

## ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ МАКРОФАГОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Никонова А.А.<sup>1,2</sup>, Хаитов М.Р.<sup>1</sup>, Хаитов Р.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Резюме.** Макрофаги являются одной из самых многочисленных популяций клеток респираторного тракта, отличающейся способностью приобретать разнообразные фенотипы, в зависимости от сигналов микроокружения (классически активированные М1, альтернативно активированные М2). Есть все основания полагать, что различные популяции макрофагов принимают участие как в защите организма от инфекционных патогенов, так и в предотвращении неконтролируемого воспаления в тканях. Изменение фенотипов макрофагов в легких характерно для многих заболеваний респираторного тракта, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, легочный фиброз и инфекционные заболевания. В данном литературном обзоре мы сфокусировались на биологии, происхождении и характеристике известных фенотипов макрофагов, а также представили современные данные об их роли в развитии хронических заболеваний легких — бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также острых заболеваний бактериальной и вирусной природы.

*Ключевые слова:* макрофаги, бронхиальная астма, ХОБЛ, бактерии, вирусы, моноциты, поляризация моноцитов, маркеры

## CHARACTERISTICS AND ROLE OF MACROPHAGES IN PATHOGENESIS OF ACUTE AND CHRONIC LUNG DISEASES

Nikonova A.A.<sup>a,b</sup>, Khaitov M.R.<sup>a</sup>, Khaitov R.M.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> NRC Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Macrophages are among the most abundant cells of the respiratory tract, being characterized by their ability to have different phenotypes, depending on signals from the microenvironment (classically activated M1, alternatively activated M2). Despite contradictory literature data describing role of various macrophage phenotypes, they appear to be coupled to the systems protecting the organism from infectious pathogens and preventing development of excessive tissue responses. Phenotypical changes of lung macrophages are found

### Адрес для переписки:

Никонова Александра Александровна  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России  
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24/2  
Тел.: 8 (495) 674-45-84.  
E-mail: aa.nikonova@nrcii.ru

### Address for correspondence:

Nikonova Alexandra A.  
NRC Institute of Immunology FMBA  
115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe rd, 24/2  
Phone: 7 (495) 674-45-84.  
E-mail: aa.nikonova@nrcii.ru

### Образец цитирования:

А.А. Никонова, М.Р. Хаитов, Р.М. Хаитов  
«Характеристика и роль различных популяций макрофагов  
в патогенезе острых и хронических заболеваний легких»  
// Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 657-672.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672

© Никонова А.А. и соавт., 2017

### For citation:

A.A. Nikonova, M.R. Khaitov, R.M. Khaitov "Characteristics  
and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic  
lung diseases", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 657-672.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672

in various respiratory diseases including bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis and infectious conditions. In this review article, we focused on the biology, origin and characterization of different macrophage phenotypes, and presented current data highlighting their role in development of chronic lung diseases, i.e., bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and acute infectious diseases.

*Keywords: macrophages, asthma, COPD, bacteria, viruses, monocytes, monocytes polarization, markers*

Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 16-14-10188.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Введение

Основная функция респираторной системы заключается в обеспечении организма кислородом и утилизации углекислого газа. Кроме того, легкие выполняют важную недыхательную функцию по защите организма от вредных компонентов вдыхаемого воздуха и метаболизме биологически активных веществ. В легких непрерывно происходят иммунные реакции в ответ на вдыхаемые чужеродные частицы и антигены. Реакции как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа вносят свой вклад в обеспечение иммунной защиты легких. Традиционные методы исследования клеточного состава нижних отделов дыхательных путей включают сбор мокроты и бронхоскопию со сбором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Согласно клиническим рекомендациям Американского торакального общества, для здорового некурящего человека характерен следующий состав БАЛ: альвеолярные Мф (аМф) > 85%, нейтрофилы ≤ 3%, лимфоциты – 10-15%, эозинофилы ≤ 1%, сквамозный эпителий/реснитчатые клетки цилиндрического эпителия ≤ 5% [62]. Эффекторные иммунные клетки, Т-лимфоциты, тучные клетки, дендритные клетки и макрофаги (Мф) присутствуют в легочной интерстиции уже на железистой стадии эмбриогенеза легких [40]. У человека после рождения тканевые Мф дифференцируются из моноцитов крови.

### Гетерогенность моноцитов периферической крови

Моноциты периферической крови человека не гомогенны. Согласно новой классификации, утвержденной комитетом по номенклатуре Международного союза иммунологических обществ, основная популяция моноцитов (90%) CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> называется классическими моноцитами, оставшиеся 10% моноцитов подразделяются на промежуточные (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) и неклассические (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) [106]. Несмотря на то что роль различных популяций в ор-

ганизме до конца не изучена, высказываются предположения о том, что классическая и промежуточная популяции обладают воспалительными свойствами, напоминающими мышинные Ly6C<sup>+</sup> моноциты, которые также называют «воспалительными» [41], тогда как неклассические моноциты играют роль «патрулей» по аналогии с мышинными Ly6C<sup>-</sup> моноцитами («патрулирующие» или альтернативные) [34]. И человеческие, и мышинные «воспалительные» моноциты экспрессируют высокий уровень хемокинового рецептора CCR2 и низкий уровень CX3CR1, тогда как патрулирующие – наоборот. То есть воспалительные моноциты чувствительны к сигналам хемокина CCL2, который опосредует проникновение Ly6C<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup> моноцитов к месту воспаления [95], в то время как «патрулирующие» моноциты чувствительны к CX3C-хемокиновому лиганду 1 [7] (CX3CL1 – человеческий фракталкин или мышинный нейротактин), растворимому или связанному с мембраной хемокину, который экспрессируется в тканях и на эндотелиальных клетках. Таким образом, Ly6C<sup>-</sup> клетки патрулируют эндотелий сосудов, контролируя их целостность [7, 42]. Кроме того, эти клетки отличаются более длительным периодом полужизни, который составляет от 5-7 дней до 2 недель, тогда как у Ly6C<sup>+</sup> – около 8 часов [9]. В связи с этим Ly6C<sup>-</sup> моноциты считают «макрофагами сосудов».

Помимо функций, происхождение разных популяций моноцитов является предметом дискуссии. Предполагается, что Ly6C<sup>+</sup> моноциты являются предшественниками Ly6C<sup>-</sup> и передача сигнала через CSF-1R необходима для созревания моноцитов из Ly6C<sup>+</sup> в Ly6C<sup>-</sup> [103]. Также как и участие транскрипционного фактора NR4A1 (Nurr77) [10].

### Популяции легочных макрофагов и их функции

Различают несколько популяций легочных Мф. Самой многочисленной и хорошо изученной популяцией являются альвеолярные макрофаги (аМф), которые локализируются в просвете альвеол, тесно соединены с эпителием альвеол и непосредственно подвергаются воздействию воздуха и окружающей среды. Помимо фагоцитоза, аМф участвуют в катаболизме сурфактанта,

выстилающего альвеолы и предотвращающего экспираторный коллапс [4, 86].

Другая популяция Мф – интерстициальные Мф (иМф), которые составляют 30-40% легочных Мф [12, 14]. Тонкая стенка альвеол отделяет аМф от иМф, которые располагаются в узком межальвеолярном пространстве вместе с альвеолярными капиллярами, фибробластами и другими мезенхимальными клетками. ИМф участвуют в ремоделировании и поддержании гомеостаза тканей, в презентации антигенов [4, 84], а также оказывают влияние на функции дендритных клеток, предотвращая развитие аллергии в дыхательных путях [12, 14]. Следует отметить, что аМф характеризуются высоким уровнем экспрессии CD11c и низким CD11b, тогда как иМф – наоборот [16]. Третий вид – это макрофаги экссудата, которые мигрируют в ткань легких из кровотока при воспалительных процессах посредством СС хемокиновых рецепторов 2 (CCR2) [6, 36]

Таким образом, можно выделить основные функции различных популяций Мф. Это защита от инфекций, которая обеспечивается благодаря способности Мф фагоцитировать антигены и выделять различные про- и противовоспалительные медиаторы и эффекторные молекулы, включая цитокины, протеазы и ингибиторы протеаз, ROIs (reactive oxygen intermediates), RNIs (reactive nitrogen intermediates). В этом случае Мф вносят вклад не только в развитие воспаления и повреждение тканей, но также участвуют в реакциях, обеспечивающих заживление тканей, контроль и разрешение воспаления. Кроме того, Мф участвуют в реакциях адаптивного иммунитета благодаря способности презентировать антиген, но их способность активировать Т-клетки ограничена по сравнению с дендритными клетками.

#### **М1- и М2-макрофаги. Характеристика, происхождение и роль в патологии**

Однако популяция легочных Мф более разнообразна и не ограничивается только анатомическим расположением в тканях. Макрофаги – полиморфная популяция клеток, фенотип которых определяется сигналами микроокружения. Так, интерферон (IFN)  $\lambda$ , самостоятельно или в комплексе с лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR), стимулирует классический путь М1-активации Мф, который характеризуется высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов, ROIs, RNIs, а также выраженной бактерицидной и противоопухолевой активностью. Стимуляция интерлейкинами IL-4 и IL-13 активирует М2, которые обладают противовоспалительными, регенерирующими свойствами, а также высокой фагоцитарной активностью

в отношении микроорганизмов и апоптозных клеток (эффероцитоз), однако слабыми способностями презентовать антигены [97].

Одно из различий между М2 и М1 заключается в том, что в М2 продуктами метаболизма аргинина являются орнитин и полиамины, тогда как в М1 – оксид азота (NO) и цитруллин [64]. Продуцирующие орнитин М2 активируют пролиферацию клеток и заживление посредством полиаминов, фиброза и других регенерирующих функций [77], тогда как продуцирующие NO М1 являются важными эффекторными клетками с микробицидной активностью и способностью ингибировать пролиферацию клеток [56]. Помимо этого, М1 и М2 различаются спектром синтезируемых цитокинов [68] и различием в метаболизме железа и глюкозы [15]. Популяция М2 Мф более гетерогенна. Также различают М2-подобные Мф (М2а, М2b и т.д.), которые имеют много общих свойств с М2-клетками. Стимулы, индуцирующие М2-поляризацию, ингибируют активность NF- $\kappa$ B и STAT1. IL-4 и IL-13 избирательно активируют индукцию CCL24, CCL17, CCL18 и CCL22 в М2а, ингибируя при этом IFN $\gamma$ . М2b экспрессируют высокий уровень IL-10 и низкий IL-12, а М2с характеризуются повышенным уровнем CXCL13, CCL16 и CCL18 [67]. Схожие перекрестные фенотипы моноцитов человека формируются под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF; стимулируют М1) или M-CSF (стимулируют М2) [96]. Также выделяют несколько особых типов Мф (М4, Mhem, Mox), которые идентифицировали при атеросклерозе. Они обладают характеристиками, отличными от М1/М2 [26].

Впервые термины «классически и альтернативно-активированные Мф, М1-М2» были предложены в начале 90-х [19, 90]. Однако в настоящее время существует мнение, что эта номенклатура устарела и не в полной мере отражает фенотип и свойства разных типов Мф. Была предложена новая классификация, согласно которой в учет принимается стимулятор, активирующий тот или иной тип клеток. Например, M(IL-4), M(Ig), M(IL-10), M(GC), M(IFN $\gamma$ ), M(LPS) и так далее [69]. По мнению авторов, такая система позволит стандартизировать условия экспериментов, а также сравнивать свойства клеток, полученные при различных условиях активации в разных лабораториях. Другая предложенная классификация основана на трех основных функциональных особенностях разных фенотипов Мф при поддержании гомеостаза: защитная функция, восстановительная и иммуно-

регуляторная [66]. В соответствии с этими функциями авторы предлагают классифицировать Мф на классически активированные, восстановительные и регуляторные [31].

Множество факторов влияет на М1-поляризацию как из наивных М0-клеток, так и поляризованных М2. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что поляризованные клетки могут быть деполяризованы до М0 при культивации в среде без цитокинов в течение 12 дней или поляризованы в другой фенотип после культивации в среде с соответствующими факторами активации [92].

Существует несколько гипотез о том, как именно происходит поляризация и переключение разных типов Мф в условиях *in vivo*. Согласно первой гипотезе,  $\text{LybC}^+$  моноциты и/или Мф, дифференцированные из моноцитов, в тканях становятся М1 Мф, а  $\text{LybC}^-$  становятся М2. Однако эта гипотеза не была подтверждена, т.к. в разных исследованиях наблюдались как дифференцировка  $\text{LybC}^+$  в М1 и  $\text{LybC}^-$  в М2 [7, 73], так и переключение  $\text{LybC}^+$  М1 в  $\text{LybC}^-$  М2 [5]. Вторая гипотеза предполагает, что существует несколько последовательных волн мобилизации моноцитов в ткани к месту воспаления. Вследствие этого моноциты, попавшие в ткань на разных этапах, подвергаются действию микроокружения с разными сигналами, которые могут поляризовать клетки в М1 на ранних стадиях и в М2 на поздних [33]. В этом случае цитокины и другие сигналы микроокружения играют ключевую роль в поляризации Мф. И хотя в экспериментах *in vitro* роль цитокинов была подтверждена, в условиях *in vivo* иногда сложно объяснить некоторые факты. Как, например, повышенное содержание М2 в стерильной ране [33] или поврежденных почках [53] в отсутствие Th2-цитокинов IL-4 и IL-13. В этом случае М1 являются предшественниками М2, т.к. моноциты, мобилизованные к месту воспаления, сначала приобретают воспалительный М1-фенотип, а затем созревают в восстановительный М2. И, наконец, третья теория предполагает, что поляризованные популяции Мф могут переключаться из одного фенотипа в другой в разных условиях. Так, например, было показано, что М2 могут быть перепрограммированы в М1 после обработки лигандами TLR или  $\text{IFN}\gamma$  [70].

В настоящее время идентификация разных популяций Мф основана на анализе транскрипции генов и экспрессии белков, специфичных для М1 и М2. Эти маркеры включают трансмембранные гликопротеины, скэвенджер-рецепторы, ферменты, гормоны, хемокины, цитокины

и их рецепторы, с различными и зачастую неизвестными функциями.

В таблице 1 приведена подробная сводная [11, 36, 46, 59, 68, 81] характеристика известных на сегодняшний день популяций Мф. В работах, проведенных нами ранее при поддержке гранта РНФ 16-14-10188, мы также уточняли маркеры поляризации человеческих Мф. В частности, было показано, что CD54, CD14, CD80 и CD197 являются маркерами М1-поляризации Мф человека, но не было выявлено поверхностных маркеров М2. Мы не обнаружили повышенной экспрессии широко распространенных М2-маркеров CD206, CD163, MHCII, CD36 в наших экспериментах, но выявили повышенную продукцию CCL22, IL-10 и CCL17 М2 посредством ИФА. Кроме того, мы показали выраженный противовирусный эффект М1 в ответ на заражение риновирусами за счет повышенной продукции противовирусных интерферонов [1].

Следует отметить, что, несмотря на целый ряд известных маркеров активации, идентифицировать разные популяции Мф в условиях *in vivo* крайне сложно. В тканях могут содержаться смешанные популяции Мф на разных стадиях активации. Кроме того, выделяют популяцию атипичных Мф (табл. 1), которые демонстрируют характерный как для М1, так и М2 характер транскрипции генов [47]. Тканевые и опухолевые Мф также экспрессируют М2-маркеры [58]. По этой причине М2 иногда относят к опухолевым клеткам, хотя это неточное определение, учитывая разнообразие функций М2.

Деление Мф на М1/М2-фенотипы напоминает Th1/Th2-типы поляризации Т-клеток, однако следует отметить, что экспериментальные данные о свойствах М1 и М2 в значительной степени основаны на исследованиях *in vitro*. Поэтому вполне вероятно, что *in vivo* могут существовать многочисленные промежуточные фенотипы. Более того, существуют различия между М1- и М2-поляризованными подтипами мыши и человека [68].

В некоторых случаях переключение между различными фенотипами Мф происходит бесконтрольно, и это часто ассоциируют с развитием тех или иных патологий человека [20].

Можно привести три специфических примера такого состояния:

1. Толерантность к эндотоксину – измененное состояние в ответ на повторную стимуляцию LPS, которое приводит к глобальному и устойчивому переключению программы экспрессии генов из воспалительного М1 в противовоспалительный фенотип [18].

2. Диабет 2 типа и атеросклеротические повреждения. Это метаболические синдромы, которые приводят к переключению фенотипа макрофагов жировой ткани из восстановительных (как у здоровых людей, не страдающих ожирением) в классически активированные Мф [9].

3. Рак. Состояние, при котором инфильтрированные в опухоль, классически активированные Мф вносят вклад в развитие неоплазии [24], а затем, когда опухолевый процесс прогрессирует, они могут переключиться в регуляторный фенотип и, наконец, дифференцироваться в клетки, которые обладают характеристиками как регуляторных, так и восстановительных Мф [66].

Несмотря на то что при перечисленных патологиях наблюдается динамическое переключение между разными функциональными состояниями, возможно, что изначально смесь М1/М2-клеток являлась причиной их развития [63, 64].

Помимо перечисленных патологий, разные фенотипы Мф играют роль в развитии некоторых заболеваний легких.

#### **Хронические заболевания легких**

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются самыми распространенными респираторными хроническими заболеваниями, от которых страдают около 500 миллионов человек по всему миру [2, 29]. ХОБЛ и БА имеют четкие различия в характере воспаления, однако у некоторых пациентов могут присутствовать признаки обоих заболеваний. В данном случае речь идет о так называемом синдроме перекрытия БА-ХОБЛ (СПАХ). Этот термин был введен в клиническую практику в середине 2014 года [8].

#### **Бронхиальная астма**

БА традиционно считается заболеванием, ассоциированным с Th2-ответом, характеризующимся повышенной продукцией цитокинов IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые в свою очередь активируют инфильтрацию эозинофилов, продукцию IgE и высвобождение гистамина [3]. В некоторых случаях наблюдается повышенное содержание нейтрофилов и Th17-клеток [52]. Характерными клиническими проявлениями БА являются воспаление и гиперреактивность дыхательных путей. Как правило, количество Мф у пациентов с БА и здоровых людей не различается [28, 30], однако есть свидетельства того, что Мф от пациентов с БА обладают пониженной способностью к фагоцитозу [30]. В целом ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов с БА [61] и мышей с аллергическим типом воспаления дыхательных путей наблюдается повышенное

содержание М2 Мф и их продуктов в тканях легких [39, 60, 61, 72], сыворотке и БАЛ [21] по сравнению с контролем. Кроме того, численность М2 Мф ассоциируется с тяжестью течения БА как у людей, так и на мышинных моделях заболевания [27, 89], а также М2 Мф вносят вклад в развитие аллергического воспаления в дыхательных путях, продуцируя Th2-цитокины, которые амплифицируют Th2-ответ (аутокринный тип регуляции) [60, 62].

Известно, что М2 продуцируют целый ряд цитокинов и хемокинов (табл. 1). Среди них хемокин CCL24, который в тандеме с IL-13 мобилизует эозинофилы [78]. Другой известный М2-хемокин – это CCL18. Так как у мышей нет эквивалентного CCL18 гена, то в исследованиях на мышах для экспрессии этого хемокина в легких использовали аденовирусный вектор. Экспрессия CCL18 привела к массовой мобилизации Т-клеток в легкие, воспалению и фиброзу [55]. Эти данные свидетельствуют о том, что CCL18 вносит вклад в развитие заболеваний легких, индуцируя наплыв Т-клеток, которые оказывают патогенетический эффект. CCL18 в основном регулирует мобилизацию Th2-клеток и базофилов, а также индуцирует высвобождение гистамина из базофилов [22]. Еще одним доказательством участия CCL18 в патогенезе БА является его повышенное содержание в мокроте пациентов с БА, установленное при помощи белковых микрочипов [48]. Перечисленные исследования указывают на важную роль CCL18 в патогенезе БА посредством привлечения проастрматических иммунных клеток в легкие, хотя точный механизм действия CCL18 изучен не до конца.

Целый ряд исследований указывает на участие IL-33 в патогенезе БА [44]. Кроме того, IL-33 поляризует Мф в М2 [38]. После первой обработки аллергеном основным источником IL-33 являются эпителиальные клетки легких, но после третьей обработки около 20 и 10%, соответственно, IL-33-продуцирующих клеток это М2 Мф и миелоидные дендритные клетки [71]. Повышенное содержание М2, активированных IL-33, возможно, возникает вследствие повышенной экспрессии цитокинов и хемокинов IL-4, IL-5, IL-13, CCL17, CCL18 и CCL24 после их взаимодействия с рецептором IL-33 ST2 [41, 50]. Также повышенное содержание IL-35, IL-17A, базогранулина (маркера активации базофилов) и периостина (маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей) было обнаружено в сыворотке крови пациентов с БА. Однако нет информации о том, что они оказывают эффект на М2-поляризацию [100].

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ МАКРОФАГОВ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF DIFFERENT MACROPHAGE TYPES

Тип макрофагов Macrophage type  Характеристика Characteristic	M1	Тканевые M2 Tissue M2	Опухолевые Mφ Tumor Mφ
Активатор Activator	IFN $\gamma$ ; LPS; TNF $\alpha$ ; GM-CSF; бактерии; LDL; HMGB1	Микроокружение в тканях; IL-4; IL-13; IL-10; C1q; C3b; NLRP3; нормальная флора Tissue microenvironment; IL-4; IL-13; IL-10; C1q; C3b; NLRP3; normal microflora	Опухолевое микроокружение; M-CSF Tumor microenvironment; M-CSF
Функции Functions	Провоспалительные функции; повреждение тканей; Th1-ответ; гиперчувствительность замедленного типа; уничтожение внутриклеточных паразитов; устойчивость к опухолям; противовирусный ответ; индуцируют аутофагию при туберкулезе Proinflammatory functions, tissue injury, Th1 response; delayed-type hypersensitivity; destruction of intracellular parasites, tumor resistance; antiviral response; induce autophagy in tuberculosis.	Ангиогенез; регенерация Angiogenesis; regeneration  Th2-ответ; аллергия; иммунорегуляция; уничтожение и инкапсуляция паразитов; накопление внеклеточного матрикса и регенерация; Th2 response; allergy; immune regulation; destruction and incapsulation of parasites; accumulation of extracellular matrix and regeneration; tumor growth promotion	Способствуют росту опухоли и метастаз Promote tumor growth and metastasis
Маркеры Markers	CD68; CD86; CD80; MHC II IL-1R; TLR2 ; TLR4; iNOS; CD197; CD54; CD14; ITGAL; CD25; CD127; ROS	Arg-1; CD163; CD206; CD209; MGL-1; RELM- $\alpha$ ; нейропептиды; факторы роста; катехоламины neuropeptides; growth factors; catecholamines	CD163; CD68; CD206; VEGF-A; Dectin-1; NOS2; MGL-1
Секретируемые цитокины Secreted cytokines	TNF; IL-1 $\beta$ ; IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\lambda$ ; NO; IP-10; IL-6; IL-8; IL-12; IL-15; IL-17; IL-23	IL-10	IL-10
Секретируемые хемокины Secreted chemokines	CXCL9, CXCL10; RANTES, CCL2; CCL3; CCL4; CCL5; CCL8; CCL9; CCL10; CCL11; CCL15; CCL19; CCL20		
Транскрипционные факторы; SOCS белки; экспрессия генов Transcription factors; SOCS proteins, gene expression	У мышей: pSTAT1+; pSTAT6 –ve; Socs1; Nfkbiz; Irf5 У человека: pSTAT1+++; IRF5; IRF1; LAG-3, LAMP3; OPTN; PIN-1; ITGAL In mice: pSTAT1+; pSTAT6 –ve; Socs1; Nfkbiz; Irf5 In humans: pSTAT1+++; IRF5; IRF1; LAG-3, LAMP3; OPTN; PIN-1; ITGAL		

<p><b>M2a</b> альтернативные <b>M(IL-4)</b> M2a alternative M(IL-4)</p>	<p><b>M2b</b> 2 типа <b>M(Ic)</b> M2b 2<sup>nd</sup> type M(Ic)</p>	<p><b>M2c</b> деактивированные <b>M(IL-10); M(GC) M(GC+TGF-β)</b> M2c deactivated M(IL-10); M(GC) M(GC+TGF-β)</p>	<p><b>M2d</b></p>	<p><b>Атипичные</b> <b>Мф</b> Atypical Mφ</p>
<p><b>Грибковые инфекции и гельминты;</b> <b>IL-4; IL-13; NLRP3</b> Fungal and helminth invasions; IL-4; IL-13; NLRP3</p>	<p><b>Иммунные комплексы и LPS;</b> <b>IL-R1</b> Immune complexes and LPS; IL-R1</p>	<p><b>IL-10; TGF-β; глюкокортикоиды; PGE2; Tregs; BM-MSc; ADSCs; IDO</b> IL-10; TGF-β; glucocorticoids; PGE2; Tregs; BM-MSc; ADSCs; IDO</p>	<p><b>IL-6; аденозин; фактор ингибирующий лейкозные клетки; опухолевое микроокружение</b> IL-6; adenosine; Leukemia-inhibiting factor; tumor microenvironment</p>	<p>Микобактерии; IL-33 <b>Mycobacteria;</b> <b>IL-33</b></p>
<p><b>Th2-ответ; аллергия; уничтожение и инкапсуляция паразитов; тормозят аутофагию при туберкулезе</b> Th2 response; allergy; parasite destruction and encapsulation; inhibit autophagy in tuberculosis</p>	<p><b>Активация Th2; иммунорегуляция; регенерация тканей; фиброз</b> Th2 activation; immune regulation; tissue regeneration; fibrosis</p>	<p><b>Иммунорегуляция; накопление внеклеточного матрикса; противовоспалительные функции; фагоцитоз</b> Immune regulation; accumulation of extracellular matrix; anti-inflammatory functions; phagocytosis</p>	<p><b>Присутствуют в опухолях; иммуносупрессия; способствуют росту опухоли и метастаз</b> Present in tumors; immune suppression; promote tumor growth and metastasis</p>	<p><b>Обладают функциями M1 и M2</b> Exhibit M1 and M2 functions</p>
<p><b>Th2-ответ; аллергия; иммунорегуляция; уничтожение и инкапсуляция паразитов; накопление внеклеточного матрикса и регенерация; стимулирование роста опухолей</b> Th2 response; allergy; immune regulation; destruction and encapsulation of parasites; accumulation of extracellular matrix and regeneration; tumor growth promotion</p>				
<p>CD163; MHC II; SR; MMR/CD206; CD200R; TGM2; DecoyR; IL-1R II <b>У мышей:</b> <b>Ym1/2; Fizz1; Arg-1</b> In mice: Ym1/2; Fizz1; Arg-1</p>	<p>CD86; MHC II</p>	<p><b>CD163; TLR-1/8; ECM (внеклеточный матрикс); PPAR-delta; SRA-1</b> CD163; TLR-1/8; ECM (extracellular matrix); PPAR-delta; SRA-1</p>	<p>VEGF-A</p>	<p>Ym1; CD163; NOS2; CD206; MGL-1</p>
<p>TGF-β; IL-1ra IL-4; IL-10; IL-13; IL-33; IL-35; MMP-9; MMP-14; IGF-1</p>	<p>IL-1; IL-6; IL-10; TNFα</p>	<p>IL-10; TGF-β; IGF-1; PGE-2</p>	<p>IL-10; IL-12; TNFα; TGF-β</p>	<p>TNFα; IL-12; IL-6; IL-10</p>
<p>CCL13; CCL17; CCL22; CCL23; CCL24; CCL26</p>	<p>CCL1; CCL20 CXCL1; CXCL2; CXCL3</p>	<p>CCL8; CCL17; CCL18; CCL22; CCL24</p>	<p>CCL5; CXCL10; CXCL16</p>	<p>CCL18</p>
<p><b>У мышей: pSTAT6+++ pSTAT1 –ve; Socs2; Ifr4</b> <b>У человека: pSTAT1+++; IRF4; SOCS1; GATA3; FZD2, CLIC2, EMILIN2; CDR2L; CMTM8; ALOX15; F13A1; PTGS1; ALOX15; F13A1; PTGS1</b> In mice: pSTAT6+++ pSTAT1 –ve; Socs2; Ifr4 In humans: pSTAT1+++; IRF4; SOCS1; GATA3; FZD2, EMILIN2; CDR2L; CMTM8; ALOX15; F13A1; PTGS1; ALOX15; F13A1; PTGS1</p>		<p><b>У мышей: pSTAT3+; Socs3; Sbn2; Nfil3</b> <b>У человека: SOCS3; ID3; RGS1; pSMAD2+; MERTK</b> In mice: pSTAT3+; Socs3; Sbn2; Nfil3 In humans: SOCS3; ID3; RGS1; pSMAD2+; MERTK</p>		

Некоторые транскрипционные факторы также вовлечены в процесс поляризации в М2. Так, *Jmjd3* или *Kdm6b* гистоновая деметилаза *Lys27* (H3K27) участвует в поляризации М2 при глистных инвазиях и при обработке хитином. Эффект зависит от деметилазной активности *Jmjd3* и *Irf4* – ключевого фактора транскрипции. Избыточная экспрессия или активация *Jmjd3* непосредственно используется организмом для борьбы с гельминтозами, а также имеет анти-астматический эффект [83]. То есть опосредованное *Jmjd3* деметилирование H3K27 является необходимым при регуляции поляризации М2 Мф и формировании ответа организма на глистные инвазии.

Среди разных субтипов М2-клеток М2с считают основной популяцией, принимающей участие в инициации разрешения воспаления за счет повышенной экспрессии CD206 и CD163 [38]. В отличие от М2с, М2а характеризуются повышенной экспрессией IL-13, цитокина, который вовлечен в развитие аллергического типа иммунного ответа и продукцию слизи [17]. Кроме того, продуцируемые М2-клетками CCL17, CCL18, CCL22 и eotaxin-2 (CCL24) способствуют инфильтрации эозинофилов и Th2-клеток в легкие [31, 61]. Однако результаты недавних исследований указывают на то, что эти медиаторы и М2-специфичные транскрипционные факторы участвуют в процессе ремоделирования тканей легкого и фиброзе. IL-13 может повышать экспрессию MUC5AC и TGF- $\beta$ 2, снижая при этом экспрессию  $\beta$ -тубулина в эпителиальных бронхиальных клетках человека [57]. Экспрессия рекомбинантного Fizz1 в легочных фибробластах крысы повышает экспрессию коллагена 1 типа и  $\alpha$ -актина гладких мышц [25]. Таким образом, фиброз легких может контролироваться модуляцией М2-клеток на ранних стадиях ремоделирования дыхательных путей.

Несмотря на вышесказанное, считается, что оба типа Мф (М1 и М2) вовлечены в патогенез БА [65]. Так, было показано, что количество М1 значительно увеличено в легких мышей при неаллергическом воспалении после воздействия экстрактом сельскохозяйственной пыли, что также было ассоциировано с увеличением популяций Th1- и Th17-клеток, тогда как при аллергической БА наблюдалось увеличение М2-популяции [80]. Поляризованные М1 способны эффективно активировать Th1-клетки, секретировав CXCL10, IFN $\gamma$ , IL-8, IL-23p40/p19, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , RANTES, но не IL-12 (p40/p35) в ответ на заражение различными патогенами, включая микобактерии [31]. У IFN $\gamma$  дефицитных мышей,

наблюдается незначительное количество М1, но повышенное содержание М2 со сниженным отношением iNOS/arginase [6]. Динамические изменения М1/М2 при БА все еще недостаточно охарактеризованы ни у людей, ни на животных моделях заболевания. Подытоживая роль разных популяций Мф в патогенезе БА, можно сделать вывод о том, что, по-видимому, М1 Мф вовлечены в обострение аллергического воспаления, тогда как М2 участвуют в восстановлении поврежденных тканей легких. Однако персистенция М2 и чрезмерная продукция профибротических факторов М2-клетками вносит вклад в развитие хронического ремоделирования дыхательных путей, которое характерно для БА.

### ХОБЛ

Воздействие табачного дыма и частиц загрязненного воздуха приводит к хроническому воспалению легких у людей, подверженных развитию ХОБЛ. Избыточная продукция слизи и прогрессирующее сужение респираторных бронхиол характерны для хронического бронхита. Слизистая, подслизистая, а также железистая ткань инфильтрируются воспалительными клетками, и стенки респираторных бронхиол истончаются из-за отека и фиброза [38]. Хроническая гиперсекреция слизи, которая в дальнейшем способствует закупорке мелких бронхов, индуцируется гиперплазией бокаловидных клеток и гипертрофией подслизистых желез [43]. Это прогрессирующее сужение приводит к облитерации или даже полному исчезновению респираторных бронхиол. Мало известно о роли Мф на этой стадии заболевания, но кластеры пигментированных Мф были обнаружены вокруг мелких воздушных путей, и их присутствие ассоциируют с перибронхиальным фиброзом [32]. Разрушение альвеол, которое характерно для эмфиземы, является результатом инфильтрации воспалительных клеток. Табачный дым/частицы воздуха повреждают эпителиальные клетки, которые в свою очередь продуцируют цитокины и хемокины, привлекающие нейтрофилы и Мф в легкие. Полагают, что эти два вида эффекторных клеток вносят основной вклад в избыточное повреждение тканей, наблюдаемое при эмфиземе, из-за способности продуцировать протеолитические MMP-подобные нейтрофильную и макрофагальную эластазы [23]. Повышенное количество Мф и нейтрофилов было обнаружено в паренхиме легких у пациентов с ХОБЛ [74]. Морфометрический анализ паренхимы легких пациентов с эмфиземой продемонстрировал 25-кратное увеличение количества Мф в ткани и альвеолярном пространстве по сравнению с легкими курильщиков с нормальной функ-

цией легких [79]. Исследования на животных подтвердили доминантную роль Мф в развитии ХОБЛ. Так, в экспериментах на крысах, подвергаемых воздействию табачного дыма, удаление нейтрофилов не предотвращало развития эмфиземы, тогда как удаление Мф предотвращало [75].

Исследования на животных и клинические данные в основном предполагали ведущую роль М1 Мф в развитии ХОБЛ. Однако результаты некоторых других исследований ставят это утверждение под сомнение. Например, в работе Shaykhiiev и соавт. был проведен анализ транскриптома аМф у курильщиков и некурильщиков, а также курильщиков с ХОБЛ [85]. Было показано, что у курильщиков наблюдается смешанный фенотип аМф со снижением активности М1-ассоциированных генов и частичным повышением активности М2-генов. В другом исследовании Hodge и соавт. также продемонстрировали смешанный фенотип аМф у курильщиков с ХОБЛ. При этом наблюдалось снижение экспрессии МНС II у М1 и эффероцитоза у М2, но повышенные экспрессии провоспалительных цитокинов и DC-SIGN [37]. Аналогичные данные были получены в исследовании Vazzan и соавт., которые исследовали биоптат легких от курильщиков и некурильщиков, а также курильщиков, страдающих ХОБЛ, методом иммуногистохимии. Было установлено, что в здоровых легких Мф в основном не поляризованы, тогда как курение и тяжесть течения ХОБЛ значительно увеличивают количество М1 и М2 Мф в легких. При этом М1- и М2-маркеры экспрессировались одновременно на одной клетке [19].

Таким образом, согласно современным представлениям, ХОБЛ-ассоциированные Мф не вписываются в классическую М1/М2-дихотомию, и, скорее всего, воспалительное окружение дыхательных путей, характерное для ХОБЛ, стимулирует развитие М1 и М2 Мф одновременно [29, 37]. Баланс между этими состояниями поляризации может в свою очередь оказывать значительный эффект на прогрессирование болезни [47]. Существуют доказательства того, что перепрограммирование аМф – это следствие хронического воздействия табачного дыма, которое ассоциировано с индукцией уникального набора генов, включая MMP12 [101]. В уже упомянутой выше работе Shaykhiiev и соавт. наблюдалось парадоксальное переключение транскриптома в профиль М2 у курильщиков с ХОБЛ и снижение профиля М1-генов на фоне значительно увеличенной экспрессии провоспалительных медиаторов, характерных для ХОБЛ [85]. Следовательно, су-

ществует необходимость в более четком определении вклада М1/М2 в развитие патологии, т.к. появляются новые доказательства того, что обе популяции одновременно существуют в легких пациентов с ХОБЛ [98].

#### **Бактериальные инфекции**

Повышенная микробицидная способность Мф, активированных микробиологическими продуктами, а также их важная роль в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета предполагают, что стратегия патогенов будет направлена на реполяризацию Мф в выгодный для их выживания фенотип. В результате нескольких исследований транскриптома было установлено, что клетки врожденного иммунитета, и особенно Мф, принимают участие в общем ответе на внедрение патогена, что включает в себя активацию общего профиля экспрессии генов [45]. Так, в исследовании, обобщающем транскриптом мононуклеарных фагоцитов в ответ на обработку бактериями и компонентами бактерий и фокусирующийся на генах, которые вовлечены в поляризацию Мф, была идентифицирована общая программа ответа, которая в основном включает повышенную экспрессию М1-ассоциированных генов, включая цитокины TNF, IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$ , рецепторы цитокинов IL-7R и IL-15 $\alpha$ , а также хемокины CCL2, CCL5, CXCL8 и хемокиновый рецептор CCR7 [13]. Эту М1-программу активации обычно ассоциируют с защитой от бактериальных инфекций. Было показано, что М1-поляризация способствует контролю над несколькими бактериальными инфекциями, включая *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium ulcerans*, и хламидийными инфекциями [13, 49]. Вследствие этого несколько патогенных бактерий, особенно с внутриклеточной локализацией, выработали механизм, препятствующий поляризации Мф, для того чтобы повысить свою выживаемость. Например, было замечено, что при легочной инфекции мышей *Staphylococcus aureus* индуцирует сигнальный путь Akt1, сдвигая Мф из антимикробного М1 фенотипа в функционально инертный [102]. *M. tuberculosis* секретируют факторы вирулентности LAM и ESAT-6, которые ингибируют активацию М1 посредством ингибирования созревания фагосом и активации NF- $\kappa$ B соответственно [54].

#### **Вирусные инфекции**

До недавнего времени вопросам поляризации и активации Мф при вирусных инфекциях не уделяли должного внимания, несмотря на то что экспрессия таких цитокинов, как IFN $\gamma$ , IL-4 и IL-10, детектируется при моноцитотропных

вирусных инфекциях. Влияние вирусных инфекций на поляризацию Мф было продемонстрировано для ВИЧ и РСВ (респираторно-синцитиальный вирус) и ассоциировано с инфекциями, вызванными герпесвирусами человека, вирусами гриппа, ТОРС-ассоциированным коронавирусом и другими [82].

Так, например, предполагается, что поляризация Мф связана с развитием РСВ-инфекции [87, 96]. При РСВ-индуцированных бронхолитах наблюдается Th1/Th2 «цитокиновый шторм» и, как следствие, неселективная деплеция легочных Мф, блокировка индукции провоспалительных цитокинов через 1 день после инфицирования и повышение вирусной нагрузки в легких на 4 день. Это предполагает важную роль Мф (предположительно М1) в контроле за репликацией вируса [97]. У мышей без рецептора к IL-4, т.е. с заблокированной М2а-поляризацией, РСВ инфекция усугубляет воспаление и повреждение легких, что указывает на то, что М2-дифференцировка необходима для контроля над РСВ-индуцированной иммунопатологией на поздних стадиях заболевания [87, 88].

Также известно, что среди трех распространенных клонированных вирусов гриппа птиц H5N1, циркулирующих в Китае (2.3.2, 2.3.4 и 7), клон 2.3.4 эффективно реплицируется и вызывает цитопатогенное действие на культуру Мф, дифференцированных из моноцитов крови человека (МДМ), а также стимулирует высокий уровень экспрессии М1-факторов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и MCP-1 [91] в условиях *in vitro*.

Однако некоторые вирусы стимулируют поляризацию в М2-фенотип. Во время инфекции, вызванной ТОРС-ассоциированным коронавирусом, повреждение легких прогрессирует и приводит к развитию синдрома острой дыхательной недостаточности и легочному фиброзу [97]. Недавние исследования свидетельствуют о том, что зараженные вирусом ТОРС мыши, нокаутированные по STAT1, характеризовались более значительным снижением веса и более выраженной патологией в легких, ассоциированной с повышенной продукцией М2-индикаторов, таких как YM1, FIZZ1, IL-4 и IL-13 [76]. Отсутствие выраженного поражения легких у мышей с двойным нокаутом STAT1/STAT6 -/- также поддерживает концепцию о том, что М2 вносят вклад в патогенез ТОРС [51].

Следовательно, вклад поляризации Мф в патогенез вирусной инфекции или изменение противовирусного ответа хозяина изменяется по мере прогрессирования заболевания. Исследователи Herbein и Varin предложили модель, основанную на ретровирусных инфекциях, в ко-

торой фенотипы Мф динамически изменяются во время болезни с М1-фенотипа, доминирующего на ранних стадиях до М2а-профиля, формирующегося во время хронической фазы заболевания, что в конечном итоге приводит к деактивации Мф, в зависимости от того или вирусная инфекция контролируется организмом, или развивается толерантность [35].

Прогрессивная модель поляризации Мф, описанная выше, должна предотвращать большинство вирусных атак. Однако, скорее всего, их большая часть элиминируется еще до того, как вызывает заметный сдвиг в поляризации Мф. В связи с этим наиболее патогенные вирусы включают механизмы, которые направлены на элиминацию Мф, нарушение их функций и правильной последовательности поляризации. Типичная стратегия для большинства высокопатогенных вирусов заключается в активации М1-ассоциированного воспаления, которое не только провоцирует распространение вируса посредством повышенного притока лимфоцитов, но также вызывает массовую гибель зараженных Мф. Эта стратегия была продемонстрирована для ТОРС [104] и пандемичных вирусов гриппа [93]. Было показано, что эти инфекции вызывают гибель около 50% Мф, посредством апоптоза и некроза. Это в основном М1-клетки с высокой противовирусной/воспалительной активностью, но короткой продолжительностью жизни [103]. Вирус-индуцированная массовая гибель клеток приводит к серьезным патологическим последствиям, ассоциированным с поляризацией Мф, даже если зараженный хозяин выжил после перенесенной инфекции: 1) снижение эффективности первой линии противовирусной активности М1 Мф, что в свою очередь способствует репликации вируса, 2) ослабление вторичного противовирусного процесса сигнализирования, вследствие чего нарушается мобилизация моноцитов в место деплеции Мф [104, 105], 3) повреждение тканей, индуцирующее М2-состояние Мф для восстановления до полной элиминации вируса [88] и 4) заражение вирусом чувствительных М2 Мф, которое приводит к формированию персистирующей инфекции [102]. Коротко: эти высокопатогенные вирусы нарушают каскад поляризации Мф, который запрограммирован на противостояние вирусным инфекциям и включает инициацию острого воспаления («цитокинового шторма») и смерть клеток. Продукция провоспалительных цитокинов, характерных для «цитокинового шторма», может привести к чрезмерной активации Мф вместо типичного М1-противовирусного состояния [94].

## Заключение

Важное значение макрофагов в поддержании гомеостаза практически всех тканей в организме и их позиция в первой линии защиты в отношении многих патогенов предполагают их ключевую роль как в развитии, так и в разрешении заболевания. Поляризация Мф представляет собой чрезвычайно тонкий и отлаженный процесс, в результате которого могут дифференцироваться крайне разнообразные варианты фенотипов, каждый из которых обладает потенциалом влиять на развитие болезни разными способами. Несмотря на то что разные фенотипы Мф и сам процесс поляризации представляют собой новую и привлекательную терапевтическую мишень

для лечения воспалительных и инфекционных заболеваний, лучшее понимание того, как именно контролируется поляризация и каким образом поляризованные Мф воздействуют на развитие специфических заболеваний, крайне необходимо для того, чтобы в полную силу использовать потенциал этих стратегий.

Таким образом, в данном литературном обзоре мы сфокусировались на биологии, происхождении и характеристике разных фенотипов Мф, а также представили современные данные о роли разных фенотипов Мф в развитии хронических заболеваний легких — бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких и острых заболеваний бактериальной и вирусной природы.

## Список литературы / References

1. Никонова А.А., Атауллаханов Р.И., Хаитов Р.М., Хаитов М.Р. Особенности противовирусной активности разных типов человеческих макрофагов // Иммунология, 2016. Т. 37, № 11. С. 300-305. [Nikonova A.A., Ataulakhanov R.I., Khaitov R.M., Khaitov M.R. Antiviral activity of different types of human macrophages. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 300-305. (In Russ.)]
2. Хаитов М.Р., Акимов В.С. Генетическая предрасположенность к развитию бронхиальной астмы и атопии, подходы к идентификации новых генов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы и атопии // Российский аллергологический журнал, 2004. № 3. С. 67-74. [Khaitov M.R., Akimov V.S. Genetic predisposition to the development of bronchial asthma and atopy, approaches to identifying new genes associated with the development of bronchial asthma and atopy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal*, 2004, no. 3, pp. 67-74. (In Russ.)]
3. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме // Российский медицинский журнал, 2009. № 2. С. 136-139. [Tsarev S.V., Khaitov M.R. The role of respiratory viruses in bronchial asthma. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*, 2009, no. 2, pp. 136-139. (In Russ.)]
4. Aguzzi A., Barres B.A., Bennett M.L. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science*, 2013, Vol. 339, no. 6116, pp. 156-161.
5. Arnold L., Henry A., Poron F., Baba-Amer Y., van Rooijen N., Plonquet A., Gherardi R.K., Chazaud B. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 5, pp. 1057-1069.
6. Arora S., Hernandez Y., Erb-Downward J.R., McDonald R.A., Toews G.B., Huffnagle G.B. Role of IFN-gamma in regulating T2 immunity and the development of alternatively activated macrophages during allergic bronchopulmonary mycosis. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 10, pp. 6346-6356.
7. Auffray C., Fogg D., Garfa M., Elain G., Join-Lambert O., Kayal S., Sarnacki S., Cumano A., Lauvau G., Geissmann F. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science*, 2007, Vol. 317, no. 5838, pp. 666-670.
8. Barrecheguren M., Esquinas C., Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 1, pp. 74-79.
9. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.*, 2006, Vol. 17, no. 1, pp. 4-12.
10. Bazzan E., Turato G., Tinè M., Radu C.M., Balestro E., Rigobello C., Biondini D., Schiavon M., Lunardi F., Baraldo S., Rea F., Simioni P., Calabrese F., Saetta M., Cosio M.G. Dual polarization of human alveolar macrophages progressively increases with smoking and COPD severity. *Respir. Res.*, 2017, Vol. 18, no. 1, p. 40.
11. Becker M., de Bastiani M.A., Parisi M.M., Guma F.T., Markoski M.M., Castro M.A., Kaplan M.H., Barbé-Tuana F.M., Klamt F. Integrated Transcriptomics Establish Macrophage Polarization Signatures and have Potential Applications for Clinical Health and Disease. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, p. 13351.
12. Bedoret D., Wallemacq H., Marichal T., Desmet C., Quesada Calvo F., Henry E., Closset R., Dewals B., Thielen C., Gustin P., de Leval L., van Rooijen N., le Moine A., Vanderplasschen A., Cataldo D., Drion P.V., Moser M., Lekeux P., Bureau F. Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice. *J. Clin. Invest.*, 2009, Vol. 119, no. 12, pp. 3723-3738.
13. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 6, pp. 3733-3739.

14. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 10, pp. 889-896.
15. Biswas S.K., Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages. *Cell Metab.*, 2012, Vol. 15, no. 4, pp. 432-437.
16. Biswas S.K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol.*, 2009, Vol. 30, no. 10, pp. 475-487.
17. Byers D.E., Holtzman M.J. Alternatively activated macrophages and airway disease. *Chest*, 2011, Vol. 140, no. 3, pp. 768-774.
18. Byrne A.J., Mathie S.A., Gregory L.G., Lloyd C.M. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways. *Thorax*, 2015, Vol. 70, no. 12, pp. 1189-1196.
19. Carlin L.M., Stamatiades E.G., Auffray C., Hanna R.N., Glover L., Vizcay-Barrena G., Hedrick C.C., Cook H.T., Diebold S., Geissmann F. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell*, 2013, Vol. 153, no. 2, pp. 362-375.
20. Chávez-Galán L., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I. Much More than M1 and M2 Macrophages, There are also CD169(+) and TCR(+) Macrophages. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, p. 263.
21. Chupp G.L., Lee C.G., Jarjour N., Shim Y.M., Holm C.T., He S., Dziura J.D., Reed J., Coyle A.J., Kiener P., Cullen M., Grandsaigne M., Dombret M.C., Aubier M., Pretolani M., Elias J.A. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2007, Vol. 357, no. 20, pp. 2016-2027.
22. de Nadaï P., Charbonnier A.S., Chenivresse C., Sénéchal S., Fournier C., Gilet J., Vorng H., Chang Y., Gosset P., Wallaert B., Tonnel A.B., Lassalle P., Tsicopoulos A. Involvement of CCL18 in allergic asthma. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 10, pp. 6286-6293.
23. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2012, Vol. 379, no. 9823, pp. 1341-1351.
24. den Haan J.M., Kraal G. Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *J. Innate Immun.*, 2012, Vol. 4, no. 5-6, pp. 437-445.
25. Dong L., Wang S.J., Camoretti-Mercado B., Li H.J., Chen M., Bi W.X. FIZZ1 plays a crucial role in early stage airway remodeling of OVA-induced asthma. *J. Asthma*, 2008, Vol. 45, no. 8, pp. 648-653.
26. Donnelly L.E., Barnes P.J. Defective phagocytosis in airways disease. *Chest*, 2012, Vol. 141, no. 4, pp. 1055-1062.
27. Draijer C., Robbe P., Boorsma C.E., Hylkema M.N., Melgert B.N. Characterization of macrophage phenotypes in three murine models of house-dust-mite-induced asthma. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, p. 632049.
28. Draijer C., Boorsma C.E., Robbe P., Timens W., Hylkema M.N., Ten Hacken N.H., van den Berge M., Postma D.S., Melgert B.N. Human asthma is characterized by more IRF5<sup>+</sup> M1 and CD206<sup>+</sup> M2 macrophages and less IL-10<sup>+</sup> M2-like macrophages around airways compared with healthy airways. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 140, no. 1, pp. 280-283.
29. Durham A.L., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl. Res.*, 2016, Vol. 167, no. 1, pp. 192-203.
30. Fenyo I.M., Gafencu A.V. The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis. *Immunobiology*, 2013, Vol. 218, no. 11, pp. 1376-1384.
31. Fleming B.D., Mosser D.M. Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy. *Eur. J. Immunol.*, 2011, Vol. 41, no. 9, pp. 2498-2502.
32. Fraig M., Shreesha U., Savici D., Katzenstein A.L. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, Vol. 26, no. 5, pp. 647-653.
33. Franks T.J., Chong P.Y., Chui P., Galvin J.R., Lourens R.M., Reid A.H., Selbs E., McEvoy C.P., Hayden C.D., Fukuoka J., Taubenberger J.K., Travis W.D. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum. Pathol.*, 2003, Vol. 34, no. 8, pp. 743-748.
34. Geissmann F., Jung S., Littman D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*, 2003, Vol. 19, no. 1, pp. 71-82.
35. Herbein G., Varin A. The macrophage in HIV-1 infection: from activation to deactivation? *Retrovirology*, 2010, Vol. 7, p. 33.
36. Herold S., Steinmueller M., von Wulffen W., Cakarova L., Pinto R., Pleschka S., Mack M., Kuziel W.A., Corazza N., Brunner T., Seeger W., Lohmeyer J. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 13, pp. 3065-3077.
37. Hodge S., Matthews G., Mukaro V., Ahern J., Shivam A., Hodge G., Holmes M., Jersmann H., Reynolds P.N. Cigarette smoke-induced changes to alveolar macrophage phenotype and function are improved by treatment with procysteine. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, Vol. 44, no. 5, pp. 673-681.
38. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev. Pathol.*, 2009, Vol. 4, pp. 435-459.

39. Hong J.Y., Chung Y., Steenrod J., Chen Q., Lei J., Comstock A.T., Goldsmith A.M., Bentley J.K., Sajjan U.S., Hershenson M.B. Macrophage activation state determines the response to rhinovirus infection in a mouse model of allergic asthma. *Respir. Res.*, 2014, Vol. 15, p. 63.
40. Hubeau C., Puchelle E., Gaillard D. Distinct pattern of immune cell population in the lung of human fetuses with cystic fibrosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 108, no. 4, pp. 524-529.
41. Ingersoll M.A., Spanbroek R., Lottaz C., Gautier E.L., Frankenberger M., Hoffmann R., Lang R., Haniffa M., Collin M., Tacke F., Habenicht A.J., Ziegler-Heitbrock L., Randolph G.J. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 3, pp. e10-9.
42. Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, p. 514.
43. Jackson A.D. Airway goblet-cell mucus secretion. *Trends Pharmacol. Sci*, 2001, Vol. 22, no. 1, pp. 39-45.
44. Jackson D.J., Makrinioti H., Rana B.M., Shamji B.W., Trujillo-Torralbo M.B., Footitt J., Jerico Del-Rosario, Telcian A.G., Nikonova A., Zhu J., Aniscenko J., Gogsadze L., Bakhsoliani E., Traub S., Dhariwal J., Porter J., Hunt D., Hunt T., Stanciu L.A., Khaitov M., Bartlett N.W., Edwards M.R., Kon O.M., Mallia P., Papadopoulos N.G., Akdis C.A., Westwick J., Edwards M.J., Cousins D.J., Walton R.P., Johnston S.L. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations *in vivo*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, Vol. 190, no. 12, pp. 1373-1382.
45. Jenner R.G., Young R.A. Insights into host responses against pathogens from transcriptional profiling. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, Vol. 3, no. 4, pp. 281-294.
46. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J. Asthma Allergy*, 2016, Vol. 9, pp. 101-107.
47. Joshi A.D., Oak S.R., Hartigan A.J., Finn W.G., Kunkel S.L., Duffy K.E., Das A., Hogaboam C.M. Interleukin-33 contributes to both M1 and M2 chemokine marker expression in human macrophages. *BMC Immunol.*, 2010, Vol 11, p. 52.
48. Kim H.B. Protein microarray analysis in patients with asthma: elevation of the chemokine PARC/CCL18 in sputum. *Chest*, 2009, Vol. 135, no. 2, pp. 295-302.
49. Kiszewski A.E., Becerril E., Aguilar L.D., Kader I.T., Myers W., Portaels F., Hernández Pando R. The local immune response in ulcerative lesions of Buruli disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, Vol. 143, no. 3, pp. 445-451.
50. Kurowska-Stolarska M., Stolarski B., Kewin P., Murphy G., Corrigan C.J., Ying S., Pitman N., Mirchandani A., Rana B., van Rooijen N., Shepherd M., McSharry C., McInnes I.B., Xu D., Liew F.Y. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 10, pp. 6469-6477.
51. Labonte A.C., Tosello-Trampont A.C., Hahn Y.S. The role of macrophage polarization in infectious and inflammatory diseases. *Mol. Cells*, 2014, Vol. 37, no. 4, pp. 275-285.
52. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no.1, pp. 45-56.
53. Lin S.L., Castaño A.P., Nowlin B.T., Lupher M.L. Jr, Duffield J.S. Bone marrow Ly6Chigh monocytes are selectively recruited to injured kidney and differentiate into functionally distinct populations. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 10, pp. 6733-6743.
54. Lugo-Villarino G., Vérolet C., Maridonneau-Parini I., Neyrolles O. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV. *Front. Immunol.*, 2011, Vol. 2, p. 43.
55. Luzina I.G., Papadimitriou J.C., Anderson R., Pochetuhin K., Atamas S.P. Induction of prolonged infiltration of T lymphocytes and transient T lymphocyte-dependent collagen deposition in mouse lungs following adenoviral gene transfer of CCL18. *Arthritis Rheum*, 2006, Vol. 54, no. 8, pp. 2643-2655.
56. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev. Immunol.*, 1997, Vol. 15, pp. 323-350.
57. Malavia N.K., Mih J.D., Raub C.B., Dinh B.T., George S.C. IL-13 induces a bronchial epithelial phenotype that is profibrotic. *Respir. Res.*, 2008, Vol. 9, p. 27.
58. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.*, 2002, Vol. 23, no. 11, pp. 549-555.
59. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.*, 2014, Vol. 6, p. 13.
60. Melgert B.N., Oriss T.B., Qi Z., Dixon-McCarthy B., Geerlings M., Hylkema M.N., Ray A. Macrophages: regulators of sex differences in asthma? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2010, Vol. 42, no. 5, pp. 595-603.
61. Melgert B.N., ten Hacken N.H., Rutgers B., Timens W., Postma D.S., Hylkema M.N. More alternative activation of macrophages in lungs of asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 3, pp. 831-833.
62. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P., Brown K.K., Costabel U., du Bois R.M., Drent M., Haslam P.L., Kim D.S., Nagai S., Rottoli P., Saltini C., Selman M., Strange C., Wood B. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility

of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 185, no. 9, pp. 1004-1014.

63. Mills C.D., Ley K. M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity. *J. Innate Immun.*, 2014, Vol. 6, no. 6, pp. 716-726.

64. Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 12, pp. 6166-6173.

65. Moreira A.P., Hogaboam C.M. Macrophages in allergic asthma: fine-tuning their pro- and anti-inflammatory actions for disease resolution. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011, Vol. 31, no. 6, pp. 485-491.

66. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 12, pp. 958-969.

67. Murray P.J., Wynn T.A. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization. *J. Leukoc. Biol.*, 2011, Vol. 89, no. 4, pp. 557-563.

68. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 11, pp. 723-307.

69. 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., Locati M., Mantovani A., Martinez F.O., Mege J.L., Mosser D.M., Natoli G., Saeij J.P., Schultze J.L., Shirey K.A., Sica A., Suttles J., Udalova I., van Ginderachter J.A., Vogel S.N., Wynn T.A. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no. 1, pp. 14-20.

70. Mylonas K.J., Nair M.G., Prieto-Lafuente L., Paape D., Allen J.E. Alternatively activated macrophages elicited by helminth infection can be reprogrammed to enable microbial killing. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 5, pp. 3084-3094.

71. Nabe T., Wakamori H., Yano C., Nishiguchi A., Yuasa R., Kido H., Tomiyama Y., Tomoda A., Kida H., Takiguchi A., Matsuda M., Ishihara K., Akiba S., Ohya S., Fukui H., Mizutani N., Yoshino S. Production of interleukin (IL)-33 in the lungs during multiple antigen challenge-induced airway inflammation in mice, and its modulation by a glucocorticoid. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, Vol. 757, pp. 34-41.

72. Nagarkar D.R., Bowman E.R., Schneider D., Wang Q., Shim J., Zhao Y., Linn M.J., McHenry C.L., Gosangi B., Bentley J.K., Tsai W.C., Sajjan U.S., Lukacs N.W., Hershenon M.B. Rhinovirus infection of allergen-sensitized and -challenged mice induces eotaxin release from functionally polarized macrophages. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 4, pp. 2525-2535.

73. Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J.L., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 12, pp. 3037-3047.

74. O'Donnell R., Breen D., Wilson S., Djukanovic R. Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax*, 2006, Vol. 61, no. 5, pp. 448-454.

75. Ofulue A.F., Ko M. Effects of depletion of neutrophils or macrophages on development of cigarette smoke-induced emphysema. *Am. J. Physiol.*, 1999, Vol. 277, no. 1, Pt 1, pp. L97-105.

76. Page C., Goicochea L., Matthews K., Zhang Y., Klover P., Holtzman M.J., Hennighausen L., Frieman M. Induction of alternatively activated macrophages enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Virol.*, 2012, Vol. 86, no. 24, pp. 13334-13349.

77. Pesce J.T., Ramalingam T.R., Mentink-Kane M.M., Wilson M.S., El Kasmi K.C., Smith A.M., Thompson R.W., Cheever A.W., Murray P.J., Wynn T.A. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *PLoS Pathog.* 2009, Vol. 5, no. 4, e1000371. doi: 10.1371/journal.ppat.1000371.

78. Pope S.M., Fulkerson P.C., Blanchard C., Akei H.S., Nikolaidis N.M., Zimmermann N., Molkentin J.D., Rothenberg M.E. Identification of a cooperative mechanism involving interleukin-13 and eotaxin-2 in experimental allergic lung inflammation. *J. Biol. Chem.*, 2005, Vol. 280, no. 14, pp. 13952-13961.

79. Retamales I., Elliott W.M., Meshi B., Coxson H.O., Pare P.D., Sciruba F.C., Rogers R.M., Hayashi S., Hogg J.C. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, Vol. 164, no. 3, pp. 469-473.

80. Robbe P., Draijer C., Borg T.R., Luinge M., Timens W., Wouters I.M., Melgert B.N., Hylkema M.N. Distinct macrophage phenotypes in allergic and nonallergic lung inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2015, Vol. 308, no. 4, pp. L358-67.

81. Roszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, p. 816460.

82. Sang Y., Miller L.C., Blecha F. Macrophage Polarization in Virus-Host Interactions. *J. Clin. Cell Immunol.*, 2015, Vol. 6, no. 2, pp. 1-23.

83. Satoh T., Takeuchi O., Vandenbon A., Yasuda K., Tanaka Y., Kumagai Y., Miyake T., Matsushita K., Okazaki T., Saitoh T., Honma K., Matsuyama T., Yui K., Tsujimura T., Standley D.M., Nakanishi K., Nakai K., Akira S. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 10, pp. 936-944.

84. Schneberger D., Aharonson-Raz K., Singh B. Monocyte and macrophage heterogeneity and Toll-like receptors in the lung. *Cell Tissue Res.*, 2011, Vol. 343, no. 1, pp. 97-106.
85. Shaykhiiev R., Krause A., Salit J., Strulovici-Barel Y., Harvey B.G., O'Connor T.P., Crystal R.G. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 4, pp. 2867-2883.
86. Shibata Y., Berclaz P.Y., Chroneos 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, Vol. 15, no. 4, pp. 557-567.
87. Shirey K.A., Pletneva L.M., Puche A.C., Keegan A.D., Prince G.A., Blanco J.C., Vogel S.N. Control of RSV-induced lung injury by alternatively activated macrophages is IL-4R $\alpha$ -, TLR4-, and IFN- $\beta$ -dependent. *Mucosal Immunol.*, 2010, Vol. 3, no. 3, pp. 291-300.
88. Shirey K.A., Lai W., Pletneva L.M., Karp C.L., Divanovic S., Blanco J.C., Vogel S.N. Role of the lipoxigenase pathway in RSV-induced alternatively activated macrophages leading to resolution of lung pathology. *Mucosal Immunol.*, 2014, Vol. 7, no. 3, pp. 549-557.
89. Staples K.J., Hinks T.S., Ward J.A., Gunn V., Smith C., Djukanović R. Phenotypic characterization of lung macrophages in asthmatic patients: overexpression of CCL17. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 130, no. 6, pp. 1404-12.e7.
90. Stein M., Keshav S., Harris N., Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J. Exp. Med.*, 1992, Vol. 176, no. 1, pp. 287-292.
91. Sun H., Sun Y., Pu J., Zhang Y., Zhu Q., Li J., Gu J., Chang K.C., Liu J. Comparative virus replication and host innate responses in human cells infected with three prevalent clades (2.3.4, 2.3.2, and 7) of highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses. *J. Virol.*, 2014, Vol. 88, no. 1, pp. 725-729.
92. Tarique A.A., Logan J., Thomas E., Holt P.G., Sly P.D., Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2015, Vol. 53, no. 5, pp. 676-688.
93. Tate M.D., Pickett D.L., van Rooijen N., Brooks A.G., Reading P.C. Critical role of airway macrophages in modulating disease severity during influenza virus infection of mice. *J. Virol.*, 2010, Vol. 84, no. 15, pp. 7569-7580.
94. Teijaro J.R. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2014, Vol. 111, no. 10, pp. 3799-3804.
95. 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, Vol. 117, no. 4, pp. 902-909.
96. Verreck F.A., de Boer T., Langenberg D.M., Hoeve M.A., Kramer M., Vaisberg E., Kastelein R., Kolk A., de Waal-Malefyt R., Ottenhoff T.H. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2004, Vol. 101, no. 13, pp. 4560-4565.
97. Verreck F.A., de Boer T., Langenberg D.M., van der Zanden L., Ottenhoff T.H. 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, Vol. 79, no. 2, pp. 285-293.
98. Vlahos R., Bozinovski S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, p. 435.
99. Welliver R.C., Sr. The immune response to respiratory syncytial virus infection: friend or foe? *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2008, Vol. 34, no. 2, pp. 163-173.
100. Wong C.K., Leung T.F., Chu I.M., Dong J., Lam Y.Y., Lam C.W. Aberrant expression of regulatory cytokine IL-35 and pattern recognition receptor NOD2 in patients with allergic asthma. *Inflammation*, 2015, Vol. 38, no. 1, pp. 348-360.
101. Woodruff P.G., Koth L.L., Yang Y.H., Rodriguez M.W., Favoreto S., Dolganov G.M., Paquet A.C., Erle D.J. A distinctive alveolar macrophage activation state induced by cigarette smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, Vol. 172, no. 11, pp. 1383-1392.
102. Xu F., Kang Y., Zhang H., Piao Z., Yin H., Diao R., Xia J., Shi L. Akt1-mediated regulation of macrophage polarization in a murine model of Staphylococcus aureus pulmonary infection. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 208, no. 3, pp. 528-538.
103. Yona S., Kim K.W., Wolf Y., Mildner A., Varol D., Breker M., Strauss-Ayali D., Viukov S., Guillemins M., Misharin A., Hume D.A., Perlman H., Malissen B., Zelzer E., Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 1, pp. 79-91.
104. Zhao J., van Rooijen N., Perlman S. Evasion by stealth: inefficient immune activation underlies poor T cell response and severe disease in SARS-CoV-infected mice. *PLoS Pathog.*, 2009, Vol. 5, no. 10, e1000636. doi: 10.1371/journal.ppat.1000636.

105. Zhao X., Dai J., Xiao X., Wu L., Zeng J., Sheng J., Su J., Chen X., Wang G., Li K. PI3K/Akt signaling pathway modulates influenza virus induced mouse alveolar macrophage polarization to M1/M2b. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 8, e104506. doi: 10.1371/journal.pone.0104506.

106. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., Leenen P.J., Liu Y.J., MacPherson G., Randolph G.J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 16, pp. e74-80.

---

**Авторы:**

**Никонова А.А.** — к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной биотехнологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

**Хайтов М.Р.** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, исполняющий обязанности директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

**Хайтов Р.М.** — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

**Authors:**

**Nikonova A.A.**, PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Biotechnology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; NRC Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russian Federation

**Khaitov M.R.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Acting Director, Institute of Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russian Federation

**Khaitov R.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Research Director, NRC Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 27.07.2017  
Отправлена на доработку 22.09.2017  
Принята к печати 29.09.2017

Received 27.07.2017  
Revision received 22.09.2017  
Accepted 29.09.2017