

Сарапульцев П.А., Сарапульцев А.П.

Система фагоцитирующих мононуклеаров. Образование и активация макрофагов

ФГБУН Институт Иммунологии и Физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Sarapultsev P.A., Sarapultsev A.P.

Mononuclear phagocyte system. Development and activation of macrophages

Резюме

Традиционно система фагоцитирующих мононуклеаров рассматривается как система, обеспечивающая, прежде всего, реакции иммунного ответа, однако в последнее время накопилось достаточное количество данных, расширяющих представления о ее функциях. С появлением нового экспериментального материала, меняются и представления о происхождении и даже составе клеток, входящих в систему. Данный обзор посвящен основным особенностям образования клеток системы. Особое внимание уделяется свойствам и направлению развития моноцитов крови и системе активации макрофагов, как основному процессу, модулирующей их функции. Обзор базируется на данных экспериментальных и клинических работ.

Ключевые слова: макрофаги, моноциты, дендритные клетки, образование, активация, пролиферация

Summary

Traditionally mononuclear phagocyte system was considered as a system that provides mostly the reactions of immune response, but more recently with enough data been accumulated, the understanding of its functions extended greatly. With the new experimental data, the change in ideas about the origin and even the composition of the cells in the system was occurred. The review is devoted to actual topic—the formation of mononuclear phagocyte system. Special attention is given to monocytes and macrophage's activation as the modulator of their future functions. The review article is based on the data from contemporary works.

Keywords: macrophages, monocytes, dendritic cells, formation, activation, proliferation

Система фагоцитирующих мононуклеаров

Как известно, к системе фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) (термин официально был утвержден в бюллетене ВОЗ в 1972 году) относятся кроветворные клетки—предшественники моноцитов—макрофагов костного мозга, циркулирующие в крови моноциты, органо- и тканеспецифичные макрофаги [1-2].

Традиционно, СФМ рассматривали как систему, обеспечивающую, прежде всего, реакции иммунного ответа, однако в последнее время накопилось достаточное количество данных, расширяющих представления о функциях СФМ [2-6]. При этом, СФМ определялась как популяция клеток, возникающих из единого предшественника в костном мозге, выходящих в кровяное русло в качестве моноцитов, а из него—в ткани в качестве резидентных макрофагов и антиген-презентирующих клеток. Развитие клеток СФМ модулируется колоннестимулирующим ростовым фактором CSF-1 (M-CSF или CD155), вследствие чего, принадлежность клеток к СФМ определялась по наличию на их поверхности рецепторов к CSF [7]. В последующем, было установлено, что

дендритные клетки и макрофаги обладают выраженной гетерогенностью по своему происхождению, фенотипу, особенностям локализации в тканях, пролиферативному потенциалу и функциям, что потребовало от исследователей более пристального взгляда на происхождение, дифференцировку и дальнейшую судьбу этих, казалось бы, похожих клеток [4-8].

Так, было показано, что обновление популяции тканевых макрофагов и дендритных клеток может происходить не только за счет замещения их моноцитами крови, но и из других источников [8]. Например, ни клетки микроглии, ни клетки Лангерганса (также входящие в СФМ) для обновления своей популяции не зависят от поступления предшественников из костного мозга, и способны поддерживать свою популяцию как в условиях нормы, так и при возникновении патологического процесса (например, при воспалении) [9]. Согласно данным L. Sotgiu с соавторами (2009), клетки Лангерганса развиваются только из эмбриональных клеток-прекурсоров, колонизирующих эпидермис кожи еще до рождения ребенка, дифференцируются, и затем, начиная с первой недели

жизни, пролиферируют, создавая целую сеть клеток [10]. Возникшая сеть клеток обладает способностью самообновляться, активно пролиферируя в случае возникновения воспалительной реакции [10]. Способность пролиферировать в тканях также была показана и для другого представителя СФМ—клеток микроглии, причем данная пролиферация *in situ*, по мнению ряда авторов, является главным, хотя и не единственным механизмом восполнения их популяции у взрослых, так как клетки костного мозга также могут проникать через ГЭБ и давать начало клеткам микроглии [11]. Особого внимания требует лимфатическая система, так как, несмотря на то, что гемопоэтические клетки СФМ крови и клетки-предшественники миелоидного ряда постоянно циркулируют между костным мозгом и периферическими тканями [12], внося свой вклад в образование дифференцированных клеток, подобное нельзя сказать про клетки-предшественники в лимфатической системе, которое довольно слабо участвуют в заселении органов иммунопоэза (возможно, за исключением тимуса) [13].

Подобные работы [8-13], чьи результаты не до конца укладывались в рамки первоначальных представлений, заставили часть исследователей сосредоточиться на поиске новых критериев для классификации и последующего разделения клеток СФМ [14]. Одна из таких попыток была предпринята С. Auffray (2009), который предположил, что, клетки СФМ, в зависимости от времени жизни и путей обновления популяции, могут быть разделены на три группы [14]. При этом, к потенциальным различным, по мнению автора, механизмам обновления клеток СФМ, можно отнести: 1) самообновление за счет резидентных постмитозных клеток; 2) миграцию, хоминг и последующую ограниченную пролиферацию в периферических тканях взрослых клеток-предшественников из костного мозга и 3) экстравазацию и дифференцировку циркулирующих в крови предшественников (например, моноцитов крови) [14, 15].

На основе предложенных критериев, к первой группе относятся клетки Лангерганса кожи и центральной нервной системы, способные возмещаться за счет клеток костного мозга, возможно, моноцитов крови [14]. При этом, было показано, что, в условиях *in vitro*, моноциты крови способны пролиферировать при экспозиции с М-СФ или GM-CSF, и, по мнению Auffray и F. Geissmann (2008), данные процессы способны происходить в организме (в условиях *in vivo*) на фоне инфекции, что и является механизмом обновления клеток микроглии и клеток Лангерганса [5]. В целом же, моноциты, многие типы макрофагов, большая часть дендритных клеток лимфоидных органов, и по меньшей мере, часть дендритных клеток тимуса, возникает из миелодной клетки-предшественника [8]. Среди этих клеток-предшественников, наибольшее значение играет клетка-предшественник макрофагов/дендритных клеток (macrophage/DC progenitor, MDP), обладающая фенотипом Lin-Scal-IL-7Rα-CD117 (cKit)lowCD34+CD16+ и продуцирующая на своей поверхности рецепторы Csf-1R (CD115) и CX3CR1 [8]. В организме именно MDP дают начало моноцитам, не-

скольким типам макрофагов, дендритным клеткам селезенки [8, 17, 18].

В то же время, дендритным клеткам селезенки, MDP-клетки дают начало напрямую, без участия моноцитов, в то время как последние дают начало другим типам дендритных клеток, таким как воспалительные дендритные клетки и клетки слизистых оболочек [18]. Таким образом, стандартные дендритные клетки (англ. conventional DC), лимфоидных органов, CD8α+ и CD8α-, которые, как это было показано в работах J. Banchereau (1998), регулируют иммунный ответ организма, относятся ко второй группе, и обновляются за счет дифференцировки клеток-предшественников без участия посредников в виде моноцитов крови [4, 8].

К третьей группе (по С. Auffray, 2009) можно отнести сравнительно короткоживущие клетки, дифференцирующиеся из моноцитов крови в ответ на воспаление или инфекцию, такие как моноцитарные дендритные клетки, или продуцирующие TNF-α/iNOS, дендритные клетки [16]. Именно выявление клеток-предшественников (например, клетка-предшественница для дендритных клеток, но не моноцитов—CDP), которые не отвечают на стимуляцию CSF-1 [19], послужило основой для предположения о наличии в организме двух разных путей образования стандартных дендритных клеток—ранее описанного пути через клетку-предшественника макрофагов/дендритных клеток (MDP), который активизируется при воспалении, и нового пути—через CDP, который обеспечивает гомеостаз [14].

В целом, особое внимание исследователей СФМ занимают моноциты, как клетки, циркулирующие в крови, и потому доступные для рутинных методов исследований [14-20]. Однако, при анализе и интерпретации результатов исследований, необходимо помнить, что моноциты человека и грызунов (наиболее распространенных экспериментальных животных) отличаются не только антигенами их поверхности, но и соотношением различных фракций в крови.

Моноциты человека и грызунов. Типы и основные отличия

Так, моноциты человека характеризуются экспрессией рецепторов к Csf-1, и рецептора хемокинов CX3CR1. К основным характеристикам моноцитов также относят антигенпрезентирующую способность, наиболее сильно выраженную у дендритных клеток [4].

В начале 80-х годов в работах Т. Yasaka [20], С. G. Figdor [21], Y. Akiyama [22] было описано существование двух функциональных типов моноцитов у людей. На основании размера и плотности клеток была выделена крупная популяция больших моноцитов с высокой фагоцитирующей и миелопероксидазной активностью, вырабатывающих большие количества супероксида, и небольшая популяция более мелких моноцитов с низкой пероксидазной активностью, но высокими показателями выработки IL-1 и способностью влиять на антитело-независимую цитотоксичность [14, 20-22].

В последующем, в работах В. Passlick и (1989) Ziegler-Heitbrock (1992), было показано, что популяция небольших моноцитов может дифференцироваться по экспрессии CD16 (FcγR-III), в отличие от популяции больших по размеру моноцитов, которые экспрессируют CD14, но не экспрессируют CD16 [23, 24]. Небольшие моноциты CD16+ экспрессируют значительные количества CX3CR1 и низкие CCR2 [16], и ответственны за выработку TNF-α, вследствие чего относятся к типу провоспалительных [24].

В свою очередь, большие по размеру CD14+CD16- моноциты составляют от 80 до 90% всех моноцитов крови, имеют на своей поверхности большое количество рецепторов CCR2 и маленькое—CX3CR1, и вырабатывают в ответ на липополисахаридную нагрузку IL-10, а не TNF-α и IL-1 [24]. При сравнении с моноцитами грызунов данный тип клеток соотносится с мышинными Lубс+(Gr1+) моноцитами, хотя последние и являются очень эффективными при выработке провоспалительных цитокинов.

В дальнейшем, в работах E. Grage-Griebenow (2001) было показано, что популяция CD16+ моноцитов не однородна и состоит по меньшей мере из двух групп [25]. Так, моноциты, которые экспрессируют CD16 и CD14 (CD14+CD16+) также обладают Fc-рецепторами (CD64 и CD32), высокой фагоцитозной активностью, и практически целиком отвечают за выработку TNF-α и IL-1 [26]. Моноциты, которые экспрессируют небольшие количества CD14 (CD14dimCD16+), обладают очень незначительной фагоцитозной активностью и не вырабатывают TNF-α и IL-1. В настоящее время роль данных клеток не совсем ясна, хотя было отмечено, что они появляются в крови пациентов при развитии сепсиса.

Что касается дендритных клеток, то в кровяном русле человека они составляют около 5% клеток моноцитарного ряда, и, обладая способностью стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов и экспрессировать на своей поверхности антигены гистосовместимости II класса и CD11c, не несут маркеры CD14 и CD16 (у человека) [14]. Помимо дендритных клеток крови, выделяют плазмацитоидные дендритные клетки (англ., plasmacytoid DC), обладающие выраженной способностью продуцировать IFN-α [необходимо учитывать, что определение в пуле циркулирующих клеток дендритных клеток практически осуществимо только у грызунов].

У мышей (и других грызунов) большую часть моноцитов составляют CD115+Ly6C+(Gr1+), моноциты, тождественные CD14+ моноцитам людей и активно инфильтрируют ткани и лимфатические узлы при воспалении, вырабатывая значительные количества TNF-α и IL-1, вследствие чего характеризуются как провоспалительные [16]. Рецепторы, которые вырабатываются на поверхности воспалительных моноцитов, относятся к рецепторам хемокинов и молекул адгезии и обеспечивают привлечение лейкоцитов к участкам воспаления. Однако, имеются данные, что данные Gr1+Ly-6Chigh осуществляют не только провоспалительные функции [27], но и, как было показано в экспериментах с повреждением

спинного мозга, привлеченные Gr1+Ly-6Chigh дифференцируются в макрофаги, которые имеют критическое значение для процессов заживления.

Второй тип моноцитов у грызунов, CD115+Ly6C-(Gr1-) обычно называют «резидентными» моноцитами, так как они имеют большую продолжительность жизни и определяются как в воспаленных, так и интактных тканях [16]. Резидентные моноциты «патрулируют» люминальную поверхность эндотелия с постоянной скоростью около 12 нм/мин [28], при этом, коэффициент их выхода в сосуды не превышает 1%. Считается, что их роль сводится к поддержанию популяции резидентных макрофагов и дендритных клеток [16].

Часть авторов выделяет третий, дополнительный подтип моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD14, CD16 и CD64 [26]. Эти моноциты совмещают в себе черты моноцитов и дендритных клеток, вырабатывая CD86 и HLA-DE и обладают выраженной способностью стимулировать Т-лимфоциты. По сравнению с CD14highCD16- (классическими) моноцитами (которые также являются CD64), данные CD14+CD16+CD64+ моноциты имеют такую же высокую фагоцитарную активность и вырабатывают такие же цитокины (TNF и IL-6), что не характерно для CD14+CD16+CD64- (альтернативных) моноцитов. В то же время, они обладают более выраженной, по сравнению с CD14highCD16- (классическими) моноцитами стимуляторной активностью. Считается, что данные моноциты могут выполнять иммуномодуляторные функции, представляя собой клетки промежуточного фенотипа между дендритными клетками и моноцитами [26].

Активация макрофагов

Помимо происхождения клеток СФМ, исследователи также уделяют внимание процессам активации клеток (макрофагов), так как ход и направление этого процесса определяет весь спектр их иммунологической и неиммунологической активности [1, 2, 4-5, 29].

Активация макрофагов является гетерогенным процессом, в результате которого формируются генерации клеток, выполняющих различные иммунологические функции [29-32].

В 2008 году DM. Mosser и P. Justin предложили новую группировку макрофагов, основанную на трех видах их деятельности (иммунной защите, заживлении ран и иммунной регуляции): «классически» активированные макрофаги (M1), ранозаживляющие макрофаги (M2) и регуляторные макрофаги [33].

Считается, что первоначально происходит активации макрофагов по пути M1, и лишь затем по пути M2. Однако фенотип и функции макрофагов зависят от их микроокружения [30], и потому возможна активация макрофагов только по альтернативному пути. Так, E. Ydens с соавторами в 2012 году доказали, что при развитии стерильного воспаления возникает противовоспалительный и иммуносупрессивный ответ, а не про-воспалительный процесс. Это проявляется полным отсутствием классических маркеров макрофагов (таких как IFN и др.) и силь-

ным повышением регуляции маркеров репарации тканей (arginase-1, YM1, Trem2), а также индукцией противовоспалительного цитокина IL-10 [31]. Интересно, что если в более раннем исследовании L.-P. Erwig (1998) было установлено, что после активации макрофага каким-либо цитокином, он перестаёт отвечать на активирующие запросы альтернативных цитокинов [32], то исследование F. Porcheray с коллегами (2005) показало, что одни и те же макрофаги могут сначала принять участие в воспалении, а затем активно участвовать в его разрешении [29]. Подобная универсальность активации макрофагов значительно ускоряет разрешение воспаления, так как не требует привлечения новых моноцитов / макрофагов.

Активация макрофагов. Дифференцировка макрофагов по классическому пути

«Классические» или M1-макрофаги играют важную роль в активации различных механизмов воспалительной реакции, что осуществляется за счёт их способности к производству провоспалительных интерлейкинов и хемоаттрактантов [34-37]. M1-макрофаги продуцируют TNF- α , IFN- β , IL-6, IL-1 β и хемокин IP-10 (CXCL10). IP-10, секретируемый из макрофагов, стимулированных интерферонами I и II типов и ЛПС, является хемоаттрактантом для активированных Т-клеток, обеспечивая их привлечение в участки воспаления. M1 макрофаги также способствуют разрушению внеклеточного матрикса за счёт выделения большого количества разнообразных матричных металлопротеиназ (ММР), которые могут воздействовать на все компоненты внеклеточного матрикса, а также модулировать иммунную реакцию путем расщепления цитокинов и хемокинов. Помимо выработки ММР, макрофаги способны производить ещё и эндогенные ингибиторы тканевых металлопротеиназ (TIMP), в основном TIMP-1, TIMP-2 и TIMP-4. Интересно, что именно дисбаланс в производстве ММР и TIMP приводит к развитию патологических процессов в сердце. Так по данным международного исследования AtheroGene высокий уровень TIMP-1 является независимым предиктором будущей смерти от сердечно-сосудистой патологии [37].

Дифференцировка макрофагов по пути M1 инициируется сочетанным действием IFN- γ , TNF и IL-1 [34]. Согласно экспериментальным данным, на первом «этапе» дифференцировки натуральные киллеры (NK), отвечая на стресс, начинают производить IFN, под влиянием которого макрофаги секретируют провоспалительные цитокины и продуцируют повышенные количества супероксид аниона, радикалов кислорода и азота [35]. Активность NK усиливает IFN-гамма-индуцирующий фактор (IGIF), получивший название интерлейкина-18 (IL-18). Но, поскольку производство IFN натуральными киллерами не постоянно, то основную роль в дифференцировке макрофагов по пути M1 играют Т-хелперы 1 (Th1), которые производят достаточное количество IFN- γ , но только при совместном воздействии на них IL-12 и IL-18 [36].

Активация макрофагов. Дифференцировка макрофагов по альтернативному пути

В функциональном отношении «альтернативно активированные» макрофаги M2 принципиально отличаются от макрофагов M1: типичным для них является низкий уровень продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-1, TNF- α и IL-6, IL-12, IL-23 и высокий уровень экспрессии IL-10 [38].

Существует несколько путей дифференцировки макрофагов по пути M2, в результате чего образуются три субпопуляции: M2a макрофаги, индуцированные IL-4 и IL-13 (I тип активации макрофагов); M2b макрофаги (II тип активации макрофагов), индуцированные иммунными комплексам и лигандами TLR/IL-1R через Fc-рецептор 1 (FcR1), рецепторы комплемента и Toll-подобные рецепторы (TLR), играющие ключевую роль в чтении "штрих-кода" на вторжение микроорганизмов и выявление специфического иммунного ответа [39] и M2c макрофаги (III тип активации макрофагов), индуцированные IL-10 и глюкокортикоидными гормонами [33].

Раньше всего начинается трансформация моноцитов в M2a макрофаги, поскольку альтернативная активация Th2 цитокинов IL-4 и IL-13 является врожденной и быстро реагирует на повреждение ткани даже при отсутствии инфекционного агента [40], а, кроме того, уже в начале воспаления IL-4 может поступать не только из тучных клеток и даже из нейтрофилов [41]. Как показывают лабораторные исследования, макрофаги, стимулированные IL-4 и/или IL-13 производят очень малое количество провоспалительных цитокинов и потому менее эффективно, чем M1-макрофаги, продуцируют токсичные радикалы кислорода и азота (воздействие на внутриклеточные патогены) [42]. Однако, IL-4 достаточно быстро преобразует резидентные макрофаги в популяцию клеток, ускоряющих процессы заживления ран, поскольку стимулирует в макрофагах активность аргиназы, конвертирующей аргинин в орнитин (предшественник полиаминов и коллагена), тем самым способствуя воспроизводству внеклеточной матрицы [43]. Помимо этого, M2a макрофаги оказывают пусть и косвенное, но регулирующее воздействие на иммунный ответ, так как полиамины, которые они производят, супрессорно влияют на производство Th1-цитокинов (IL-2 и IFN- γ) и индуцируют апоптоз лимфоцитов [44].

M2b макрофаги (II тип активации макрофагов), индуцированные иммунными комплексам и лигандами TLR/IL-1R, по мнению DM. Mosser (2003), возникают на поздних стадиях адаптивного иммунного ответа, а основная роль их заключается в том, чтобы ослабить иммунный ответ и прекратить воспаление за счёт гиперпродукции IL-10 [45]. При этом, увеличение продукции IL-10 коррелирует с активацией внеклеточных-регулируемых киназ (ERK), активация которых связана с клеточным выживанием и стимуляцией пролиферации. Однако, M2b макрофаги, характеризующиеся высоким уровнем продукции IL-10 и кластера дифференциации 86 (CD86), обеспечивающего Т-клеточную активацию, и низким уровнем экспрессии IL-12, являются достаточно хорошо-

ми производителями провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNF- α и IL-6, и сохраняют высокий уровень экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [42].

В трансформации M2c макрофагов, индуцированных IL-10 и глюкокортикоидными гормонами, определенную роль может играть возникающая при воспалении стресс. По мнению Е.М. Sternberg (2006), несмотря на то что, реакции на стресс не считаются компонентом врожденного иммунитета, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе оказывает существенное влияние на макрофаги, так как глюкокортикоиды, продуцируемые клетками надпочечников в ответ на стресс, могут подавлять опосредованную макрофагами иммунную защиту и воспалительные процессы [46, 47].

В целом, особая роль всем типам M2 макрофагов заключается в уменьшении выраженности воспаления и удалении провоспалительных продуктов, появляющихся при воспалительной реакции. При этом, наибольшую способность к фагоцитозу апоптотических клеток и других патогенов имеют M2c макрофаги, дифференцированные в присутствии M-CSF и IL-10, активность которых значительно выше, чем M2a макрофагов [48]. Примечательными особенностями фагоцитоза M2 макрофагами апоптотических клеток является отсутствие воспалительной реакции при этом процессе [49], и сохранение противовоспалительного статуса M2 макрофагов в процессе фагоцитоза в отличие от фагоцитоза M1 макрофагов, которые ингибируются при поглощении апоптотических клеток [50]. Кроме того фагоцитоз апоптотических нейтрофилов макрофагами активно тормозит производство ими IL-1 β , IL-8, IL-10, TNF α , GM-CSF, а так же лейкотриена C4 и тромбксана B2, и, в то же время, увеличивает производство трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), простагландина E2 и фактора активации тромбоцитов (PAF), участвующего в ингибировании производства провоспалительных цитокинов [51]. А если учитывать, что фагоцитоз макрофагами апоптотических клеток вызывает продукцию TGF β , контролирующего дифференциацию клеток, то нельзя исключить и возможность вторичного стимулирующего воздействия фагоцитоза на конверсию макрофагов по пути M2 [52].

Ещё одним отличием M2 макрофагов от M1 макрофагов является то, что M2 альтернативно активированные макрофаги играют особую роль в заживлении поврежденных и развитии фиброза. Если в M1 макрофагах, активированных IFN-альфа или LPS, L-аргинин используется для синтеза оксид азота [53], то в M2 макрофагах под влиянием Th2 цитокинов IL-4 и IL-13, активирующихся при повреждении тканей [40], аргинин используется для производства полиаминов, стимулирующих рост и деление клеток и L-пролина, являющегося ключевым компонентом коллагена, тем самым способствуя восстановлению внеклеточного матрикса [54]. Помимо этого, M2 макрофаги сверхэкспрессируют продукцию белков внеклеточного матрикса (ECM): зрелого фибронектина и TGF- β 1, который играет важную роль в клеточном взаи-

модействии коллагена и ингибирует клеточную адгезию, а так же увеличивает пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [55-57].

Активация макрофагов. Локальные и системные факторы, влияющие на процесс активации

Данные о том, что субтипы моноцитов обладают совершенно различными свойствами и, как следствие, имеют разную судьбу, в виде дифференцировки в M1 или M2 макрофагов, казалось бы, противоречат распространенной точке зрения о пластичности моноцитов/макрофагов, согласно которой, моноциты отвечают на воздействия внешней среды путем их дифференцировки в различные типы макрофагов или дендритных клеток [58]. Еще больше затрудняет ситуацию описанная в части работ возможность смены направления дифференцировки моноцитов [14]. Так, на фоне инфекции резидентные моноциты CD115+Ly6C-(Gr1-), забранные из брюшной полости, дифференцируются по типу M2, в то время как моноциты, которые приходят в брюшину, демонстрируют больше черт «классического» провоспалительного фенотипа, и дифференцируются по направлению M1 [14].

Подобные противоречия зачастую возникают в результате трактовки данных, полученных в экспериментах *in vitro*. Так, экспозиция человеческих или мышиных моноцитов с GM-CSF и IL-4 вызывает их дифференцировку в дендритные клетки, причем независимо от их типа [17]. Более того, добавление TGF- β 1 к GM-CSF и IL-4 вызывает появление у моноцитов фенотипа дендритных клеток [59]; в то время как экспозиция моноцитов с M-CSF вызывает их дифференцировку в макрофаги. Добавление же IFN γ (или липополисахарида) к M-CSF приводит к появлению M1 макрофагов, в то время как воздействие IL-4—M2 макрофагов.

В свою очередь, результаты вышеприведенных работ подводят к мысли, что микроокружение определяет фенотип моноцитов и запускает ту или иную линию их дифференцировки [6]. Однако, результаты, полученные в экспериментах, не всегда могут полностью раскрыть все механизмы, происходящие *in vivo*, и гетерогенность моноцитов может оказывать большое влияние на их дифференцировку, вследствие чего, например, Gr1-/Ly-6Clow и Gr1+/Ly-6Chigh будут более склонны к дифференцировке по направлению M2 макрофагов или воспалительных дендритных клеток и M1 макрофагов, соответственно [6].

Более того, набор функций, а, следовательно, и фенотип макрофага, зависят как от системных реакций организма, так и от локального окружения клетки, однако, особенности их дифференцировки и функциональные свойства, проявляющиеся в той или иной ткани, или условиях, выходят за рамки данного обзора (см. например, 60-63). ■

Сарапульцев П.А., Сарапульцев А.П., ФГБУН Институт Иммунологии и Физиологии УрО РАН, 620219, Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку - Сарапульцев Алексей Петрович, a.sarapultsev@gmail.com, тел +79120321691

Литература:

1. Юшков Б.Г., Абилов М.Т., Данилова И.Г., Медведева С.Ю. *Неиммунологические функции макрофагов. УрО РАН. Екатеринбург 2011. 246 с.*
2. Geissmann F., Manz M. G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K. *Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. Science 2010; 327 (5966): 656-661.*
3. Ydens E., Cauwels A., Asselbergh B., et al. *Acute injury in the peripheral nervous system triggers an alternative macrophage response. J Neuroinflammation 2012; 9: 176.*
4. Gordon S, Helming L., Estrada F.O.M. *Alternative Activation of Macrophages: Concepts and Prospects. In Macrophages: Biology and Role in the Pathology of Diseases (pp. 59-76). Springer, New York, 2014.*
5. Martinez F.O., Gordon S. *The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Rep. 2014, 6, 13. online*
6. Tomioka H., Tatano Y., Maw W.W., Sano C., Kanehiro Y., Shimizu T. *Characteristics of suppressor macrophages induced by mycobacterial and protozoal infections in relation to alternatively activated M2 macrophages. Clin Dev Immunol 2012; 635451. online*
7. Malech H.L., DeLeo F.R., Quin M.T. *The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. In Neutrophil Methods and Protocols (pp. 3-10). Humana Press, 2014.*
8. Gordon S., Martinez F.O. *Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. Immunity 2010; 32 (5): 593-604.*
9. Murray P.J., Wynn T.A. *Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. Nat Rev Immunol 2011; 11 (11): 723-737.*
10. Koh T.J., DiPietro L.A. *Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. Expert Rev Mol Med 2011; 13: e23.*
11. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. *Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. J Path. 2013; 229 (2): 176-185.*
12. Brancato S.K., Albina J.E. *Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. Am J Path 2011; 178 (1): 19-25.*