.1161/JAHA.117.007849.
14. Cassetta L., Cassol E., Poli G. Macrophage polarization in health and disease. *Sci. World J.* 2011; 11: 2391–2402. DOI: 10.1100/2011/213962.
15. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and re-modeling. *J. Pathol.* 2013; 229 (2): 176–185.
16. Schutyser E., Richmond A., van Damme J. Involvement of CC chemokine ligand 18 (CCL18) in normal and pathological processes. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78 (1): 14–26.
17. Di Rosa M., Malaguarnera G., De Gregorio C., D'Amico F., Mazzarino M.C., Malaguarnera L. Modulation of chitotriosidase during macrophage differentiation. *Cell Biochem. Biophys.* 2013; 66 (2): 239–247. DOI: 10.1007/s12013-012-9471-x.
18. 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.
19. Kapellos T.S., Iqbal A.J. Epigenetic Control of Macrophage Polarization and Soluble Mediator Gene Expression during Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016; 6591703. DOI: 10.1155/2016/6591703. Epub 2016 Apr 10.
20. Ginhoux F., Guillemins M., Naik S.H. Editorial: Dendritic Cell and Macrophage Nomenclature and Classification. *Front. Immunol.* 2016; 7: 168. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00168.
21. Hoeffel G., Ginhoux F. Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages. *Immunol.* 2015; 6: 486. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00486.
22. Hussell T., Bell T. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Immunol.* 2014; 14 (2): 81–93. DOI: 10.1038/nri3600.
23. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci.* 2008; 1 (13): 453–461.
24. 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.
25. Schenk M., Fabri M., Krutzik S.R., Lee D.J., Vu D.M., Sieling P.A., Montoya D., Liu P.T., Modlin R.L. Interleukin-1 $\beta$  triggers the differentiation of macrophages with enhanced capacity to present mycobacterial antigen to T cells. *Immunology*. 2014 Feb; 141 (2): 174–180. DOI: 10.1111/imm.12167.
26. Сахно Л.В., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Фенотипические и функциональные особенности альтернативно активированных макрофагов: возможное использование в регенеративной медицине. *Иммунология*. 2015; (4): 60–64. [Sakhno L.V., Shevela E.Ya., Chernykh E.R. Phenotypic and functional features of an alternatively activated macrophages: possible use in regenerative medicine. *Immunology*. 2015; (4): 60–64 (in Russ.)].
27. Schenk M., Fabri M., Krutzik S.R., Lee D.J., Vu D.M., Sieling P.A., Montoya D., Liu P.T., Modlin R.L. Interleukin-1 $\beta$  triggers the differentiation of macrophages with enhanced capacity to present mycobacterial antigen to T cells. *Immunology*. 2014; 141 (2): 174–180. DOI: 10.1111/imm.12167.

28. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010; 32 (5): 593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
29. Maler M.D., Nielsen P.J., Stichling N., Cohen I., Ruzsics Z., Wood C., Engelhard P., Suomalainen M., Gyory I., Hube M., Müller-Quernheim J., Schamel W.A., Gordon S., Jakob T., Martin S.F., Jahn-Dechent W., Greber U.F., Freudenberg M.A., Fejer G. Key role of the scavenger receptor MARCO in mediating adenovirus infection and subsequent innate responses of macrophages. *MBio*. 2017; Jul. Aug. 8 (4): e00670–17. Published online 2017 Aug 1. DOI: 10.1128/mBio.00670-17.
30. Xu Z., Xu L., Li W., Jin X., Song X., Chen X., Zhu J., Zhou S., Li Y., Zhang W., Dong X., Yang X., Liu F., Bai H., Chen Q., Su C. Innate scavenger receptor-A regulates adaptive T helper cell responses to pathogen infection. *Nat. Commun.* 2017; 8: 16035. DOI: 10.1038/ncomms16035.
31. PrabhuDas M.R., Baldwin C.L., Bollyky P.L., Bowdish D.M.E., Drickamer K., Febbraio M., Herz J., Kobzik L., Krieger M., Loike J., McVicker B., Means T.K., Moestrup S.K., Post S.R., Sawamura T., Silverstein S., Speth R.C., Telfer J.C., Thiele G.M., Wang X.Y., Wright S.D., El Khoury J.A. Consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease. *J. Immunol.* 2017; May 15; 198 (10): 3775–3789. DOI:10.4049/jimmunol.1700373.
32. Wong C.K., Smith C.A., Sakamoto K., Kaminski N., Koff J.L., Goldstein D.R. Aging impairs alveolar macrophage phagocytosis and increases influenza-induced mortality in mice. *J. Immunol.* 2017; Aug 1; 199 (3): 1060–1068. DOI: 10.4049/jimmunol.1700397. Epub 2017 Jun 23.
33. Давлятышина Н.З., Маянская А.Р., Мухаметгалиева Е.В., Майкова О.А., Кравцова Н.Е. Особенности экспрессии генов сквенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов при разных клинических формах атеросклероза. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10 (2): 13–18. [Davlyatshina N.Z., Mayanskaya A.R., Mukhametgalieva E.V., Maykova O.A., Kravtsova N.E. Features of gene expression of scavenger receptors of monocytes and macrophages in various clinical forms of atherosclerosis. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2017; 10 (2): 13–18 (in Russ.)].
34. Alidori S., Akhavein N., Thorek D.L., Behling K., Romin Y., Queen D., Beattie B.J., Manova-Todorova K., Bergkvist M., Scheinberg D.A., McDevitt M.R. Targeted fibrillar nanocarbon RNAi treatment of acute kidney injury. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (331): 331–339. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9647.
35. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. The immune system in health and disease. *Immunobiology*. Garland Science Publishing. 2005; 37–95.
36. Guillems M., De Kleer I., Henri S., Post S., Vanhoutte L., De Prijck S., Deswarte K., Malissen B., Hammad H., Lambrecht B.N. 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.
37. Hashimoto D., Chow A., Noizat C., Teo P., Beasley M.B., Leboeuf M., Becker C.D., See P., Price J., Lucas D., Greter M., Mortha A., Boyer S.W., Forsberg E.C., Tanaka M., Rooijen N., Garca-Sastre A., Stanley E.R., Ginhoux F., Frenette P.S., Merad M. 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.
38. Shibata Y., Berclaz P.Y., Chronos Z.C., Yoshida M., Whitsett J.A., Trapnell B.C. 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.
39. Пинегин Б.В., Карсонова М.И. Макрофаги: свойства и функции. *Иммунология*. 2009; 4: 241–249. [Pinegin B.V., Karsonova M.I. Macrophages: properties and functions. *Immunology*. 2009; 4: 241–249 (in Russ.)].
40. Taylor P.R., Martinez-Pomares L., Stacey M., Lin H.H., Brown G.D., Gordon S. Macrophage receptors and immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 2005; 23: 901–944.
41. Knapp S., Leemans J.C., Florquin S., Branger J., Maris N.A., Pater J., Rooijen N., Poll T. Alveolar macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 171–179. DOI: 10.1164/rccm.200207-698OC.
42. Shaughnessy L. M., Swanson J. A. The role of the activated macrophage in clearing *Listeria monocytogenes* infection. *Front. Biosci.* 2007; 12: 2683–2692.
43. Joshi A.D., Raymond T., Coelho A.L., Kunkel S.L., Hoga-boam C.M. 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.
44. Misson P., van den Brule S., Barbarin V., Lison D., Haux F. Markers of macrophage differentiation in experimental silicosis. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76: 926–932.
45. 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.
46. Kadioglu A., Andrew P.W. The innate immune response to pneumococcal lung infection: the untold story. *Trends Immunol.* 2004; 25 (3): 143–149.
47. Veckman V., Miettinen M., Matikainen S., Lande R., Giacomini E., Coccia M., and Julkunen I. Lactobacilli and streptococci induce inflammatory chemokine production in human macrophages that stimulates Th1 cell chemotaxis. *J. Leukocyte Biol.* 2003; 74 (3): 395–402.
48. Goldmann, O., von Kockritz-Blickwede M., Holtje C., Chhatwal G.S., Geffers R., Medina E. Transcriptome analysis of murine macrophages in response to infection

- with *Streptococcus pyogenes* reveals an unusual activation program. *Infect. Immun.* 2007; 75 (8): 4148–4157.
49. WHO pneumonia fact sheet. WHO; Geneva, Switzerland, 2016. World Health Organization Report, 2016.
  50. Кречикова О.И., Козлов Р.С., Катосова Л.К., Вишнякова Л.А., Фаусова М.Е. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2000; 2 (1): 88. [Krechikova O.I., Kozlov R.S., Katosova L.K., Vishnyakova L.A., Faustova M.E. Isolation, identification, and determination of *Streptococcus pneumoniae* antibiotics. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2000; 2 (1): 88 (in Russ.).]
  51. Kadioglu A., Coward W., Colston M.J., Colin R., Hewitt A., Andrew P.W. CD4-T-lymphocyte interactions with pneumolysin and pneumococci suggest a crucial protective role in the host response to pneumococcal infection. *Infect. Immun.* 2004 May; 72 (5): 2689–2697. DOI: 10.1128/IAI.72.5.2689-2697.2004.
  52. Menter T., Giefing-Kroell C., Grubeck-Loebenstein B., Tzankov A. *Pathobiology*. 2014; 81 (3): 160–167. DOI: 10.1159/000360165. Epub 2014 Apr 15.
  53. Davis J., Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009; 136 (1): 37–49. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.014
  54. Volkman H., Pozos T., Zheng J., Davis J., Rawls J. Tuberculous granuloma induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium. *Science*. 2010; 327 (5964): 466–469. DOI: 10.1126/science.1179663. Epub 2009 Dec 10.
  55. Urazova O., Smolyagina R., Churina E., Novitskiy V. The factors of dendritic cells dysfunction at pulmonary tuberculosis. *Pathophysiology*. 2018; 25 (3): 230. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.150.
  56. Balboa L., Romero M.M., Laborde E., Sabio Y., Garcna C.A., Basile J.I., Schierloh P., Yokobori N., Musella R.M., Castagnino J., de la Barrera S., Sasiain M.C., Alemón M. Impaired dendritic cell differentiation of CD16-positive monocytes in tuberculosis: role of p38 MAPK. *Eur J. Immunol.* 2013; 43 (2): 335–347. DOI: 10.1002/eji.201242557.
  57. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections. *J. Immunol.* 2008; 181 (6): 3733–3739.
  58. Redente E.F., Higgins D.M., Dwyer-Nield L.D., Orme I.M., Gonzalez-Juarrero M., Malkinson A.M. 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. Epub 2010 Apr Redente et al., 2010.
  59. Murray P., Wynn T. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (11): 723–737. DOI: 10.1038/nri3073.
  60. Miller B.H., Fratti R.A., Poschet J.F., Timmins G.S., Master S.S., Burgos M., Marletta M.A., Deretic V. Mycobacteria inhibit nitric oxide synthase recruitment to phagosomes during macrophage infection. *Infect. Immun.* 2004; 72 (5): 2872–2878.
  61. Kahnert A., Seiler P., Stein M., Bandermann S., Hahnke K., Mollenkopf H. Alternative activation deprives macrophages of a coordinated defense program to *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Immunol.* 2006; 36 (3): 631–647.
  62. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействие патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2 (3): 581–596. [Garib F.Yu., Rizopulu A.P. The interaction of pathogenic bacteria with innate host immune responses. *Infection and Immunity*. 2012; 2 (3): 581–596 (in Russ.).]
  63. Pathak S.K., Basu S., Basu K.K., Banerjee A., Pathak S., Bhattacharyya A., Kaisho T., Kundu M., and Basu J. Direct extracellular interaction between the early secreted antigen ESAT-6 of *Mycobacterium tuberculosis* and TLR2 inhibits TLR signaling in macrophages. *Nat. Immunol.* 2007; 8(6): 610–618.
  64. Ting L.M., Kim A.C., Cattamanchi A., Ernst J.D. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits IFN- transcriptional responses without inhibiting activation of STAT1. *J. Immunol.* 1999; 163 (7): 3898–3906.
  65. Nagabhushanam V., Solache A., Ting L.M., Escaron C.J., Zhang J.Y., Ernst J.D. Innate inhibition of adaptive immunity: *Mycobacterium tuberculosis*-induced IL-6 inhibits macrophage responses to IFN-gamma. *J. Immunol.* 2003; 171 (9): 4750–4757.
  66. Geijtenbeek T.B., van Vliet S.J., Koppel E.A., Sanchez-Hernandez M., Vandenbroucke-Grauls C.M., Appelmelk B., van Kooyk Y. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function. *J. Ex. Med.* 2003; Jan. 6; 197 (1): 7–17.
  67. Hajishengallis G., Lambris J. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (3): 187–200. DOI: 10.1038/nri2918.
  68. Verreck F.A.W., de Boer T., Langenberg D.M.L., van der Zanden L., Ottenhoff T.H.M. Phenotypic and functional profiling of human proinflammatory type-1 and anti-inflammatory type-2 macrophages in response to microbial antigens and IFN $\gamma$  and CD40L-mediated costimulation. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (2): 285–293.
  69. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Fra-vell R.A. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Ann. Rev. Immunol.* 2006; 24: 99–146.
  70. Brandes M.E., Wakefield L.M., Wahl S.M. Modulation of monocyte type I transforming growth factor-beta receptors by inflammatory stimuli. *J. Biol.Chem.* 1991; 266 (29): 19697–19703.
  71. Ashcroft G.S. Bidirectional regulation of macrophage function by TGF-beta. *Microbes Infect.* 1999; 1 (15): 1275–1282.

72. Gratchev A., Kzhyskowska J., Duperrier K., Utikal J., Velten F.W., Goerdts S. The receptor for interleukin-17E is induced by Th2 cytokines in antigen-presenting cells. *Scand. J. Immunol.* 2004; 60 (3): 233–237.
73. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V. The role of foxp3-expressing regulatory T cells and T helpers in immunopathogenesis of multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberc. Res. Treat.* 2012; 2012: 931291. DOI: 10.1155/2012/931291.
74. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. Регуляторные Т-клетки и противотуберкулезный иммунитет. Томск: Печатная мануфактура, 2014: 156. [Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V. Regulatory T-cells and anti-tuberculosis Immunity. Tomsk: Printing Company Publ., 2014: 156 (in Russ.)].
75. Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014; 41 (1): 49–61. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
76. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Филинчук О.В., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 166–177. [Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Yesimova I.Y., Kononova T.Y., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Y.V., Dmitrieva A.I. The factors of dysregulation of the immune response (at different stages of its implementation) in patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (5): 166–177 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-166-177.

## Сведения об авторах

**Чурина Елена Георгиевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра органической химии, НИ ТГУ; вед. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8509-9921.

**Ситникова Анжелика Владимировна**, аспирант, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

**Уразова Ольга Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

**Чумакова Светлана Петровна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

**Винс Мария Васильевна**, аспирант, ассистент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

**Береснева Алина Евгеньевна**, студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, кафедра патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

✉ **Чурина Елена Георгиевна**, e-mail: Lena1236@yandex.ru.

## Authors information

**Churina Elena G.**, DM, Professor, Pathophysiology Division, SSMU; Professor, Organic Chemistry Department, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8509-9921.

**Sitnikova Anzhelika V.**, Post-graduate Student, Pathophysiology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Urazova Olga I.**, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Pathophysiology Division, SSMU; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

**Chumakova Svetlana P.**, DM, Professor, Pathophysiology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

**Vins Maria V.**, Post-graduate Student, Assistant, Pathophysiology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Beresneva Alina E.**, Student, Medical and Biological Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Novitskiy Vyacheslav V.**, DM, Professor, Academician of RAS, Honored Scientist of Russia, Professor of the Pathophysiology Division, SSMU; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

✉ **Churina Elena G.**, e-mail: Lena1236@yandex.ru.

Received 01.12.2018  
Accepted 17.12.2018

Поступила в редакцию 01.12.2018  
Подписана в печать 17.12.2018