УДК 616.092

ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

[1]Лямина С.В., [1,2]Малышев И.Ю.

[1]ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: svlvs@mail.ru;

[2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Макрофаги – одни из ключевых клеток системы врожденного иммунитета, участвующие в запуске и реализации реакций системы иммунитета. В зависимости от тканевого окружения и концентрации патогенных продуктов макрофаги могут приобретать либо «провоспалительный» М1, либо «противовоспалительный» М2 фенотип. В современной концепции развития иммунного ответа макрофаги М1 и М2 фенотипов рассматриваются как крайние формы существования активных макрофагов в организме, вместе с тем существуют также промежуточные и смешанные фенотипы клеток. Разнообразие макрофагальных фенотипов определяется не только различными комбинациями факторов, воздействующих на клетку, но также и последовательностью воздействия этих факторов. Континуум или фенотипическая пластичность макрофагов, отражает высокую способность макрофагов адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды с одновременным перепрограммированием в нужную сторону защитных эффекторных и секреторных ответов этих клеток.

Ключевые слова: макрофаги, фенотип, поляризация, репрограммирование, иммунитет

MACROPHAGE POLARIZATION IN THE MODERN CONCEPT OF IMMUNE RESPONSE DEVELOPMENT

[1]Lyamina S.V., [1,2]Malyshev I.Y.

[1]Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, e-mail: svlvs@mail.ru;

[2]Federal State Institution Research Institute of General Pathology and Pathophysiology

Macrophages – one of key cells of the innate immunity participating in the development of immune reactions. Depending on tissue environment and pathogenes' concentration macrophages acquire either «pro-inflammatory» M1, or «anti-inflammatory» M2 phenotype. According to the modern concept of the immune response development M1 and M2 macrophages are considered as extreme forms of active macrophages, at the same time there are also intermediate and mixed phenotypes of the cells. Variety of macrophage phenotypes is defined not only by various combinations of factors influencing the cell, but also by the sequence of the factors influence. The macrophage continuum or phenotypic plasticity reflects high adaptive ability of macrophages to the changing environment with simultaneous reprogramming of effector and secretory responses of the cells towards the needed direction.

Keywords: macrophage, phenotype, polarization, reprogramming, immunity

Ежедневно в течение всей жизни наш организм находится под воздействием различных физических, химических и биологических факторов: температура, давление, свет, звуки, запахи, вкус пищи и, конечно, бесчисленное количество патогенных микроорганизмов снаружи и внутри организма. Для организма жизненно важно быть в курсе изменений внутренней и окружающей среды. В ходе эволюции появились органы чувств с собственными клетками-сенсорами: глаза, уши, нос и язык. Эволюция шла по пути максимальной специализации органов и клеток сенсоров для восприятия физических и химических факторов, таких как свет, звук, запах и вкус. Однако для восприятия биологических факторов эволюция отказалась создавать особый орган или часть тела и пошла по другому пути. Клетки-сенсоры, способные обнаруживать в организме патогенные микроорганизмы и реагировать на них, присутствуют в каждом органе и ткани. Одними из таких ключевых клеток являются макрофаги, составляющие до 10–15% от общего количества клеток в каждом органе человека [11].

Макрофаги обеспечивают немедленную реакцию на проникновение в организм чужеродного патогенного агента, являются одними из ключевых клеток системы врожденного иммунитета, участвуют в запуске и реализации реакций системы приобретенного иммунитета. Организм не знает более надежной системы мониторирования биологического параметра. Нарушение функций макрофагов приводит к развитию хронических воспалений, аутоиммунных заболеваний, способствует развитию и прогрессированию онкологических заболеваний.

Образовавшиеся из моноцитов макрофаги в тканях находятся в неактивном состоянии, характеризующемся низким потреблением кислорода, низкой скоростью синтеза белка и умеренной выработкой цитокинов. Далее, в зависимости от степени зрелости, локализации и активации антигенами или лимфоцитами, макрофаги приобретают определенную структурную и функциональную гетерогенность.

Резидентные макрофаги тканей способны быстро реагировать на действие стимулов окружающей среды путем изменения характера экспрессии генов [14]. Такая быстрая реакция, обычно наблюдаемая при воспалении или повреждении ткани, называется активацией макрофагов, при этом увеличивается выработка ими цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, способствуют привлечению новых макрофагов [18].

Макрофаги представляют собой центральное звено врожденного иммунного ответа, и именно их реакция на патоген детерминирует развитие адаптивного иммунитета. А отсюда важное следствие. Макрофаг является основным клеточным трансдуктором биологического сигнала, и для патогенных микроорганизмов, и пыльцы растений, и для других аллергенов на иммунную систему организма. Благодаря иммунной системе происходит распознавание и удаление из организма потенциальных патогенов [17]. Очевидно, что качество и адекватность трансдукции биологического сигнала макрофагами будут определять течение заболеваний и их исход. В связи с этим макрофаги заслуживают самого серьезного внимания при рассмотрении патогенетических особенностей заболеваний с воспалительным компонентом и представляют собой весьма привлекательную терапевтическую мишень с целью коррекции возникающих нарушений.

Роль макрофагов в иммунных реакциях организма: концепция M1/M2

Иммунная защита организма определяется механизмами как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунного ответа. К основным клеточным элементам системы врожденного иммунитета относятся гемопоэтические клетки, тучные клетки, базофилы, моноциты, дендритные клетки и, конечно, макрофаги. Адаптивный иммунный ответ опосредован CD4+ и CD8+ Т-клетками, регуляторными Т-клетками и В-клетками.

Роль макрофагов в формировании иммунного ответа неоспорима. Макрофаг распознает внутриклеточные патогены – бактерии, вирусы, и экстраклеточные патогены, паразиты, простейшие, грибы или гельминты, благодаря наличию у микроорганизмов патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), например, липополисахарид (ЛПС), а у макрофагов – паттерн-распознающих рецепторов (PRR), таких как Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов нуклеотидсвязывающих олигомерных доменов (NOD). При взаимодействии PAMPs внутриклеточных микробов с PRR макрофагов, макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины IL-12, TNF-α, IL-18 и кемокины. Кемокины привлекают в фокус воспаления клетки естественные киллеры (NK-клетки), нейтрофилы и наивные Т-лимфоциты (Th0). Продуцируемые макрофагами IL-12, TNF-α и IL-18 взаимодействуют с NK-клетками, увеличивая продукцию IFN-γ этими клетками. IL-12 и IL-18 обеспечивают аутокринную стимуляцию продукции IFN-γ макрофагами.

Если с макрофагами взаимодействуют PAMPs экстраклеточных паразитов – грибов или гельминтов, макрофаги секретируют антивоспалительные цитокины, прежде всего IL-10 и IL-13 и другие кемокины. Кемокины привлекают клетки, продуцирующие IL-4 и IL-13, такие как эозинофилы и базофилы, а также наивные Т-лимфоциты. IL-4 и IL-13 еще больше стимулируют макрофаги к секреции IL-10. IL-10 уменьшает антимикробные характеристики макрофагов за счет подавления высвобождения провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода (АФК) и азота.

Взаимодействие макрофагов с PAMPs внутриклеточных микробов, привлечение IFN-γ, продуцирующих клеток и секреция макрофагами IL-12, или альтернативное взаимодействие макрофагов с PAMPs экстраклеточных паразитов, привлечение IL-4 и IL-13, продуцирующих клеток и секреция макрофагами IL-10, представляет собой первую волну альтернативной активации макрофагов и знаменует собой развитие врожденного иммунного ответа. Врожденный иммунный ответ представляет собой первичный относительно неспецифический ответ иммунной системы и распознает наиболее часто встречающиеся микроорганизмы.

Фенотип макрофагов, формирующийся при действии внутриклеточных микробов и/или IFN-γ, получил название «классический» или M1 фенотип. Фенотип макрофагов, формирующийся при действии экстраклеточных паразитов и/или IL-4 и IL-13, получил название «альтернативный» или M2 фенотип.

Таким образом, в зависимости от природы патогенного микроорганизма уже на этапе врожденного иммунного ответа происходит адаптивное альтернативное изменение/

программирование фенотипа макрофагов [5; 18].

Наряду с этим, макрофаги в значительной мере предопределяют развитие и специфического адаптивного иммунного ответа [19].

Для успешного удаления патогена макрофаги и антиген-презентирующие клетки запускают адаптивный иммунный ответ либо по клеточному Th1 типу, либо по гуморальному Th2 типу.

Антигены внутриклеточных микроорганизмов, M1 фенотип макрофагов и их провоспалительные цитокины TNF-α, IL-12 и IFN-γ потенциируют развитие Th0 клеток в Th1 клетки. Th1 клеточный ответ обезвреживает вирусы, бактерии и раковые клетки главным образом за счет продукции IFN-γ, который активирует бактерицидные и фагоцитирующие свойства макрофагов [15]. Антигены экстраклеточных паразитов, M2 фенотип макрофагов и их антивоспалительные цитокины IL-10 и IL-4 потенциируют развитие Th0 клеток в Th2 [25]. Th2 гуморальный ответ обезвреживает экстраклеточные бактерии, паразитов и токсины за счет высвобождения значительного количества IL-4, который способствует активации B-клеток и усилению продукции антител [12].

Th1 клетки продуцируют Th1 цитокины, а Th2 клетки – Th2 цитокины [22]. Th1 цитокины и прежде всего IFN-γ, действуя на макрофаги, еще больше поляризуют их в сторону M1 фенотипа [15; 16]. Th2 цитокины и прежде всего IL-4 и IL-13, действуя на макрофаги, еще больше поляризуют их в сторону M2 фенотипа [15; 16]. Таким образом, происходит вторая волна альтернативного программирования фенотипа макрофагов.

На современном этапе уже изучены некоторые функциональные характеристики макрофагов M1 и M2 фенотипов, также в литературе приводятся данные относительно морфологической характеристики M1 и M2 макрофагов. На основании имеющихся литературных данных, фенотипзависимыми характеристиками для макрофагов являются: форма клеток в условиях культуры клеток, продукция цитокинов, а также экспрессия поверхностно-клеточных макрофагальных маркеров.

M1 макрофаги в условиях культуры клеток имеют округлую форму [1; 21] и продуцируют много провоспалительных цитокинов, таких как IL-12, IL-18, TNF-α [16; 18] и большее количество воспалительного белка макрофагов 1α (MIP-1α) [16; 18] по сравнению с M2 фенотипом. Известно, что M1 макрофаги вырабатывают значительное количество NO за счет активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [4] и много активных форм кислорода [16], которые обусловливают бактерицидную активность макрофагов. Маркерами M1 являются рецептор IL-2 и MAPKO рецептор, B7 (CD80), B7.2 (CD86), CCR7 (MCP-3), CXCL10 (IP-10), TLR-2, TLR-4, FcγRIII (CD16), FcγRII (CD32), LAM-1 (CD62), IL-1R1, IL-7R (CD127), IL-15R (α цепь), IL-17R (CTLA8) (Cdw217) [15; 16]. M1 клетки интегрированы в Th1 клеточный ответ, направленный на инактивацию бактерий, вирусов и опухолевых клеток [15; 16].

M2 макрофаги в условиях культуры клеток имеют фибробластоподобную форму [2; 10; 20; 28] и продуцируют большое количество антивоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [15; 16], но значительно меньше АФК и NO, чем M1. Маркерами M2 являются маннозный рецептор (MRC1, CD206), M130 (CD163), FcεRII (CD23), нуклеотидные рецепторы (GPR86, GPR105, P2Y8, P2Y11 и P2Y12), Дектин-1, DC-SIGN (CD209), DCIR (CLECSF6), CLACSF13, FIZZ1, ST2, фагоцитарные рецепторы SR-A и M60, CXCR4, фузин (CD184), TRAIL, ИЛ-1Rα [15; 16]. M2 макрофаги интегрированы в Th2 ответ, направленный на инактивацию экстраклеточных паразитов. M2 клетки регулируют активность воспалительной реакции, способствуют ремоделированию и репарации тканей, поврежденных при воспалении, ангиогенезу и опухолевому росту [15; 16].

Классический M1 фенотип активированных макрофагов хорошо описан в литературе, однако данные относительно M2 фенотипа достаточно противоречивы. Часто в литературе можно встретить подразделение альтернативно активированных M2 макрофагов на 3 группы: M2a, M2b и M2c (таблица) [18].

Получение данных о существовании макрофагов M2a, M2b и M2c фенотипов позволяют конкретизировать целый ряд аспектов формирования иммунного ответа. Появление макрофагов M2a фенотипа было описано при действии IL-4 или IL-13. Такие макрофаги участвуют в активации реакций Th2 типа. В частности, было показано, что M2a фенотип играет основную роль при гельминтозах. Клетки этого фенотипа регулируют Th1 и Th2 реакции в сторону Th2 (преимущественно за счет угнетения Th1 реакций), участвуют в заживлении ран, возникших при повреждении гельминтами, и росте соединительной ткани, а также способствуют привлечению эозинофилов в очаг поражения (возможно, за счет выделения лейкотриена B4 и Yml, описанного у мышиных макрофагов) [133]. M2b фенотип был описан при действии иммунокомплексов в сочетании с IL-1β или ЛПС, при этом поляризация макрофагов была свя-

зана с активацией Toll-like рецепторов (TLR) и IL-1R. Было показано, что макрофаги M2b фенотипа участвуют в подавлении и регуляции воспалительных и иммунных реакций, и способствуют активации Th2 реакций. Появление фенотипа M2c было описано на фоне действия IL-10, TGF-β или глюкокортикоидов; макрофаги такого типа активируют синтез межклеточного матрикса и участвуют в ремоделировании тканей. Макрофаги M2a и M2b фенотипов обычно проявляют противовоспалительную активность. Макрофаги M2c фенотипа обладают большим сходством с M1 макрофагами, за исключением того, что вместо провоспалительных цитокинов экспрессируют IL-10 [13].

Разновидности M2 фенотипа макрофагов

	M2a	M2b	M2c
Стимулы для поляризации	IL-4, IL-13	Иммунокомплексы + ЛПС или IL-1β	IL-10, TGF-β, глюкокортикоиды
Функции	Активация Th2 реакций, привлечение эозинофилов, рост соединительной ткани	Подавление и регуляция воспалительных и иммунных реакций, активация Th2 реакций	Ремоделирование, синтез межклеточного матрикса

К настоящему моменту в литературе представлена очень скудная информация относительно внутриклеточных механизмов, определяющих поляризацию макрофагов по M1 и M2 фенотипу. Одним из внутриклеточных ферментов, участвующих в поляризации макрофагов, является SH2-содержащая инозитол-5'-фосфатаза (SHIP), которая подавляет пролиферацию, жизнеспособность и активацию гемопоэтических клеток за счет транслокации к мембране и гидролиза вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) фосфатидилинозитол- 3,4,5-трифосфата (PIP3) до фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP2). В организме нокаутных по SHIP мышей содержится больше макрофагов. Их альвеолярные и перитонеальные макрофаги вырабатывают меньше NO, поскольку постоянно экспрессируют повышенное количество аргиназы 1, которая конкурирует с iNOS за L-аргинин и расщепляет его до орнитина и мочевины. Таким образом, на фоне отсутствия SHIP наблюдается сдвиг в сторону M2 фенотипа, что указывает на его важную роль в процессе программирования макрофагов. SHIP блокирует MyoD88-зависимый и независимый сигналлинг, вызывающий продукцию аутокринно действующего фактора TGF-бета, который усиливает выработку SHIP при действии ЛПС или циклофилина G (CpG) [26].

Кроме того, было показано, что стимуляция макрофагов противовоспалительными цитокинами (IL-10 и TGF-β) приводит к быстрому фосфорилированию/активации АМФ-зависимой протеинкиназы (АМФК), а стимуляция макрофагов ЛПС приводит к ее деактивации. Торможение экспрессии АМФК приводит к значительному увеличению концентрации мРНК ЛПС-индуцированных цитокинов (TNF-α, IL-6 и COX-2). При трансфекции макрофагов конститутивно активной АМФК происходило уменьшение выработки IL-6 и TNF-α и увеличение выработки IL-10. Кроме того, АМФК уменьшает деградацию IkB-α и усиливает активацию Akt, сопровождающуюся торможением киназы гликоген-синтетазы β и активацией CREB [24].

Таким образом, АМФК изменяет внутриклеточный сигналлинг в макрофагах в сторону поляризации по противовоспалительному M2 фенотипу [23].

Показано, что значимую роль в классической поляризации макрофагов по M1 фенотипу играет NFkB. Так, у мышиных макрофагов M2 фенотипа, обнаруживаемых в опухоли, наблюдается пониженная активность NFkB, вследствие повышенной ядерной экспрессии p50 NFkB ингибиторного гомодимера. Они слабо активируются классическими активаторами (ЛПС, CD40L, TNF-α и IL-1β) [23].

При различных патологических состояниях функциональный фенотип макрофагов, обнаруживаемых в очаге патологии, не всегда укладывается в рамки приведенных классификаций. Так, например, при стрептококковой инфекции наблюдается необычная активация макрофагов, сочетающая в себе признаки как классической активации (синтез провоспалительных цитокинов и колониестимулирующих факторов), так и появление некоторых черт альтернативной активации (например, IL-1Rα и синтез IL-10). При этом происходит активация экспрессии аргиназы, но не экспрессируется iNOS, а бактерицидная активность таких макрофагов опосредована преимущественно АФК. У макрофагов такого типа повышена экспрессия генов, кодирующих металлотионины (Mt1 и Mt2), тиоредоксин

редуктазу (Txnrd1) и супероксиддисмутазу 2 (Sod2), которые являются ловушками активных форм кислорода и участвуют в детоксикации свободных радикалов. Также усилена экспрессия эндосомальной простагландин синтазы 2 (PTGS2), которая может участвовать в выработке воспалительных простагландинов. Кроме того, у них наблюдается усиленная экспрессия цитопротективных молекул (семейства Gadd45, участвующих в восстановлении ДНК и Tnfaip3, который является антиапоптотическим ингибитором каспазы 8); возможно, они помогают поддерживать гомеостаз в условиях стресса при стрептококковой инфекции. Таким образом, на фоне стрептококковой инфекции наблюдается смешанный M1/M2 фенотип или смешанная популяция макрофагов [5].

Активированные макрофаги, фенотип которых отличался от стандартного M1 или M2 фенотипа, были обнаружены исследователями и при ряде других патологий. При инфицировании цитомегаловирусом были обнаружены макрофаги M1 фенотипа, однако спектр выделяемых ими хемокинов соответствовал смешанному фенотипу M1/M2 [3]. При развитии злокачественных опухолей также были обнаружены макрофаги смешанного M1/M2 фенотипа [29]. В жировой ткани при ожирении были описаны макрофаги особого фенотипа, по экспрессии поверхностных рецепторов сходного с M2 фенотипом, но вырабатывающего большое количество провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-1, MCP-1 и MIP-1α), которые могут приводить к развитию инсулинорезистентности [30].

Заключение

Таким образом, на основании современных литературных данных представляется, что разделение активированных макрофагов в организме на две категории, M1 и M2, является до определенной степени условным. Скорее всего, можно говорить о существовании континуума функциональных состояний макрофагов, на одном из полюсов которого находятся макрофаги, активно стимулирующие воспаление, а на другом – макрофаги, стимулирующие регенерацию ткани после подавления воспалительной реакции. Неактивированные макрофаги, присутствующие в здоровой неповрежденной ткани, будут находиться между этих 2-х полюсов [6; 7].

Разнообразие макрофагальных фенотипов определяется не только различными комбинациями факторов, воздействующих на клетку, но также и последовательностью воздействия этих факторов. Показано, что предварительная обработка макрофагов IFN-γ за несколько часов до стимуляции ЛПС заставляла клетки производить большие количества TNF-α [8], а также приводила к изменению ответа на IL-10 [9]. Это обозначает, что, независимо от первичной поляризации и степени дифференцировки, макрофаги сохраняют способность адекватно отвечать на различные новые стимулы, действующие на них. Такая способность макрофагов получила название пластичности макрофагального фенотипа [6]. В соответствии с концепцией пластичности макрофаги рассматриваются как клетки, обладающие способностью изменять свое состояние в пределах континуума возможных состояний в зависимости от изменений, произошедших в их микроокружении, среде. Например, независимо от фенотипа, макрофаги способны адекватно ответить на неспецифические патоген-ассоциированные молекулярные образы (PAMP), такие как ЛПС или мурамилдипептид. Также макрофаги, проявляющие провоспалительную активность, сохраняют способность отвечать на противовоспалительные сигналы понижением своего воспалительного потенциала [6].

По сути, континуум или фенотипическая пластичность макрофагов отражает высокую способность макрофагов адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды, с одновременным перепрограммированием в нужную сторону защитных эффекторных и секреторных ответов этих клеток.

С учетом вышесказанного классификация активированных макрофагов на M1 и M2 фенотипы, которые являются крайними формами существования активных макрофагов в организме, представляется в достаточной мере удобной и целесообразной. Вместе с тем необходимо помнить о существовании промежуточных и смешанных фенотипов, и при изучении поведения макрофагов в заданных условиях и при определенных патологиях информация об их функциональной активности, экспрессии тех или иных маркеров и особенностях метаболизма может быть полезна с точки зрения определения общего направления реализации иммунных процессов при данной патологии, участия макрофагов в патогенезе и возможности целенаправленного воздействия на фенотип макрофагов и, таким образом, на ход воспалительной и иммунной реакции.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № 14.120.14.2976-МК от 03.02.2014 г.

Список литературы/References

1. Caillou B. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma / B. Caillou, M. Talbot, U. Weyemi, et al. // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6(7). – e22567.

2. Cassol E. M1 and M2a Polarization of Human Monocyte-Derived Macrophages Inhibits HIV-1 Replication by Distinct Mechanisms / E. Cassol, L. Cassetta, Ch. Rizzi et al. // The Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 182. – № 10. – P. 6237–6246.

3. Chan G., Bivins-Smith E.R., Smith M.S., Smith P.M., Yurochko A.D. Transcriptome analysis reveals human cytomegalovirus reprograms monocyte differentiation toward an M1 macrophage // J Immunol. – 2008. – № 181(1). – P. 698–711.

4. Fritz J. M1 and M2 Macrophage activation. Azithromycin alters macrophage phenotype / J. Fritz, B.S. Murphy, V. Sundareshan et al. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – Vol. 61(3). – P. 554–560.

5. Goldmann O., von Kockritz-Blickwede M., Holtje C., Chhatwal G.S., Geffers R., and Medina E. Transcriptome Analysis of Murine Macrophages in Response to Infection with Streptococcus pyogenes Reveals an Unusual Activation Program // Infect and Immun. – 2007. – P. 4148–4157.

6. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kothe K., Muller-Molinet I., Kannookadan S., Utikal J., Goerdt S. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals // Immunobiology. – 2006. – № 211. – P. 473–486.

7. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Utikal J., Goerdt S. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages // Scand J Immunol. – 2005. – № 61. – P. 10–17.

8. Hayes M.P., Freeman S.L., Donnelly R.P. IFN-gamma priming of monocytes enhances LPS- induced TNF production by augmenting both transcription and MRNA stability // Cytokine. – 1995. – № 7(5). – P. 427–435.

9. Herrero C., Hu X., Li W.P., Samuels S., Sharif M.N., Kotenko S., Ivashkiv L.B. Reprogramming of IL-10 activity and signaling by IFN-gamma // J. Immunol. – 2003. – № 171(10). – P. 5034–5041.

10. Hoffman SM. Helicobacter infection alters the phenotype and inflammatory response of mouse intestinal muscle macrophages / A thesis submitted in partial fulfillment of the requrements for the degree Master of Science // Kansas state university. – Kansas, USA, 2008. – 95 p.

11. Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA, and Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited // J Leukoc Biol. – 2002. – № 72. – P. 621–627.

12. Janeway C.A. Immunobiology. The immune system in health and disease / C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik // Garland Science Publishing, 2005. – 320 p.

13. Kreider T. Alternatively activated macrophages in helminth infections / T. Kreider, R.M. Anthony, Jr. J.F. Urban, W.C. Gause // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19(4). – P. 448–453.

14. 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. – P. 2253–2263.

15. Mantovani A. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani, et al. // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25. – P. 677–686.

16. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization.: in vivo veritas // Blood. – 2006. –Vol. 108(2). – P. 408–409.

17. Martin T.R. and Frevert C.W. Innate Immunity in the Lungs. The Proceedings of the American Thoracic Society 2. P. 403–411 (2005).

18. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // Front. Biosci. – 2008. – № 1(13). – P. 453–461.

19. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response // Curr Opin Immunol. – 1997. – № 9. – P. 4–9.

20. Mills, C.D. M-1/M2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C.D. Mills, K. Kincaid, J.M. Alt, et al. // The Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 164(12). – P. 6166–73.

21. Napolitano M. Phospholipase A2 mediates apolipoprotein-independent uptake of chylomicron remnant-like particles by human macrophages / M. Napolitano, H.S. Kruth, E. Bravo // International Journal of Vascular Medicine. – 2012. – Vol. 2012 – P. 501954.

22. Oosterhout, A.J.M. Th1/Th2 paradigm: not seeing the forest for the trees? / A.J.M. Oosterhout, A.C. Motta // Eur Respir J. – 2005. – Vol. 25. – P. 591–593.

23. Saccani A., Schioppa T., Porta C., Biswas S.K., Nebuloni M., Vago L., Bottazzi B., Colombo M.P., Mantovani A., and Sica A. p50 Nuclear Factor-KB Overexpression in Tumor-Associated Macrophages Inhibits M1 Inflammatory Responses and Antitumor Resistance // Cancer Res. – 2006. – № 66(23). – P. 11432–11440.

24. Sag D., Carling D., Stout R.D., Suttles J. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype // J Immunol. – 2008. – № 181(12). – P. 8633–8641.

25. Sieling P.A. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy / P.A. Sieling, J.S. Abrams, M. Yamamura, et al. // J Immunol. – 1993. – Vol. 150(12). – P. 5501–5510.

26. Sly L.M., Ho V., Antignano F., Ruschmann J., Hamilton M., Lam V., Rauh M.J., Krystal G. The role of SHIP in macrophages // Front Biosci. – 2007. – № 1(12). – P. 2836–2848.

27. Stout RD and Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments // J Leukoc Biol. – 2004. – № 76(3). – P. 50.

28. Vereyken E.J.F. Classically and alternatively activated bone marrow derived macrophages differ in cytoskeletal functions and migration towards specific CNS cell types / E.J.F. Vereyken, P.D.A.M. Heijnen, W. Baron, et al. // Journal of Neuroinflammation. – 2011. – Vol. 8. – P. 58.

29. Umemura N., Saio M., Suwa T., Kitoh Y., Bai J., Nonaka K., Ouyang G.F., Okada M., Balazs M., Adany R., Shibata T., Takami T. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics // J Leukoc Biol. – 2008. – № 83(5). – P. 1136–1144.

30. Zeyda M., Farmer D., Todoric J., Aszmann O., Speiser M., Györi G., Zlabinger G.J., Stulnig T.M. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // Int J Obes (Lond). – 2007. – № 31(9). – P. 1420–1428.

Рецензенты:

Чеснокова Н.П., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», г. Саратов;

Морозова О.Л., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 24.10.2014.