

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ ЕГО АКТИВНОГО ЦЕНТРА

Зурочка А.В.^{1,2}, Зурочка В.А.^{1,2}, Добрынина М.А.¹, Гриценко В.А.³

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

³ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» г. Оренбург, Россия

Резюме. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ; англ. GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) относится к группе ростовых цитокинов (гемопоэтинов), регулирующих пролиферацию и дифференциацию клеток миелоидного диферона. В последнее время накопилось много новых данных, указывающих на наличие у ГМ-КСФ и синтетических пептидов его активного центра ряда неизвестных ранее биологических эффектов, что открывает новые перспективы для их широкого клинического использования.

В обзоре изложены современные представления о структуре, функциях и механизмах действия ГМ-КСФ и рассмотрена структура его рецептора. Охарактеризованы клетки-продуценты ГМ-КСФ и представлены клетки-мишени (эффекторные клетки), отвечающие на воздействие этого цитокина. Описаны известные внутриклеточные механизмы передачи сигнала при взаимодействии ГМ-КСФ с рецептором. Охарактеризованы основные плеiotропные эффекты данного цитокина как фактора гемопоэза и иммуностимулирующего средства. Отражены известные и недавно обнаруженные иммунобиологические эффекты данного цитокина, его рекомбинантных форм и синтетических аналогов его активного центра.

Охарактеризовано участие ГМ-КСФ в гемопоэзе и дифференцировке миелоидных клеток, влияние данного цитокина на функциональную активность иммунокомпетентных (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки) и тканевых клеток. Изучено влияние ГМ-КСФ на развитие и течение инфекционно-воспалительных процессов, роль его в создании комбинированных вакцин. Представлены материалы по клиническому использованию ГМ-КСФ и его рекомбинантных форм в гематологии, иммунологии, онкологии, репродуктологии и при лечении системных аутоиммунных процессов и заболеваний инфекционной природы.

Адрес для переписки:

Добрынина Мария Александровна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (982) 340-40-00.
E-mail: mzurochka@mail.ru

Address for correspondence:

Dobrynina Maria A.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian
Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (982) 340-40-00.
E-mail: mzurochka@mail.ru

Образец цитирования:

А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, В.А. Гриценко «Имунобиологические свойства гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и синтетических пептидов его активного центра» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1031-1054.
doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2216

© Зурочка А.В. и соавт., 2021

For citation:

A.V. Zurochka, V.A. Zurochka, M.A. Dobrynina, V.A. Gritsenko "Immunobiological properties of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and synthetic peptides of his active center", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1031-1054.
doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2216

DOI: 10.15789/1563-0625-IPO-2216

Авторами обобщены недавно обнаруженные иммунобиологические свойства синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ, свидетельствующие о наличии у них иммуотропных и гемопоэтических эффектов, а также антимикробной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, вирусов и репарационного потенциала (влияние на скорость заживления раневого процесса), не характерных для цельной молекулы ГМ-КСФ. Проанализированы перспективы клинического применения синтетического аналога ГМ-КСФ (пептид ZP2) и возможности создания на его основе новых косметических средств и лекарственных препаратов, обладающих комбинированными иммуностимулирующими, антимикробными и репарационными свойствами.

Обзор расширяет взгляд на возможности цитокинотерапии при лечении различных заболеваний человека инфекционной и неинфекционной природы и ориентирован на широкий круг специалистов, работающих в области аллергологии и иммунологии, инфектологии и репарационной медицины.

Ключевые слова: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, синтетический пептид активного центра, рецептор ГМ-КСФ, иммунобиологические эффекты, терапия

IMMUNOBIOLOGICAL PROPERTIES OF GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR AND SYNTHETIC PEPTIDES OF HIS ACTIVE CENTER

Zurochka A.V.^{a, b}, Zurochka V.A.^{a, b}, Dobrynina M.A.^a, Gritsenko V.A.^c

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

^c Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Abstract. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) belongs to the group of growth cytokines (hematopoietins) that regulate proliferation and differentiation of myeloid lineage cells. Recently, a lot of new data have accumulated, indicating the presence of a number of previously unknown biological effects in GM-CSF and synthetic peptides of its active center, which open up new prospects for their wide clinical use.

The review outlines current understanding of the structure, functions, and mechanisms of GM-CSF action and concerns the structure of its receptor. The GM-CSF producer cells are characterized, as well as target cells (effector cells) responding to this cytokine are also presented. The known mechanisms of intracellular signaling involved into the GM-CSF/receptor interaction are described. The main pleiotropic effects of this cytokine as a factor of hematopoiesis and an immunostimulating agent are characterized. The previously known and recently found immunobiological effects of this cytokine, its recombinant forms and synthetic analogues of its active center are discussed.

Participation of GM-CSF in hematopoiesis and differentiation of myeloid cells, the effects of this cytokine on the functional activity of immunocompetent populations (lymphocytes, macrophages, neutrophils, dendritic cells) and tissue cells were characterized. The influence of GM-CSF on the development and course of infectious and inflammatory processes, its role in the creation of combined vaccines is reviewed. Clinical data on usage of GM-CSF and its recombinant forms in hematology, immunology, oncology, reproductive medicine and in the treatment of systemic autoimmune processes and infectious diseases are presented.

The recently discovered immunobiological properties of synthetic peptides derived from active center of GM-CSF are summarized, indicating that they exhibit immunotropic and hematopoietic effects, as well as antimicrobial activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria, viruses, and tissue repair (effect on the rate of wound healing), which is not typical to the whole GM-CSF molecule. We discuss the prospects for clinical applications of synthetic GM-CSF analogue (ZP2 peptide), and an opportunity of creating new cosmetics and pharmaceuticals with combined immunostimulating, antimicrobial and reparative properties on its basis.

The review expands the view on potential usage of cytokine therapy in the treatment of various infectious and non-infectious diseases in humans, and is addressing a wide range of specialists working in the field of allergology and immunology, infectology and regenerative medicine.

Keywords: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, synthetic peptide of the active center, GM-CSF-receptor, immunobiological effects, therapy

Работа выполнена по теме Плана НИР ИИФ УрО РАН, № гос. регистрации АААА-А18-118020690020-1, и теме Плана НИР ОФИЦ УрО РАН (ИКВС УрО РАН), № гос. регистрации 116021510075.

В организме человека функционирует система цитокинов, состоящая из большого количества разнообразных регуляторных (информационных) молекул, которые условно можно объединить в несколько групп медиаторов: интерлейкины (IL), хемокины, интерфероны (IFN), семейство факторов некроза опухоли и факторы роста (гемопоэтических и негемопоэтических клеток). К группе ростовых цитокинов (гемопоэтинов), регулирующих пролиферацию и дифференциацию клеток миелоидного диферона, принадлежит достаточно давно открытый и относительно хорошо изученный гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ; англ. GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) [21, 22, 47, 59, 163]. Вместе с тем в последнее время накопилось много новых данных, указывающих на наличие у ГМ-КСФ и синтетических пептидов его активного центра ряда неизвестных ранее биологических эффектов, что отрывает новые перспективы для их широкого клинического использования.

В настоящем обзоре охарактеризованы известные и недавно обнаруженные иммунобиологические свойства ГМ-КСФ, его рекомбинантных форм и синтетических аналогов активного центра этого цитокина, а также рассмотрены возможные области и примеры их терапевтического применения.

Общая характеристика ГМ-КСФ

ГМ-КСФ относится к семейству цитокинов – колониестимулирующих факторов (КСФ), выделенных и описанных в начале 70-х годов XX века. К этой же группе сигнальных молекул, помимо ГМ-КСФ, относятся гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ/G-CSF и М-КСФ/M-CSF соответственно), сходные, но функционально не тождественные между собой цитокины [21, 22, 59, 119, 163].

ГМ-КСФ сначала был получен из культур клеток мышей, а потом выделен от человека и крыс,

причем по аминокислотному составу мышинный и человеческий фактор имеют достаточно выраженные отличия. Структура ГМ-КСФ человека была расшифрована в 1985 г., а строение ГМ-КСФ крыс охарактеризовано в 1994 г. [65, 100, 163].

Мономерная форма человеческого ГМ-КСФ с молекулярным весом 22 кДа состоит из последовательности 127 аминокислот с двумя сайтами гликозилирования (в зависимости от чего его молекулярная масса может варьировать в диапазоне 14-35 кДа). У человека синтез ГМ-КСФ кодируется геном, расположенным на 5-й хромосоме в группе связанных генов локуса q23-q31, детерминирующих экспрессию интерлейкинов 3, 4, 5 (эозинофильный колониестимулирующий фактор), 11, 13 и ряд других цитокинов (фактор стволовой клетки – SCF, лейкемия запрещающий фактор, эритропоэтин – EPO и тромбопоэтин – TPO), большинство из которых также обладают гемопоэтической активностью. Частичные делеции этого участка хромосомы связаны с 5q-синдромом и приводят к развитию острой миелоидной лейкемии (AML), хотя AML не всегда воспроизводится удалением 5q31 [34, 143]. В то же время дефекты генов G-CSF, M-CSF, EPO и TPO сопровождаются выраженным сокращением суммы клеток, которые обычно стимулируются каждым из этих цитокинов, тогда как удаление гена GM-CSF только уменьшает функции нейтрофилов без значительного воздействия на общее количество клеток [31, 34, 68, 143].

ГМ-КСФ продуцируют различные клетки макроорганизма, в том числе нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы, мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, фибро- и остеобласты, тучные и дендритные клетки, эндотелиальные клетки и кератиноциты, клетки Панета, желперные Т-лимфоциты (Th1 и Th17), особая популяция В-лимфоцитов (IRA-В-активаторные В-клетки врожденного иммунитета), а также клетки некоторых типов опухолей. Экспрессия данного фактора усиливается под действием медиаторов воспаления (интерлейкины 1, 4, 6 и фактор некроза опухолей-альфа – TNF α), но может быть ингибирована рядом цитокинов (интерлейкины 4 и 10, интерферон-гамма) [3, 21, 22, 31, 34, 114]. В то же время D.K. Blanchard et al. [28] в опытах *in vitro* показали, что ГМ-КСФ вырабатывается моноцитами и большими зернисты-

ми (гранулярными) лимфоцитами с маркерами CD2⁺, CD16⁺ и HLA-DR⁺, причем его экспрессия наступает в течение 24 часов после стимуляции клеток-предшественников, а в культуральной жидкости данный цитокин регистрируется со 2-го по 7-й день.

С другой стороны, многие клетки макроорганизма несут на своей поверхности рецепторы к ГМ-КСФ (GM-CSFR), через взаимодействие с которыми реализуются регуляторная функция и биологические эффекты данного фактора.

Столь широкий пул клеток, синтезирующих ГМ-КСФ, а также наличие на многих типах клеток макроорганизма рецепторов к данному цитокину косвенно указывают на поливалентную активность данного гемопоэтина. При этом основными клетками-мишенями для ГМ-КСФ являются мультипотентные клетки-предшественники миелоидного ряда, а также гранулоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, NKT- и NK-клетки (натуральные киллеры), в отношении которых указанный фактор выступает в качестве активатора их пролиферации и дифференцировки. Кроме того, к стимуляции ГМ-КСФ восприимчивы лимфоциты и эндотелиальные клетки, несущие на своих мембранах GM-CSFR. Следует отметить, что значительная часть биологических эффектов ГМ-КСФ носит локальный характер и связана, в частности, с дифференцировкой гранулоцитов, быстрым увеличением макрофагов в микроглии, трансформацией моноцитов в тканевые макрофаги (альвеолярные макрофаги, клетки Купфера в печени и др.), активацией дендритных клеток (DC), терминальным созреванием Т-лимфоцитов (прежде всего Th1) и др. [3, 44, 60, 63, 69, 118, 164, 171].

Таким образом, ГМ-КСФ фактически совмещает в себе два функциональных вектора, один из которых направлен на пролиферацию эффекторных клеток-мишеней, другой – на их дифференцировку. При этом в передаче сигнальной информации ключевую роль играет рецептор ГМ-КСФ (GM-CSFR), который экспрессируется большим количеством разнообразных, в том числе иммунокомпетентных, клеток.

Рецептор ГМ-КСФ и его взаимодействие с цитокином

GM-CSFR – гетеродимер, сформированный из 2 субъединиц: α (GM-CSFR α или CD116 с м.м. 60-80 кДа) и β (GM-CSFR β с или CD131 с м.м. 120-140 кДа), существующих в нескольких изоформах и имеющих отношение к комплексу рецепторов IL-3 и IL-5 [46, 67]. В ряде работ обсуждается значение не основных, а «дополнительных» изоформ обоих субъединиц рецепто-

ра, полученных на альтернативных mRNA, но их функции пока неизвестны [46, 102, 130].

Обе субъединицы GM-CSFR – трансмембранные гликопротеины типа I – структурно характеризуются присутствием модулей соответствия рецептора цитокину и включают два домена фибронектина типа III (у рецептора к Г-КСФ таких участков 3). GM-CSFR α связывается со своим лигандом с низкой аффинностью (KD = 0,2-100 нмоль), но при выраженной близости с субъединицей GM-CSFR β с степень его связывания с цитокином значительно увеличивается – до KD = 100 нмоль [71, 72]. Для GM-CSFR α описаны восемь конформационных вариантов, но только два изомера биологически важны для его трансдукционного эффекта – α 1- и α 2-изоформы, которые содержат трансмембранные и цитоплазматические области, богатые серином и пролином. Важность GM-CSFR α доказана фактом, что полное удаление его цитоплазматической области приводит к торможению роста и дифференцировки клеток. GM-CSFR β с – конститутивная субъединица рецептора, представленная на поверхности многих групп клеток [110].

Так же как рецепторы интерлейкинов 3 и 5 (IL-3R и IL-5R), GM-CSFR экспрессируется на поверхности гемопоэтических клеток в относительно небольшом количестве – 100-1000 молекул на клетку [72]. GM-CSFR обнаруживается на клетках-предшественниках миелоидного ряда и на таких зрелых клетках, как нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки, мегакариоциты, Т-лимфоциты, клетки сосудистого эндотелия, эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта и др. Сигналы ГМ-КСФ транслируются через передатчик сигнала и активатор транскрипции STAT5 (из семейства транскрипционных факторов – Signal Transducers and Activators of Transcription – STAT, состоящего из семи разных белков) при помощи Янус-киназы 2 (JAK2), входящей в состав немногочисленного семейства ферментов JANUS-киназ (JAK), представленного всего 4 белками – нерепторными тирозинкиназами [25, 60, 111, 136].

При этом ГМ-КСФ в состоянии связать GM-CSFR β с даже в отсутствие GM-CSFR α , но для внутриклеточной трансдукции сигнала требуется гетеродимеризация с обеими субъединицами рецептора. Активация GM-CSFR следует общим правилам работы цитокиновых рецепторов, а именно – в результате активации происходит димеризация и трансфосфорилирование остатков тирозина в цитоплазматическом отделе рецептора. У GM-CSFR нет внутренней активности тирозинкиназы, поэтому для трансфосфорилирования GM-CSFR β с требуется ассоциация

двух β -цепей рецептора с JAK2 вблизи цитоплазматической зоны [39, 144]. Кристаллографические исследования показали, что GM-CSFR β фактически гомодимер, но его цитоплазматические области вполне отделены (120 Å), что делает трансфосфорилирование достаточно проблематичной реакцией [39, 72, 111].

Недавно описана уникальная третичная структура комплекса GM-CSF/GM-CSFR, соответствующая скоординированной додекаэдрной структуре, которая необходима для активации рецептора. Ассоциация между GM-CSF и GM-CSFR включает три места взаимодействия. Первый локус – взаимодействие между GM-CSF и GM-CSFR α , второй – между GM-CSF и областями двух различных молекул GM-CSFR β , и третий – стабилизирующее место, сформированное между GM-CSFR α и дуэтом GM-GM-CSFR β . Эти комбинации способствуют образованию более высокого додекаэдр-комплекса, составленного двумя гексамерными структурами, связанными четвертым местом взаимодействия. Антитела и мутации, направленные к последнему локусу, значительно уменьшают трансдукцию сигнала GM-CSF, вызывая потерю додекаэдрного комплекса. Эти взаимодействия, которые наблюдаются только у GM-CSFR, объясняют особенности трансфосфорелирования в системе GM-CSF/GM-CSFR, где JAK2, связанная с β цепью рецептора, перемещает сложную додекаэдрную структуру из двух GM-GM-CSFR β на более близкое расстояние 10Å, обеспечивающее трансфосфорилирование и активацию последующих сигнальных путей [71, 104].

Таким образом, трансдукция ГМ-КСФ подобна активации рецепторов интерферонами и рядом других цитокинов. Связывание ГМ-КСФ с его рецептором(ами) приводит, с одной стороны, к индукции активаторов транскрипции STAT5, которые мигрируют к ядру и связывают определенные элементы ДНК, направляя транскрипцию конкретных генов, ответственных за клеточную пролиферацию и дифференцировку, а с другой стороны – к активации группы антиапоптотических белков семейства Bcl-2 с четырьмя VH-доменами (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 и др.), блокирующих действие проапоптотических белков этого же семейства (Bax, Bak) и, тем самым, предотвращающих индукцию апоптоза клеток по митохондриальному пути. Кроме того, в этот процесс могут вовлекаться и другие регуляторные молекулы, имеющие отношение к контролю за апоптозом, в частности протеинкиназа C и ядерный фактор транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa B) [42, 110].

Указанные молекулярные механизмы лежат в основе многих биологических эффектов ГМ-КСФ, прежде всего связанных с влиянием данного цитокина и его рекомбинантных аналогов на клетки иммунной системы.

ГМ-КСФ и клетки иммунной системы

Анализируя роль ГМ-КСФ в иммунной системе макроорганизма, следует отметить, что главной физиологической функцией этого цитокина является регуляция пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников миелоидного ряда, а также их созревания [82, 101]. Его важное значение для гемопоэза подтверждается блокадой развития гемопоэтических клеток-предшественников (*in vitro*) антителами к белку ГМ-КСФ [3]. Стволовые гемопоэтические клетки, реагируя на ГМ-КСФ, запускают размножение и дифференцировку гранулоцитов/макрофагов [41, 52].

Будучи включенным в систему цитокиновой регуляции иммунной системы, ГМ-КСФ взаимодействует с нейтрофилами, стимулируя у них выработку молекул адгезии и IgGFcR, активируя дополнительные рецепторы на клетках и модулируя их ответ на хемотаксические факторы и фагоцитоз, увеличивая синтез лейкотриена B₄, арахидоновой кислоты и выброс супероксид аниона, а также пролонгируя срок жизни фагоцитов и, что интересно, усиливая у них экспрессию молекул MHC-II, участвующих в ответе Т-лимфоцитов на суперантигены [57, 120]. Экспериментально установлено, что в активацию нейтрофилов (и макрофагов) посредством воздействия на них GM-CSF (и TNF α) вовлекались NADPH-оксидазы (в частности NOX2) и регуляторный белок p47phox, а максимум эффекта регистрировался через 20 минут [50].

ГМ-КСФ увеличивает функциональную активность (окислительный метаболизм, цитотоксичность, антитело-зависимый фагоцитоз и др.) нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [24, 60]. Под действием данного цитокина в этих клетках увеличивается синтез NF- κ B и экспрессия Толл-подобных рецепторов (TLR): TLR2 и TLR4 в нейтрофилах и TLR2 в моноцитах. Кроме того, GM-CSF вызывает продукцию IL-12 и TNF α и увеличивает секрецию моноцитами хемотаксических белков MCP-1 (macrophage chemotactic protein-1), являющихся мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов и моноцитов [124, 156].

ГМ-КСФ – один из самых мощных хемотаксических и хемокинетических агентов для человеческих нейтрофилов. Вызванный им хемотаксис не сильно зависит от времени экспозиции и специфически нейтрализуется антителами к нему или его рецептору. Средняя действующая

концентрация цитокина (EC_{50}) составляет 0,9 пикомолей; максимальный эффект вызывает доза 7 пикомолей. ГМ-КСФ быстро вызывает полимеризацию F-актина и образование местных контактных колец в нейтрофилах, предшествующих клеточной миграции — хемотаксису. Рядом авторов показано, что ГМ-КСФ, как Г-КСФ и TNF, может активировать нейтрофилы, вызывая деполимеризацию актина через активацию внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) и/или p38 MAPK — митоген-активируемой протеинкиназы [50, 97]. Хемотаксис, индуцируемый ГМ-КСФ, реализуется также через сигнальные интермедиаторные молекулы, в частности — серин/треонин рибосомальную p70 S6-киназу и ее активность [63].

ГМ-КСФ играет важную роль в созревании и активации миелоидных и плазматоцитидных дендритных клеток (DC — Dendritic Cells), хотя для последних, по-видимому, более значимым регулятором является IL-3 [160]. Совместно с $IFN\alpha$ ГМ-КСФ вызывает генерацию дендритных клеток из моноцитов периферической крови [38]. Известно, макрофаги могут трансформироваться в DC при сочетанном действии на них GM-CSF и IL-4. При этом ГМ-КСФ участвует на всех стадиях развития дендритных клеток, которые под действием этого цитокина приобретают выраженную способность к антиген-презентации [115]. Недавно описано, что в специфическом сигналинге ГМ-КСФ у моноцитов и стимуляции образования/созревания DC принимают участие тирозин киназы семейства генов Src и SRC-подобный белок-адаптер SLAP1 (Src-Like-Adapter Protein 1) [105]. Другими авторами показано, что гемопоэтические факторы (ГМ-КСФ и IL-3) в фактор-зависимых лейкоэмических клетках действуют через IRES (internal ribosome entry site) опосредованную трансляцию С-Мус через фосфатидилинозитол-3-киназу [93].

Фактически ГМ-КСФ можно рассматривать в качестве важного регулятора миелоидных дендритных клеток, активация которых ассоциирована с выраженной дифференцировкой Т-лимфоцитов типа Th1. Человеческие моноциты, их предшественники, макрофаги и DC относятся к клеткам, которые в процессе созревания при воздействии ГМ-КСФ увеличивают экспрессию маркеров антигенного представления МНС (major histocompatibility complex) I и II классов, а также костимулирующих молекул CD80, CD86 и CD40, тем самым усиливая иммунную реакцию, в том числе против бактериальных антигенов [82, 112]. Кроме того, вследствие активации ГМ-КСФ пролиферации и дифференцировки дендритных клеток, а также стимуляции NK-клеток и усиле-

ния их цитотоксичности, данный цитокин участвует в реализации протективного противоопухолевого иммунитета [3, 140].

ГМ-КСФ через транскрипционную систему STAT5/JAK2 (описана выше) стимулирует выработку интерферонового регуляторного фактора 5 (IRF5), активирующего макрофаги и участвующего совместно с NF- κ B в регуляции (индукция/торможение) синтеза ряда цитокинов, в частности $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ и IL-10 [96]. Кроме того, в макрофагах, костномозгового происхождения, ГМ-КСФ вызывает экспрессию моноцит-хемотактант-протеина (MCP) 1; матрикс-металлопротеиназы (MMP-12) и аргиназы-1, которые, как известно, участвуют в регуляции ангиогенеза [87].

Альвеолярные/бронхиальные макрофаги и альвеолоциты/пневмоциты, несущие на своей поверхности рецепторы к ГМ-КСФ, также подвержены регуляторному воздействию данного цитокина, который активирует структурные и функциональные процессы репарации паренхимы легких, например, при пневмонии и других повреждениях легочной ткани [77]. Различные факторы могут стимулировать выброс альвеолярными макрофагами цитокина $TNF\alpha$, который активирует продукцию ГМ-КСФ эпителиальными клетками легких, в результате чего начинается ускоренное увеличение числа альвеолярных клеток и трансдифференцировка пневмоцитов II типа (имеющих значительное количество рецепторов GM-CSFR α и GM-CSFR β c) в пневмоциты типа I (респираторные), что обеспечивает быструю реставрацию аэрогематического барьера и восстановление газообменной функции легких [36, 77].

Трудно переоценить значение ГМ-КСФ в развитии воспалительного процесса, поскольку данный ростовой фактор способствует активации и пролонгированному выживанию моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, увеличивает пул провоспалительных цитокинов, выделяемых этими клетками, и содействует фагоцитозу и освобождению/клиренсу поврежденных тканей от инфекционных агентов [70, 155]. Макрофаги более эффективно стимулируются вторичными стимулами, такими как липополисахарид (LPS), некоторыми интерлейкинами и $IFN\gamma$, когда они преактивированы ГМ-КСФ. В опытах *in vivo* показано, что внутрибрюшинное введение ГМ-КСФ вызывает сильную миграцию человеческих макрофагов, а человеческие и крысиные моноциты показывают более высокий провоспалительный ответ, когда они предварительно активируются этим цитокином, а затем повторно стимулируются LPS [74, 142].

Кроме того, провоспалительная роль ГМ-КСФ, в том числе при развитии антимикробного иммунного ответа, опосредуется через стимуляцию экспрессии трансактиваторов и ключевых молекул класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), увеличение маркеров зрелых клеток – CD86 и CD40, а его протективная роль при микробной агрессии в значительной степени связана с усилением бактерицидности полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов [3, 82, 97, 101].

Безусловно, в иерархии цитокинов ГМ-КСФ следует рассматривать, прежде всего, как фактор роста и дифференцировки клеток гемопоэза, с чем связано его широкое клиническое использование.

ГМ-КСФ и его рекомбинантные аналоги как факторы гемопоэза

В терапевтической практике используются, как правило, не нативные молекулы ГМ-КСФ, а рекомбинантные аналоги цитокина (rhGM-CSF) [102], входящие в состав ряда лекарственных препаратов: sargramostim или Leukine® (препарат фирмы Bayer Health Care, США), molgramostim или Leucomax® (препарат фирмы Sandoz, Швейцария) и regramostim (Лаборатория Lenospharma, Китай). Sargramostim содержит rhGM-CSF (с мол. массой 15,5-19,5 кДа) – гликозилированный пептид, полученный из модифицированной генно-инженерным путем культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Его аминокислотная последовательность соответствует таковой человеческого ГМ-КСФ (127 остатков аминокислот), за исключением лейцина вместо пролина в 23-м положении и различных гликозилированных окончаний. Степень гликозилирования затрагивает биологическую активность, антигенность, токсичность и фармакокинетику rhGM-CSF. Molgramostim включает в себя высокоочищенный rhGM-CSF (с мол. массой 14,45 кДа), полученный с помощью *Escherichia coli*, несущей плазмиду с геном ГМ-КСФ человека; по аминокислотной последовательности идентичен человеческому цитокину, но в положении 100 изолейцин. Regramostim представлен гликопротеином rhGM-CSF из 127 аминокислот (с мол. массой 21-34 кДа), синтезированным рекомбинантно-измененными клетками яичника китайского хомячка.

Данные соединения/препараты предназначены в первую очередь для борьбы с нейтропенией и сопутствующими ей осложнениями, в том числе в виде развития инфекции, за счет стимуляции фагоцитарных клеток [24, 59]. При этом Sargramostim – единственный фактор роста, одобренный в США для лечения пожилых людей с

острым миелоидным лейкозом (AML) после проведения химеотерапии, чтобы сократить время восстановления нейтрофилов и уменьшить заболеваемость опасными для жизни инфекциями [24, 102]. Sargramostim рекомендован в США для восстановления клеток миелоидного ряда после аллогенной и сингенной пересадок костного мозга или пересадки стволовых клеток периферической крови. Кроме того, Sargramostim также одобрен для мобилизации стволовых клеток периферической крови при неудачных случаях пересадки костного мозга и задержке восстановления кроветворения [62, 102].

Показано, что к ГМ-КСФ чувствительны моноциты, миелоцитарные и промиелоцитарные лейкемические клеточные линии, в том числе при некоторых вариантах миелопролиферативных расстройств (MPD – Myeloproliferative Disorder (MPD)) [63].

Фармакокинетика и фармакодинамика rhGM-CSF

Наиболее полные данные о динамике в макроорганизме рекомбинантных форм ГМ-КСФ получены при использовании препарата Sargramostim. Когда Sargramostim вводили пациентам внутривенно в течение 2 часов, то пик концентрации GM-CSF наблюдался в образцах крови, полученных во время или немедленно после завершения введения препарата, а средней период полужизни препарата достигал приблизительно 60 минут, хотя незначительные концентрации данного соединения можно было обнаружить в крови даже через 6 ч от начала его введения. При подкожной инъекции Sargramostim'a здоровым волонтерам ГМ-КСФ обнаруживался в сыворотке крови уже через 15 минут после введения, пиковый его уровень регистрировался на 3 часах, средняя продолжительность полужизни препарата составляла около 162 минут, а следы препарата обнаруживались максимум в течение 6 часов [24, 102].

Парентеральное введение rhGM-CSF изменяет кинетику миелоидных клеток-предшественников в костном мозгу, ускоряя их вход в клеточный цикл и уменьшая его продолжительность. Эти эффекты обратимы – они отменяются при прекращении введения препарата, причем количество мобилизованных клеток-предшественников, которые появляются в периферической крови при использовании ГМ-КСФ, в 10 раз меньше, чем после введения Г-КСФ [85, 98].

Применение rhGM-CSF при лейкопении и в комплексной противоопухолевой терапии

Введение rhGM-CSF приводит к незначительному увеличению числа периферических нейтрофилов и циркулирующих моноцитов, и считается

в настоящее время второй линией лечения пациентов с тяжелой нейтропенией. Использование в терапии rhGM-CSF сопровождается умеренным увеличением числа циркулирующих эозинофилов и базофилов, что сочетается с активацией фагоцитарной функции нейтрофилов. Однако некоторые авторы считают, что терапевтический эффект применения rhGM-CSF для устранения лейкопении может быть завышен [3, 24, 45].

Рекомбинантные ГМ-КСФ и Г-КСФ (в частности Filgrastim и Pegfilgrastim, которые одобрены FDA для профилактики вызванной химиотерапией нейтропении [24, 40, 114]) сочетано применяются при лечении заболеваний крови и опухолевых процессов, а также для изоляции предшественников из периферической крови для трансплантации [101]. Смесь генетически созданных белков сохраняет функции обоих компонентов. Однако следует учитывать, что при остром миелоидном лейкозе ГМ-КСФ может вызвать активацию пролиферативного процесса [3].

В сочетании с эритропоэтином ГМ-КСФ применяется при лечении миелодиспластического синдрома, который характеризуется клональной или панцитопенией [3]. Поскольку ГМ-КСФ стимулирует миелопоэз, то rhGM-CSF используется в комплексных схемах противоопухолевой химиотерапии, в частности лимфом, защищая пациента от инфекций [3]. Наличие у ГМ-КСФ радиопротекторного эффекта определяет целесообразность его использования при комплексном лечении онкобольных, когда им проводится лучевая терапия [1, 117, 119].

Однако следует учитывать, что при применении рекомбинантных форм человеческого ГМ-КСФ как лечебных средств могут развиваться побочные явления – снижение альбумина в плазме, задержка жидкости, синдром «просачивания» капилляров, уменьшение протромбинового времени и др. [3].

ГМ-КСФ и онкопатология

Присутствие рецептора GM-CSFR на опухолевых клетках делает их восприимчивыми к стимуляции ГМ-КСФ. Закрепление цитокина на рецепторах особенно значимо для трансдукции сигнала в клетках опухоли, в которых субъединично-связанный белок GM-CSFR α продуцируется в большом количестве [159].

В связи с этим не исключается возможность, что клетки опухоли могут быть стимулированы ГМ-КСФ, так как в условиях *in vitro* они быстро растут при его воздействии. Однако *in vivo* этот эффект может быть нивелирован в результате присутствия в тканях других клеток, несущих GM-CSFR, взаимодействующих с этим цитокином и связывающих его. С другой стороны, рост

опухоли может быть индуцирован/стимулирован другими факторами роста, например, М-КСФ как продукта опухоли-ассоциированных макрофагов, секретирующих противовоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, связаны с естественными условиями роста тканей, миграцией и распространением множества раковых образований [73, 96].

Еще один аспект роли ГМ-КСФ в процессе развития опухолей может быть обусловлен его влиянием на функционирование миелоидзависимых супрессорных клеток (MDSC – myeloid-derived suppressor cells), которые располагаются в островках незрелых гранулоцитарных и моноцитарных клеток, несут на своей поверхности рецепторы к данному цитокину, но не экспрессируют маркеры, связанные с дифференцированными моноцитами, макрофагами или дендритными клетками (DC). Дело в том, что MDSC определяют иммунодепрессивный эффект иммунных реакций против рака [89]. Хотя механизм подавления опухолевого роста не совсем ясен, но он был сильно связан с местным присутствием MDSC и M2 M0 у мышей и людей [89, 173]. У людей фенотип M0 может быть дифференцирован или к провоспалительному M1 M0, или к противовоспалительному M2 M0. Макрофагальные клетки M1 M0 секретируют IL-12^{high}, IL-23^{high}, IL-10^{low} и имеют высокую антибактериальную и противоопухолевую активность, тогда как M2 M0, секретируют IL-12^{low}, IL-23^{low}, IL-10^{high} и связаны с репарацией/реконструкцией ткани, ростом опухоли и иммунорегуляцией/иммуносупрессией [145]. Очевидно, ГМ-КСФ, сам или опосредованно, векторизует дифференцировку фенотипа клеток по 1 варианту.

Здесь же следует упомянуть еще об одной точке приложения ГМ-КСФ в онкологическом процессе. Известно, что взаимодействие между клетками опухоли и сенсорными нейронами является частью патофизиологического процесса индукции болевого синдрома при раке [51, 151]. Интенсивная боль в костях, возникающая у пациентов с миелодиспластическим синдромом, как побочный эффект при их лечении rhGM-CSF может быть вызвана двухсторонним межклеточным взаимодействием ГМ-КСФ с рецепторами GM-CSFR α , которые имеются как на клетках опухоли, так и нейронах [161]. Кстати, рецептор GM-CSFR α представлен на нервах поджелудочной железы и в больших гипертрофических нервах, расположенных близко к опухолям у больных карциномой поджелудочной железы [141]. Наличие GM-CSFR на нервных волокнах может способствовать развитию боли, вызванной опу-

холью, через путь JAK/STAT3 и ERK1/2 при участии как ГМ-КСФ, так и Г-КСФ [141, 161].

Необходимо отметить, что при нарушении структуры и регуляции генов, ответственных за синтез цитокинов, в частности генов ГМ-КСФ, М-КСФ и IL-3, расположенных на пятой хромосоме, которые могут вовлекаться в процесс при ее аберрации у больных острым миелолейкозом, не исключается возможность появления стимуляторов пролиферации опухолей. В опухолевых клетках при остром миелолейкозе в 11 из 22 случаев находят М-РНК ГМ-КСФ [3].

В связи с известным иммуностимулирующим действием ГМ-КСФ и доступностью его рекомбинантных форм, уже относительно давно применяемых в клинической практике, перспективным представляется введение данного цитокина в состав вакцин для людей, что пока реализовано при конструировании только противоопухолевых вакцин [138, 139, 140, 146, 167].

Недавние клинические данные показали, что стимуляция организма с помощью ГМ-КСФ, так или иначе введенного в вакцину, может увеличивать иммунную реакцию на опухоли. Первая индивидуально на заказ сделанная и одобренная FDA вакцина против опухолей (Sipuleucel-T; Provenge®) дополнительно, помимо ключевого антигена рака простаты, включала ГМ-КСФ, который был призван активировать *in vivo* дендритные клетки (DC), в свою очередь, обеспечивающие стимуляцию Т-цитотоксических клеток, разрушающих онкотрансформированные клетки предстательной железы [79].

Другой подход к созданию противоопухолевых вакцин (например, G-Vax) базируется на использовании генетически модифицированных аутологических, аллогенных или ксеногенных опухолевых клеток, несущих гены продукции ГМ-КСФ, который относится к мощнейшим иммуностимуляторам, влияющим на антигенную презентацию DC и макрофагов, а также координирующим функционирование В- и Т-лимфоцитов и НК [4]. При этом трансфекцию опухолевых клеток можно обеспечить путем введения с помощью генной пушки экспрессионных плазмид, нанесенных на золотые частицы, или с использованием вирусных векторов, не способных к репликации, таких как ретро- и аденовирусы, вирусы Семлики, Форест и Сендай [5]. Вакцины на основе аутологических клеток, модифицированных ГМ-КСФ, способствуют развитию Т-клеточного иммунитета, инфильтрации Т-лимфоцитами основной опухоли и ее метастазов. Так, при введении аутологичной вакцины G-Vax активировался специфический Т-клеточный иммунитет как у больных меланомой, так и пациентов с немелкоклеточным

раком легкого, а аллогенные вакцины, продуцирующие ГМ-КСФ, в испытаниях I/II фаз показали позитивные результаты и у больных раком простаты, и у пациентов с удаленной аденокарциномой поджелудочной железы [5]. Кроме того, предлагается аутологичные опухолевые клетки трансфицировать, совместно с геном ГМ-КСФ, и иными генами, в частности геном CD40L (рецептор CD40, обеспечивающий взаимодействие активированного Т-лимфоцита с антиген-презентирующей клеткой – АПК), генами p53 «дикого» типа и костимулирующей молекулы B7-1, а также генетической конструкцией, кодирующей бессмысловую последовательность гена трансформирующего фактора роста, в частности TGF-β2, что приводит к инактивации данного фактора, который является сильным системным иммуносупрессором, выделяемым опухолью и подавляющим активность DC в презентации антигена, миграции в дренирующие лимфатические узлы и стимуляции опухоль-специфичных Т-лимфоцитов [5, 123].

Еще один подход к созданию противоопухолевых вакцин, который в настоящее время проходит клинические испытания III фазы при лечении рака легких, предполагает совместное введение генов ГМ-КСФ и IL-12 в аллогенные раковые клетки [30, 81]. Этот вид терапии может быть также эффективным против рака ободочной и прямой кишки, метастатической карциномы клетки почечного эпителия и аденокарциномы поджелудочной железы [61, 107, 149]. Кроме того, описано применение с положительным результатом (депрессия опухоли) комплексной вакцины, содержащей опухолевые клетки, включающие ген ГМ-КСФ; липосомальный МИС-1 пептид; антиидиотипические антитела к CD3, Mag1-3 пептидам и мутантные по p53 дендритные клетки [76].

Поиск путей создания эффективных противоопухолевых вакцин с использованием ГМ-КСФ продолжается. Некоторые противоопухолевые вакцины, в частности приготовленные из смывов с клеточных линий опухолей или лизированных опухолевых клеток (в том числе вирусных онколизатов), либо пока проходят экспериментальный этап разработки/проверки, либо ограниченные пилотные испытания. Так, при введении крысам ДНК, кодирующих опухолевые белки, с растворимыми формами ГМ-КСФ или IL-12 (в качестве адъювантов) отмечена продукция специфических цитотоксичных Т-лимфоцитов [3]. Экспериментально показан сильный ответ против опухоли в виде стимуляции выброса МНС I молекул и повышенной цитостатической активности CD8 Т-клеток после

введения вакцины, при изготовлении которой в качестве модифицирующего вектора использовались аденовирусы, несущие ген синтеза ГМ-КСФ и р16 ген-супрессор опухоли [166]. Кроме того, применение терапевтических вакцин с плазмидами, кодирующими ГМ-КСФ и антигены опухоли, увеличивает антигенность противоопухолевого ответа IgG антител, а также уровень IFN γ и производство IL-6 [54, 153]. Другой интересной стратегией, находящейся все еще в экспериментальной фазе разработки, является использование онколизата аденовируса, несущего гены IL-12 и ГМ-КСФ, в комплексе с радиотерапией для подавления развития первичной гепатокарциномы у мышей [91].

ГМ-КСФ при других заболеваниях и состояниях

Описана спонтанная продукция ГМ-КСФ В-лимфоцитами человека, трансформированными вирусом Эпштейна–Барр, а также известно, что цитомегаловирусная инфекция снижает продукцию ГМ-КСФ сосудистыми эндотелиальными клетками [3].

Интересная особенность действия ГМ-КСФ на макроорганизм выявлена у больных с синдромом Фелти (ревматоидный артрит, спленомегалия и гранулоцитопения, нередко в сочетании с анемией и тромбоцитопенией), которые получали рекомбинантный аналог цитокина (rhGM-CSF) и испытали усиление симптоматики артрита [75]. Аналогичное ухудшение состояния наблюдалось у пациентов с ревматоидным артритом (РА), когда им назначали rhGM-CSF после химиотерапии [49]. Увеличение признаков активности РА после введения ГМ-КСФ было воспроизведено в экспериментальных моделях [27, 37]. В то же время установлено, что введение препарата Mavrilimumab (человеческие моноклональные антитела к GM-CSFR α), вызывало быстрый и значительный ответ, проявляющийся в снижении активности РА [35].

ГМ-КСФ не только имеет отношение к развитию РА, в том числе при синдроме Фелти, но и связан с патогенезом некоторых аутоиммунных процессов, сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений обмена веществ [35, 147]. В частности, местное введение ГМ-КСФ в живот мышам приводит к аутоиммунному гастриту [26]. Имеются данные о том, что у дендритных клеток, активированных ГМ-КСФ, при попадании с периферии в ткань центральной нервной системы формируется фенотип, который связан с патогенезом аутоиммунного энцефаломиелита [78]. С другой стороны, локаутные по ГМ-КСФ мыши менее склонны к развитию экспериментального аллергического энцефалита, миокардита и ар-

трита, вызванного введением коллагена [44, 68, 69]. В то же время ГМ-КСФ требуется для ответа дендритных клеток (DC) на IL-6 и IL-23, для пролиферации Th17 и способен трансформировать аутонеприкосновенность клеток/ткани, увеличивая IL-6-чувствительность и выживание премированных антигеном CD4 Т-клеток, что может усиливать аутоиммунную реакцию макроорганизма [26, 147].

Интересен тот факт, что ГМ-КСФ определяется в жировой ткани, но его роль пока остается не совсем ясной. Локаутные по данному цитокину мыши более жирны, ненасытны, содержат больше липидов в брыжеечных адипоцитах, меньшее количество M0 клеток, сниженную транскрипцию провоспалительных цитокинов и проявляют увеличенное периферийное потребление глюкозы, особенно когда получают диету с высоким содержанием жира [90]. До 50% лимфоцитов печени представлены iNKT-клетками (инвариантные естественные киллеры), чьи взаимоотношения с ГМ-КСФ и чье влияние на метаболизм еще не исследовано [56]. С другой стороны, найденная в человеческих жировых прослойках и атеросклеротических бляшках, продукция М-КСФ в CD68 M0 заставляет задуматься о взаимоотношениях этого цитокина и ГМ-КСФ в детерминации гетерогенности M0 при атеросклеротических повреждениях [32]. Известный антагонизм между данными цитокинами, возможно, имеет отношение к функциональной поляризации фенотипов M2 и M1 M0 при нарушениях обмена веществ и разнообразных воспалительных заболеваниях [125, 135]. Дело в том, что М-КСФ придает импульс макрофагов M0 к формированию фенотипа M2 IRF4 (регуляторный фактор интерферона 4 или MUM1-белок), вероятно, уравновешивая провоспалительный эффект, связанный с увеличением продукции IL-12, IL-6 и IL-23, которые активируются в ответ на GM-CSF-стимуляцию M0 [77, 96].

Показано, что миграция макрофагов M0 в зону глубокой ишемии миокарда связана с его повреждением, тогда как лечение anti-GM-CSF антителами уменьшает объем поврежденной ткани после инфаркта [88]. Вместе с тем, на модели мозговой ишемии установлено, что ГМ-КСФ способствует сопутствующему росту артерий и уменьшению гипоксии мозга [152]. В экспериментах *in vivo* продемонстрирована способность ГМ-КСФ в сочетании с трансформирующим ростовым фактором TGF- β 1 вызывать артериогенез в модели с перевязкой бедренной артерии [87], а в опытах *in vitro* в режиме моноприменения ГМ-КСФ — дифференцировку человеческих CD34⁺ гемопоэтических клеток-предшественников в

дендритные клетки с признаками внутриэпидермальных макрофагов – клеток Лангерганса [118].

GM-CSF-дефицитные мыши КО более восприимчивы к некоторым инфекциям и воспалению кишечника, чем мыши дикого типа [55]. Учитывая важную роль ГМ-КСФ в поддержании функциональной активности механизмов врожденного иммунитета кишечника, в том числе за счет рекрутирования кишечных DC, отсутствие/снижение данного цитокина может иметь отношение к развитию иммунодефицита, связанного с болезнью Крона [80]. Мутации во внутриклеточном рецепторе распознавания образов NOD2, также известном как белок воспалительного заболевания кишечника 1, выявлены у пациентов с болезнью Крона, у которых наблюдалась нормальная секреция TNF α , но сниженная продукция ГМ-КСФ [33]. Многоцентровые рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что подкожное введение ГМ-КСФ способно инициировать манифестацию болезни Крона [94, 162].

На макроуровне ГМ-КСФ играет важную роль при развитии патологии органов дыхательной системы [171], а также в поддержании легочного гомеостаза, в том числе путем влияния на функциональную активность эпителия легких и альвеолярных макрофагов. Последнее убедительно продемонстрировано в опытах на обычных мышях и трансгенных животных с гиперпродукцией ГМ-КСФ клетками легочного эпителия, которых помещали в атмосферу с 95% кислорода [127]. Через 6 дней все «дикие» животные погибли, а 70% мутантных мышей жили даже после 10 дней эксперимента. Авторы считают, что протективный эффект ГМ-КСФ реализовывался за счет сохранения барьера в результате снижения апоптоза эпителиальных клеток.

Другая дыхательная патология, при которой секреция ГМ-КСФ имеет клиническую релевантность, – это альвеолярный протеиноз легких (PAP – Pulmonary alveolar proteinosis), характеризующийся накоплением в альвеолах белково-липидного вещества (сурфактанта), умеренно прогрессирующей одышкой, отклонениями в иммунном статусе с вторичным повреждением AM0 [109]. При этом гиперпродукцию сурфактанта связывают с патологическим влиянием ГМ-КСФ, поскольку у пациентов с PAP часто выявляются аутоантитела против данного цитокина и обеих цепей его рецептора GM-CSFR – α и β c [109], а ингаляции с rhGM-CSF эффективно купировали проявления заболевания, что было показано в доклинических испытаниях [92, 157].

Влияние ГМ-КСФ на функциональное состояние полиморфноядерных лейкоцитов мо-

жет быть использовано для управления апоптозом этих клеток и, соответственно, регуляции процесса воспаления, причем при избыточном проявлении воспалительной реакции, очевидно, целесообразно терапевтическое применение антител к данному цитокину [3]. Роль ГМ-КСФ и TNF α была изучена у больных с различными хроническими воспалительными заболеваниями и показано, что эти цитокины влияют на функцию циркулирующих нейтрофилов и характер воспаления в тканях [128, 171].

Имеются клинические и экспериментальные данные о положительном эффекте ГМ-КСФ при его использовании в терапии иммунодефицитных состояний и ассоциированных с ними осложнений. Так, показано, что введение ГМ-КСФ усиливает *in vivo* антибактериальную активность нейтрофилов против *S. aureus* у детей с ВИЧ-инфекцией [133]. Применение ГМ-КСФ при пересадке гемопоэтических стволовых клеток пациентам снижает уровень заболеваемости бактериальными инфекциями и уменьшает связанное с ними время госпитализации больных [126]. Введение ГМ-КСФ защищает мышей от летальной пневмококковой пневмонии и инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis* [29, 106, 150]. Исследования в условиях *in vitro* продемонстрировали, что человеческие макрофаги M0, стимулированные ГМ-КСФ, увеличивают антимикробный ответ против микобактерий туберкулеза [48]. Мыши КО (дефектные по ГМ-КСФ) высоко чувствительны к микобактериальным инфекциям, которые вызывают интрабронхиальные и внутриальвеолярные повреждения без формирования гранулем, обычно выявляемые у контрольных мышей дикого типа [43]. ГМ-КСФ защищает альвеолярную структуру и регулирует раннее рекрутирование макрофагов M0 и DC, которые помогают управлять ростом микобактерий посредством формирования гранулем [154]. Мыши с геноактивацией ГМ-КСФ проявляют меньшую склонность к манифестации скрытого туберкулеза и избегают заражения высокотоксичным штаммом *M. tuberculosis* [58].

Выявлена противовоспалительная активность ГМ-КСФ в отношении эндотелиальных клеток при хронической венозной недостаточности [158].

В то же время получены неоднозначные результаты применения ГМ-КСФ при лечении сепсиса [84]. Так, введение данного цитокина пациентам не обеспечивало достижения благоприятного исхода заболевания: хотя ГМ-КСФ незначительно увеличивал число циркулирующих нейтрофилов у младенцев, но не снижал показатели летальности новорожденных при сепси-

се [108]. Кроме того, установлено, что продукция/уровень GM-CSF отрицательно коррелировали с выживанием при септическом шоке [113]. Обнаружено, что чрезвычайно большие дозы GM-KCF могут оказывать негативное влияние на больных с обширными повреждениями, а также повышенным уровнем цитокинов и других провоспалительных триггеров, которые не локализованы в очагах инфекции и могут приводить к гибели/снижению количества Т-лимфоцитов и M0 клеток, слепоте и серьезным повреждениям различных тканей [64, 99].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* выявлено, что GM-KCF стимулирует микробицидные потенции нейтрофилов и макрофагов M0 и способен предотвращать эффект иммунодепрессанта дексаметазона, эффективно усиливая иммунный ответ против гриф *Aspergillus fumigatus* [132]. Предварительная инкубация нейтрофилов с GM-KCF увеличивала их фунгицидную активность против *Candida glabrata* и *Histoplasma capsulatum* [24, 95, 122]. Но, несмотря на это, пока отсутствуют убедительные результаты клинических исследований, которые были бы сосредоточены на анализе эффектов GM-KCF при лечении агрессивных грибковых болезней.

Выше, в разделе 5, показана эффективность и перспективность использования GM-KCF при создании противоопухолевых вакцин. Здесь же мы отметим, что в настоящее время в экспериментальных исследованиях и преclinical испытаниях дается оценка целесообразности включения этого цитокина в состав вакцин для профилактики ряда инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, бешенства и др. Так, вакцины, использующие плазмиды, кодирующие микобактериальные антигены и GM-KCF, или основанные на рекомбинантном VCG, несущем ген данного цитокина, показали эффективность в экспериментальных моделях туберкулеза, которую авторы связывают с увеличением числа APC, повышением продукции IL-12, IFN γ , антител и усилением иммунного ответа, что обеспечивало лучшую защиту от генерализации инфекции [53, 121, 134, 165, 174]. Введение рекомбинантного вируса бешенства с геном GM-KCF предотвращало развитие экспериментального бешенства после заражения вирусом дикого типа [168]. Подобный вариант вакцины против нейротоксина *Clostridium botulinum* также оказался достаточно эффективным [103].

Продолжаются исследования по оценке перспективного потенциала GM-KCF при создании комбинированных вакцин и терапевтических препаратов для профилактики и лечения туберкулеза, аспергиллеза, кандидоза, периодонтита,

болезни Крона, сепсиса, ВИЧ, гриппа и многих других заболеваний инфекционной природы [47, 66, 68, 69, 163].

GM-KCF играет важную роль в реализации репродуктивной функции женского организма с большим количеством точек приложения. Сегодня экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что GM-KCF участвует в созревании фолликулов и высвобождении гистамина во время овуляции [169], синтезируется эпителиоцитами и децидуальными клетками эндометрия, особенно интенсивно в середине менструального цикла, и готовит матку к имплантации зародыша [172], вовлечен в естественный хэтчинг (истончение и разрыв блестящей оболочки поздней бластоцисты-эмбриона), усиливает толерантность материнского организма к плоду во время беременности на ранних ее сроках [116], способствует программированию правильного развития плацентарных структур и прогрессированию беременности [86, 170]. С другой стороны, дефицит GM-KCF и/или его дисбаланс в ансамбле про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IFN γ , TNF α , TNF β , LIF, IL-4, IL-6 и др.) ассоциируются с неблагоприятным течением процесса гестации, развитием гестозов (преэклампсии) и патологии плаценты, невынашиванием беременности, в том числе привычным [83, 129, 131]. Столь широкий диапазон функциональных эффектов GM-KCF на формирование и развитие беременности используется в клинической практике для повышения фертильности женского организма. В частности, данный цитокин успешно применяется при лечении женщин с однократными и множественными прерываниями беременности в анамнезе, а также при осуществлении экстракорпорального оплодотворения путем его добавления в среду культивирования (EmbryoGene) эмбрионов [137, 148, 170].

Представленный выше материал свидетельствует о включенности GM-KCF в регуляцию многих физиологических и патологических процессов в макроорганизме, что позволяет уже сегодня использовать данный цитокин или его рекомбинантные аналоги в клинической практике, в частности онкологии, инфектологии и репродуктологии. Вместе с тем широкому внедрению GM-KCF препятствуют, прежде всего, трудности и высокая стоимость его получения в больших объемах, а также опасность контаминации нативного сырья вирусами и бактериями, что заставляет вести поиск/разработку новых более эффективных технологий производства данного цитокина. Одним из перспективных путей решения этой задачи является синтез активного центра GM-KCF.

Иммунобиологические свойства синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ

ГМ-КСФ относится к так называемым «ранним» цитокинам, т. е. участвующим в инициации начальных этапов многих, в том числе патологических, процессов, что позволяет эффективно его использовать в регуляции различных реакций макроорганизма [102, 163]. Однако цельная молекула ГМ-КСФ не обладает достаточной селективностью действия, вовлекая, помимо специфических рецепторов, связанных с пролиферацией клеток, другие рецепторы, чья «активация» способна существенно модифицировать ответ полипотентных клеток в сторону снижения или увеличения колониеобразования.

В 90-х годах XX века коллективом авторов была определена аминокислотная последовательность активного центра молекулы ГМ-КСФ и затем синтезирована группа аналогичных ему пептидов, из которой был отобран один из них, позднее получивший сокращенное название ZP2, с химической формулой – THR NLE NLE ALA SER HIS TYR LYS GLN HIS CYS PRO, очевидно, наиболее точно воспроизводящий его структуру и обладающий рядом свойств, характерных для цельной молекулы данного цитокина [6, 7, 8].

Следует отметить, что получение синтетического низкомолекулярного пептида, являющегося аналогом фрагмента молекулы ГМ-КСФ, процесс значительно менее дорогостоящий, чем получение нативного цитокина из стимулированных фитогемагглютинином лейкоцитов костного мозга. В то же время чистота получаемого целевого продукта неизмеримо выше, даже по сравнению с производством рекомбинантных форм ГМ-КСФ, что определяется особенностями технологии контролируемого синтеза пептидов.

Как показали результаты специальных исследований с использованием двух моделей (культивирование в диффузионных камерах *in vivo* и культивирование *in vitro* в агарозных культурах на планшетах), данный пептид оказывает на кластеро- и колониеобразование клеток крови действие, практически идентичное цельной молекуле ГМ-КСФ [7].

В дальнейшем этими же авторами было показано, что указанный синтетический пептид активного центра ГМ-КСФ – ZP2 обладает комплексом иммунобиологических эффектов, одновременно проявляя иммуностимулирующую, антибактериальную и репарационную активности [11, 13, 14, 15].

В частности, синтетический пептид ZP2 способен стимулировать пролиферацию лимфоцитов в РБТЛ, усилить дифференцировку ство-

ловых гемопоэтических клеток в гранулоциты, активировать хемотаксис и хемокинез гранулоцитов и моноцитов периферической крови [15, 19]. Кроме того, в опытах *in vitro* установлено, что контакт пептида ZP2 с нейтрофилами периферической крови человека вызывает у них повышенную продукцию широкого спектра цитокинов, включая G-CSF, GM-CSF, IL-12p70, IFN γ , IL-17A, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, TNF α , IL-8, MIP-1 β [10].

В экспериментах *in vitro* установлено, что синтетический пептид ZP2 в широком диапазоне концентраций (10-300 мкг/мл) тормозит рост и размножение грамположительных (стафилококки) и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии), оказывает преимущественно ингибирующее действие на биоуплотнение музейных и клинических штаммов стафилококков и энтеробактерий [4, 12, 16, 20], а в условиях *in vivo* у больных с дисбактериозом влагалища восстанавливает нормальную микрофлору, подавляя зачатие потенциально патогенной микрофлоры в данном био-топе [9].

В модельных экспериментах и клинических наблюдениях у синтетического пептида ZP2 выявлены выраженные репарационные свойства, о чем свидетельствовало вдвое ускоренное заживление ран у лабораторных животных [14, 18] и у женщин после электроэксцизии шейки матки после оперативного вмешательства при интраэпителиальной дисплазии [2, 9]. Кроме того, его использование показало высокую эффективность в этиопатогенетической терапии больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр [17], а также в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита [23].

Помимо прочего, в опытах *in vitro* обнаружено, что данный пептид способен усиливать эффекты других биологически активных веществ, в том числе катионных белков (в частности тромбоденсин, лейкоденсин – интерцид), лизоцима и вещества выделенного из супернатантов стволовых клеток с фенотипом CD34⁺CD45^{dim} [18, 19].

В настоящее время синтетический пептид активного центра ГМ-КСФ входит в состав нескольких косметических средств [9] и может послужить основой для создания лекарственных, в том числе комбинированных, препаратов, обладающих поливалентным действием.

Заключение

Таким образом, ГМ-КСФ, относясь к разряду факторов роста, является мультипотентным цитокином, обладающим выраженным плейотропным действием, в сферу которого включены как

клетки иммунной системы, так и клетки других тканей и органов, что определяет его широкое применение в клинической практике. В настоящее время чаще используются не нативные, а рекомбинантные формы ГМ-КСФ.

Однако применение указанных лекарственных средств, помимо ожидаемого позитивного эффекта, в некоторых случаях сопряжено с развитием нежелательных осложнений, что может быть связано со спецификой реакции макроорганизма либо на функционально достаточно «агрессивный» ГМ-КСФ (активация системного воспаления и аутоиммунных процессов, нарушения реологических свойств и системы гемостаза крови и др.), либо на тот «балласт», который присутствует в препаратах в силу особенностей самой молекулы данного цитокина (ее модификация, аллергогенность ее частей и др.) или тех-

нологии производства (недостаточная очистка, стабилизаторы и др.).

Большинства этих недостатков лишен синтетический пептид активного центра ГМ-КСФ, в частности ZP2 [13, 16, 15, 17]. Будучи полученным в условиях управляемого синтеза и имеющий молекулярную массу в 10 раз меньшую, чем нативный ГМ-КСФ, данный аналог его активного центра не только проявляет типичное для указанного цитокина действие по стимуляции роста и дифференцировке клеток миелоидного дифферона, но и обладает рядом дополнительных вышеописанных иммунобиологических эффектов. Указанные особенности синтетического пептида ZP2 делают его перспективным кандидатом для создания не только эффективных косметических средств, но и новых лекарственных препаратов с комбинированными свойствами.

Список литературы / References

1. Аклев А.В., Тряпицын Г.А., Симбирцев А.С., Аклев А.А., Пряхин Е.А., Зурочка А.В. Влияние синтетического пептида активного центра GM-CSF на восстановление гемопоэза у мышей C57BL/6 после фракционированного облучения // Радиационная биология. Радиоэкология, 2014. Т. 4, №2. С. 117-126. [Aklev A.V., Tryapitsyn G.A., Simbirtsev A.S., Aklev A.A., Pryakhin E.A., Zurochka A.V. Effect of a synthetic peptide of the active center GM-CSF on the restoration of hematopoiesis in C57BL/6 mice after fractionated irradiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*, 2014, Vol. 4, no. 2, pp. 117-126. (In Russ.)]
2. Гольцова И.А., Зуева Е.Б., Зурочка А.В. Цитологические и антибактериальные эффекты ГМ-КСФ при репаративно-пластических процессах шейки матки после хирургического лечения // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 29-32. [Goltsova I.A., Zueva E.B., Zurochka A.V. Cytological and antibacterial effects of GM-CSF in reparative-plastic processes of the cervix after surgical treatment. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 2 (1), pp. 29-32. (In Russ.)]
3. Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии. М.: Алтус, 1996. 168 с. [Gracheva L.A. *Cytokines in oncohematology*. Moscow: Altus, 1996. 168 p.]
4. Гриценко В.А., Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П. Влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на формирование биопленок клиническими изолятами стафилококка // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2015. № 4. 11 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>. [Gritsenko V.A., Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Tyapaeva Ya.V., Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P. Effect of a synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on biofilm formation by clinical isolates of staphylococci. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2015, no. 4. 11 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>.]
5. Дюкалова М.Б. Противоопухолевые вакцины на основе опухолевых клеток и их производных // Российский биотерапевтический журнал, 2012. Т. 11, № 4. С. 3-8. [Dyukalova M.B. Antitumor vaccines based on tumor cells and their derivatives. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2012, Vol. 11, no. 4, pp. 3-8. (In Russ.)]
6. Жемчугов В.Е., Майоров В.А., Зурочка А.В., Яровинский Б.Г., Штивельбанд М.И., Румянцев А.Г., Чукичев А.В., Ерохин В.П. Синтетический полипептид, способ получения и средство для культивирования на его основе. Патент РФ № 2061699. Бюллетень, 1996. № 16. [Zhemchugov V.E., Mayorov V.A., Zurochka A.V., Yarovinsky B.G., Shtivelband M.I., Rumyantsev A.G., Chukichev A.V., Erokhin V.P. Synthetic polypeptide, method of production and means for cultivation based on it. RF patent No. 2061699. *Bulletin*, 1996. No. 16].

7. Жемчугов В.Е., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., Кондрашин Ю.И., Зурочка А.В. Стимулятор роста костно-мозговых клеток человека. Патент РФ № 2136308. Бюллетень, 1999. № 25. [Zhemchugov V.E., Rumyantsev A.G., Vladimirskaia E.B., Kondrashin Yu.I., Zurochka A.V. Human bone marrow cell growth stimulant. RF patent No. 2136308. Bulletin, 1999. No. 25].
8. Жемчугов В.Е. Как мы делали химические вакцины. Записки о современных охотниках за микробами. М.: Наука, 2004. 349 с. [Zhemchugov V.E. How We Made Chemical Vaccines. Notes about Modern Microbial Hunters]. Moscow: Nauka, 2004. 349 p.
9. Зуева Е.Б., Гольцова И.А., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Мякишев К.И., Зайнетдинова Л.Ф. Изучение влияния АЦЕГРАМ-спрея (синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ) на характер регенеративно-пластических процессов шейки матки и микрофлору влагалища после процедуры иссечения аномальной ткани шейки у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), №2 (1). С. 287-290. [Zueva E.B., Goltsova I.A., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Myakishev K.I., Zainetdinova L.F. Study of the effect of ACEGRAM-spray (synthetic peptide of the active center of GM-CSF) on the nature of regenerative-plastic processes of the cervix and the vaginal microflora after the procedure for excision of abnormal cervical tissue in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 2 (1), pp. 287-290. (In Russ.)]
10. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Дукарт В.В., Черкасов С.В., Гриценко В.А. Влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на продукцию цитокинов нейтрофилами периферической крови человека // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2015. № 4. 11 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/ZAV-2015-4.pdf>. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Dukart V.V., Cherkasov S.V., Gritsenko V.A. Effect of a synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on cytokine production by neutrophils in human peripheral blood. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2015, no. 4. 11 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/ZAV-2015-4.pdf>.
11. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Гриценко В.А. Исследование различной биологической активности синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ и их комбинаций с другими биологически активными веществами // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17 Спец. вып. С. 266. [Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Gritsenko V.A. Investigation of various biological activity of synthetic peptides of the active center of GM-CSF and their combinations with other biologically active substances. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17. Special Iss. P. 266. (In Russ.)]
12. Зурочка А.В., Суховой Ю.Г., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Петров С.А., Унгер И.Г., Костоломова Е.Г., Аргунова Е.Г., Субботин А.М., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Антибактериальные свойства синтетических пептидов активного центра GM-CS // Цитокины и воспаление, 2010. Т. 9, № 4. С. 32-34. [Zurochka A.V., Sukhovey Yu.G., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Petrov S.A., Unger I.G., Kostolomova E.G., Argunova E.G., Subbotin A.M., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Antibacterial properties of synthetic peptides of the active center of GM-CSF. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2010, Vol. 9, no. 4, pp. 32-34. (In Russ.)]
13. Зурочка А.В., Суховой Ю.Г., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Петров С.А., Унгер И.Г., Костоломова Е.Г. Способ повышения бактерицидной активности. Патент РФ № 2448725. Бюллетень, 2012. № 12. [Zurochka A.V., Sukhovey Yu.G., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Petrov S.A., Unger I.G., Kostolomova E.G. A method for increasing bactericidal activity. Patent RF № 2448725. Bulletin, 2012. No. 12].
14. Зурочка А.В., Суховой Ю.Г., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Петров С.А., Унгер И.Г., Костоломова Е.Г. Способ повышения репаративной активности. Патент РФ № 2455020. Бюллетень, 2012. № 19. [Zurochka A.V., Sukhovey Yu.G., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Petrov S.A., Unger I.G., Kostolomova E.G. A way to increase reparative activity. RF patent No. 2455020. Bulletin, 2012. No. 19].
15. Зурочка А.В., Суховой Ю.Г., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Петров С.А., Унгер И.Г., Костоломова Е.Г. Способ повышения пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови. Патент РФ № 2465001. Бюллетень, 2012. № 30. [Zurochka A.V., Sukhovey Yu.G., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Petrov S.A., Unger I.G., Kostolomova E.G. A method for increasing the proliferative activity of peripheral blood lymphocytes. RF Patent No. 2465001. Bulletin, 2012. No. 30].
16. Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зурочка А.В., Гриценко В.А. Особенности влияния синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ на рост грамположительных кокков *in vitro* // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2015. № 1. 10 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAZ-2015-1.pdf>. [Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Gritsenko V.A. Features of the effect of a synthetic peptide of the active center of GM-CSF on the growth of gram-positive cocci *in vitro*. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2015, no. 1. 10 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAZ-2015-1.pdf>.
17. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., Чукичев А.В., Забокрицкий Н.А., Сарапульцев А.П., Зурочка А.В. Иммунологические критерии эффективности комплекс-

ной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Бар // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 338-346. [Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Davydova E.V., Chukichev A.V., Zabokritskii N.A., Sarapultsev A.P., Zurochka A.V. Clinical diagnostic criteria of efficiency for combined etiopathogenetic therapy in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 338-346. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CDC-1141.

18. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Сравнительные эффекты клеток фенотипа CD34⁺CD45^{dim} и синтетических пептидов активного центра GM-CSF на процессы репарации кожной раны в эксперимент // Цитокины и воспаление, 2012. Т. 11, № 4 С. 21-25. [Zurochka V.A., Zurochka A.V., Kostolomova E.G., Sukhovey Yu.G., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Comparative effects of cells of the CD34⁺ CD45^{dim} phenotype and synthetic peptides of the active center of GM-CSF on processes repair of skin wounds in the experiment. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation*, 2012, Vol. 11, no. 4, pp. 21-25.

19. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Гриценко В.А. Оценка влияния различных комбинаций синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ и биологически-активных веществ (дефензинов, лизоцима, интерцида и супернатантов клеток CD34⁺) на антибактериальные, иммуотропные и репарационные свойств // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 239-240. [Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Gritsenko V.A. Evaluation of the effect of various combinations of synthetic peptides of the active center of GM-CSF and biologically active substances (defensins, lysozyme, intercid and CD34⁺ cell supernatants) on antibacterial, immunotropic and reparative properties. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 2 (1), pp. 239-240. (In Russ.)]

20. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукардт В.В., Гриценко В.А., Тяпаева Я.В., Черешнев В.А. Феномен наличия уникальной комбинации иммунобиологических свойств у синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2016. № 2. 30 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Dukardt V.V., Gritsenko V.A., Tyapaeva Ya.V., Chereshnev V.A. The phenomenon of a unique combination of immunobiological properties in a synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2016, no. 2, 30 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>.

21. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.

22. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders: a guide for physicians]. Novosibirsk: Nauka, 2009. 274 p.

23. Саркисян Н.Г., Катаева Н.Н., Тузанкина И.А., Меликян С.Г., Зурочка В.А., Зурочка А.В. Оценка эффективности спрея на основе синтетического пептида в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтит // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 3-4. С. 549-558. [Sarkisian N.G., Kataeva N.N., Tuzankina I.A., Melikyan S.G., Zurochka V.A., Zurochka A.V. Assessing efficiency of synthetic peptide-containing spray in combination therapy of chronic generalized periodontitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 3-4, pp. 549-558. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-549-558.

24. Armitage J.O. Emerging applications of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*, 1998, Vol. 92, no. 12, pp. 4491-4508.

25. Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*, 2017, Vol. 77, no. 5, pp. 521-546.

26. Biondo M., Nasa Z., Marshall A., Toh B.H., Alderuccio F. Local transgenic expression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor initiates autoimmunity. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 166, no. 3, pp. 2090-2099.

27. Bischof R.J., Zafirooulos D., Hamilton J.A., Campbell I.K. Exacerbation of acute inflammatory arthritis by the colony-stimulating factors CSF-1 and granulocyte macrophage (GM)-CSF: evidence of macrophage infiltration and local proliferation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, no. 119, pp. 361-367.

28. Blanchard D.K., Michelini-Norris M.B., Pearson C.A., McMillen S., Djeu J.Y. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) by monocytes and large granular lymphocytes stimulated with Mycobacterium avium-M. intracellulare: activation of bactericidal activity by GM-CSF. *Infect. Immun.*, 1991, Vol. 59, no. 7, pp. 2396-2402.

29. Bo L., Wang F., Zhu J., Li J., Deng X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Crit. Care*, 2011, Vol. 15, no. 1, R58. doi: 10.1186/cc10031.

30. Bradbury P.A., Shepherd F.A. Immunotherapy for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2008, no. 3, pp. 164-170.

31. Bradley T.R., Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells *in vitro*. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1966, no. 44, pp. 287-299.
32. Brochériou I., Maouche S., Durand H., Braunersreuther V., le Naour G., Gratchev A., Koskas F., Mach F., Kzhyshkowska J., Ninio E. Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: implication in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2011, Vol. 214, no. 2, pp. 316-324.
33. Brosbøl-Ravnborg A., Hvas C.L., Agnholt J., Dahlerup J.F., Vind I. Toll-like receptor-induced granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion is impaired in Crohn's disease by nucleotide oligomerization domain 2-dependent and -independent pathways. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 155, no. 3, pp. 487-495.
34. Burgess A.W., Camakaris J., Metcalf D. Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J. Biol. Chem.*, 1977, Vol. 252, no. 6, pp. 1998-2003.
35. Burmester G.R., Weinblatt M.E., McInnes I.B., Porter D., Barbarash O., Vatutin M., Szombati I., Esfandiari E., Sleeman M.A., Kane C.D., Cavet G., Wang B., Godwood A., Magrini F., EARTH Study Group. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, Vol. 72, no. 9, pp. 1445-1452.
36. Cakarova L., Marsh L.M., Wilhelm J., Mayer K., Grimminger F., Seeger W., Lohmeyer J., Herold S. Macrophage tumor necrosis factor-alpha induces epithelial expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: impact on alveolar epithelial repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 180, no. 6, pp. 521-532.
37. Campbell I.K., Bendele A., Smith D.A., Hamilton J.A. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor exacerbates collagen induced arthritis in mice. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, Vol. 56, no. 6, pp. 364-368.
38. Carbonneil C., Aouba A., Burgard M., Cardinaud S., Rouzioux C., Langlade-Demoyen P., Weiss L. Dendritic cells generated in the presence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IFN-alpha are potent inducers of HIV-specific CD8 T-cells. *AIDS*, 2003, Vol. 17, no. 12, pp. 1731-1740.
39. Carr P.D., Gustin S.E., Church A.P., Murphy J.M., Ford S.C., Mann D.A., Woltring D.M., Walker I., Ollis D.L., Young I.G. Structure of the complete extracellular domain of the common subunit of the human GM-CSF, IL-3, and IL-5 receptors reveals a novel dimer configuration. *Cell*, 2001, Vol. 104, no. 2, pp. 291-300.
40. Castagnola E., Dufour C. Role of G-CSF and GM-CSF in the management of infections in preterm newborns: an update. *Early Hum. Dev.*, 2014, Vol. 90, no. 2, pp. 15-17.
41. Chen J., Cárcamo J.M., Golde D.W. The alpha subunit of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor interacts with c-Kit and inhibits c-Kit signaling. *J. Biol. Chem.*, 2006, Vol. 281, no. 31, pp. 22421-22426.
42. Choi J.K., Kim K.H., Park H., Park S.R., Choi B.H. Granulocyte macrophage colony stimulating factor shows anti-apoptotic activity in neural progenitor cells via Jak / STAT5-Bcl-2 pathway. *Apoptosis*, 2011, Vol. 16, no. 2, pp. 127-134.
43. Chroneos Z.C., Midde K., Sever-Chroneos Z., Jagannath C. Pulmonary surfactant and tuberculosis. *Tuberculosis*, 2009, Vol. 89, Suppl. 1, pp. 10-14.
44. Conti L., Gessani S. GM-CSF in the generation of dendritic cells from human blood monocyte precursors: recent advances. *Immunobiology*, 2008, Vol. 213, no. 9-10, pp. 859-870.
45. Crawford J., Armitage J., Balducci L., Bennett C., Blayney D.W., Cataland S.R., Dale D.C., Demetri G.D., Erba H.P., Foran J., Freifeld A.G., Goemann M., Heaney M.L., Htoy S., Hudock S., Kloth D.D., Kuter D.J., Lyman G.H., Michaud L.B., Miyata S.C., Tallman M.S., Vadhan-Raj S., Westervelt P., Wong M.K., National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors. *J. Natl Comp. Canc. Netw.*, 2009, Vol. 7, no. 1, pp. 64-83.
46. Crosier K.E., Wong G.G., Mathey-Prevot B., Nathan D.G., Sieff C.A. A functional isoform of the human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor receptor has an unusual cytoplasmic domain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1991, Vol. 88, pp. 7744-7748.
47. Cruz A.F., Santelises M.A., Espinosa O.R., Espinosa D.M., Castillo B.M., Payan J.B., Pando R.H. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: not just another haematopoietic growth factor. *Med. Oncol.*, 2014, Vol. 31, no. 1, pp. 774-788.
48. Denis M., Ghadirian E. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor restricts growth of tubercle bacilli in human macrophages. *Immunol. Lett.*, 1990, Vol. 24, no. 3, pp. 203-206.
49. de Vries E.G., Willemsse P.H., Biesma B. Flare-up of rheumatoid arthritis during GM-CSF treatment after chemotherapy. *Lancet*, 1991, Vol. 338, no. 8765, pp. 517-518.
50. Dewas C., Dang P.M., Gougerot-Pocidallo M.A., El-Benna J. TNF-alpha induces phosphorylation of p47 (phox) in human neutrophils: partial phosphorylation of p47phox is a common event of priming of human neutrophils by TNF-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 8, pp. 4392-4398.
51. Ding D.X., Rivas C.I., Heaney M.L., Raines M.A., Vera J.C., Golde D.W. The alpha subunit of the human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor signals for glucose transport via a phosphorylation in dependent pathway. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1994, Vol. 91, no. 7, pp. 2537-2541.
52. Domen J., Weissman I.L. Hematopoietic stem cells need two signals to prevent apoptosis; BCL-2 can provide one of these, Kitl/c-Kit signalling the other. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 7, pp. 1707-1718.
53. Dou J., Tang Q., Yu F., Yang H., Zhao F., Weiguo X., Jing W., Weihua H., Kai H., Chunsheng L., Xiang F.H., Yaqing W. Investigation of immunogenic effect of the BCG priming and Ag85A- GM-CSF boosting in Balb/c mice model. *Immunobiology*, 2010, Vol. 215, no. 2, pp. 133-142.

54. Dranoff G., Crawford A.D., Sadelain M., Ream B., Rashid A., Bronson R.T., Dickersin G.R., Bachurski C.J., Mark E.L., Whittsett J.A. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science*, 1994, Vol. 264, no. 5159, pp. 713-716.
55. Egea L., Hirata Y., Kagnoff M.F. GM-CSF: a role in immune and inflammatory reactions in the intestine. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, Vol. 4, no. 6, pp. 723-731.
56. Exley M.A., Koziel M.J. To be or not to be NKT: natural killer T cells in the liver. *Hepatology*, 2004, Vol. 40, no. 5, pp. 1033-1040.
57. Fanger N.A., Liu C., Guyre P.M., Wardwell K., O'Neil J., Guo T.L., Christian T.P., Mudzinski S.P., Gosselin E.J. Activation of human T cells by major histocompatibility complex class II expressing neutrophils: proliferation in the presence of superantigen, but not tetanus toxoid. *Blood*, 1997, Vol. 89, no. 11, pp. 4128-4135.
58. Francisco-Cruz A., Mata-Espinosa D., Estrada-Parra S., Xing Z., Hernandez-Pando R. Immunotherapeutic effects of recombinant adenovirus encoding granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in experimental pulmonary tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2013, Vol. 171, no. 3, pp. 283-297.
59. Freyer G., Ligneau B., Trillet-Lenoir V. Colony-stimulating factors in the prevention of solid tumors induced by chemotherapy in patients with febrile neutropenia. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1998, Vol. 10, no. 1, pp. 3-9.
60. Fukuzawa H., Sawada M., Kayahara T., Morita-Fujisawa Y., Suzuki K., Seno H., Takaishi S., Chiba T. Identification of GM-CSF in Paneth cells using single-cell RT-PCR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, Vol. 312, no. 4, pp. 897-902.
61. Garcia J.A., Mekhail T., Elson P., Wood L., Bukowski R.M., Dreicer R., Rini B.I. Phase I/II trial of subcutaneous interleukin-2, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon- α in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.*, 2012, Vol. 109, no. 1, pp. 63-69.
62. Giralt S., Costa L., Schriber J., DiPersio J., Maziarz R., McCarty J., Haughnessy P., Snyder E., Bensinger W., Copelan E., Hosing C., Negrin R., Bo Petersen F., Rondelli D., Soiffer R., Leathe H., Pazzalia A., Devine S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2014, Vol. 20, no. 3, pp. 295-308.
63. Gomez-Cambronero J., Horn J., Paul C.C., Baumann M.A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a chemoattractant cytokine for human neutrophils: involvement of the ribosomal p70 S6 kinase signaling pathway. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 12, pp. 6846-6855.
64. Gonzalez-Juarrero M., Hattle J.M., Izzo A., Junqueira-Kipnis A.P., Shim T.S., Trapnell B.C., Cooper A.M., Orme I.M. Disruption of granulocyte macrophage-colony stimulating factor production in the lungs severely affects the ability of mice to control mycobacterium tuberculosis infection. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, Vol. 77, no. 6, pp. 914-922.
65. Gough N.M., Gough J., Metcalf D., Kelso A., Grail D., Nicola N.A., Burgess A.W., Dunn A.R. Molecular cloning of cDNA encoding a murine haematopoietic growth regulator, granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Nature*, 1984, Vol. 309, no. 5971, pp. 763-767.
66. Grabstein K.H., Urdal D.L., Tushinski R.J., Mochizuki D.Y., Price V.L., Cantrell M.A., Gillis S., Conlon P.J. Induction of macrophage tumoricidal activity by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Science*, 1986, Vol. 232, no. 4749, pp. 506-508.
67. Groot R.P., Coffey P.J., Koenderman L. Regulation of proliferation, differentiation and survival by the IL-3/IL-5/GM-CSF receptor family. *Cell Signal*, 1998, Vol. 10, no. 9, pp. 619-628.
68. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 7, pp. 533-544.
69. Hamilton J.A., Anderson G.P. GM-CSF biology. *Growth Factors*, 2004, Vol. 22, no. 4, pp. 225-231.
70. Hamilton J.A., Whitty G.A., Stanton H., Meager A. Effects of macrophage-colony stimulating factor on human monocytes: induction of expression of urokinase-type plasminogen activator, but not of secreted prostaglandin E2, interleukin-6, interleukin-1, or tumour necrosis factor-alpha. *J. Leukoc. Biol.*, 1993, Vol. 53, no. 6, pp. 707-714.
71. Hansen G., Hercus T.R., McClure B.J., Stomski F.C., Dottore M., Powell J., Ramshaw H., Woodcock J.M., Xu Y., Guthridge M., McKinstry W.J., Lopez A.F., Parker M.W. The structure of the GM-CSF receptor complex reveals a distinct mode of cytokine receptor activation. *Cell*, 2008, Vol. 134, no. 3, pp. 496-507.
72. Hansen G., Hercus T.R., Xu Y., Lopez A.F., Parker M.W., McKinstry W.J. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the ternary human GM-CSF receptor complex. *Acta Crystallogr. Section F Struct. Biol. Commun.*, 2008, Vol. 64, no. 8, pp. 711-714.
73. Hao N.B., Lü M.H., Fan Y.H., Cao Y.L., Zhang Z.R., Yang S.M. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, Vol. 242, pp. 8094-8098.
74. Hart P.H., Whitty G.A., Piccoli D.S., Hamilton J.A. Synergistic activation of human monocytes by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IFN-gamma. Increased TNF-alpha but not IL-1 activity. *J. Immunol.*, 1988, Vol. 141, no. 5, pp. 1516-1521.
75. Hazenberg B.P., van Leeuwen M.A., Van Rijswijk M.H., Stern A.C., Vellenga E. Correction of granulocytopenia in Felty's syndrome by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Simultaneous induction of interleukin-6 release and flare-up of the arthritis. *Blood*, 1989, Vol. 74, no. 8, pp. 2769-2770.
76. Hege K.M., Carbone D.P. Lung cancer vaccines and gene therapy. *Lung Cancer*, 2003, Vol. 41, Suppl. 1, pp. 103-113.

77. Herold S., Mayer K., Lohmeyer J. Acute lung injury. How macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair. *Front. Immunol.*, 2001, Vol. 2, 65. doi: 10.3389/fimmu.2011.00065.
78. Hesske L., Vincenzetti C., Heikenwalder M., Prinz M., Reith W., Fontana A., Suter T. Induction of inhibitory central nervous system-derived and stimulatory blood-derived dendritic cells suggests a dual role for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in central nervous system inflammation. *Brain*, 2010, Vol. 133, no. 6, pp. 1637-1654.
79. Higano C.S., Schellhammer P.F., Small E.J., Burch P.A., Nemunaitis J., Yuh L., Provost N., Frohlich M.W. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*, 2009, Vol. 115, no. 16, pp. 3670-3679.
80. Hirata Y., Egea L., Dann S.M., Eckmann L., Kagnoff M.F. GM-CSF-facilitated dendritic cell recruitment and survival govern the intestinal mucosal response to a mouse enteric bacterial pathogen. *Cell Host Microbe*, 2010, Vol. 7, no. 2, pp. 151-163.
81. Holt G.E., Disis M.L. Immune modulation as a therapeutic strategy for non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*, 2009, Vol. 9, Suppl. 1, pp. 13-19.
82. Hornell T.M., Beresford G.W., Bushey A., Boss J.M., Mellins E.D. Regulation of the class II MHC pathway in primary human monocytes by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 5, pp. 2374-2383.
83. Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P., Basar M., Yang H., Arcuri F., Li M., Kocamaz E., Buchwalder L., Rahman M., Kayisli U., Schatz F., Toti P., Lockwood C.J. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Pathol.*, 2010, Vol. 177, no. 5, pp. 2472-2482.
84. Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S., Ayala A. The new normal: immuno-modulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol. Med.*, 2014, Vol. 20, no. 4, pp. 224-233.
85. Jiang D., Schwarz H. Regulation of granulocyte and macrophage populations of murine bone marrow cells by G-CSF and CD137 protein. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, no. 12, e15565. doi: 10.1371/journal.pone.0015565.
86. Jokhi P.P., King A., Loke Y.W. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Hum. Reprod.*, 1994, Vol. 9, no. 9, pp. 1660-1669.
87. Jost M.M., Ninci E., Meder B., Kempf C., Royen N.V., Hua J., Berger B., Hoefer I., Modolell M., Buschmann I. Divergent effects of GM-CSF and TGF-beta-1 on bone marrow-derived macrophage arginase-1 activity, MCP-1 expression, and matrix metalloproteinase-12: a potential role during arteriogenesis. *FASEB J.*, 2003, Vol. 17, no. 15, pp. 2281-2283.
88. Kellar R.S., Lancaster J.J., Thai H.M., Juneman E., Johnson N.M., Byrne H.G., Stansifer M., Arsanjani R., Baer M., Bebbington C., Flashner M., Yarranton G., Goldman S. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reduces the number of activated tissue macrophages and improves left ventricular function following myocardial infarction in a rat coronary-artery ligation model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2011, Vol. 57, no. 5, pp. 568-574.
89. Khaled Y.S., Ammori B.J., Elkord E. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: recent progress and prospects. *Immunol. Cell Biol.*, 2013, Vol. 91, no. 8, pp. 493-502.
90. Kim D.H., Sandoval D., Reed J.A., Matter E.K., Tolod E.G., Woods S.C., Seeley R.J. The role of GM-CSF in adipose tissue inflammation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, Vol. 295, no. 5, pp. 1038-1046.
91. Kim W., Seong J., Oh H.J., Koom W.S., Choi K.-J., Yun C.-O. A novel combination treatment of armed oncolytic adenovirus expressing IL-12 and GM-CSF with radiotherapy in murine hepatocarcinoma. *J. Radiat. Res.*, 2011, Vol. 52, no. 5, pp. 646-654.
92. Kleff V., Sorg U.R., Bury C., Suzuki T., Rattmann I., Jerabek-Willemsen M., Poremba C., Flasshove M., Opalka B., Trapnell B., Dirksen U., Moritz T. Gene therapy of β c-deficient pulmonary alveolar proteinosis (β c-PAP): studies in a murine *in vivo* Model. *Mol. Ther.*, 2008, Vol. 16, no. 4, pp. 757-764.
93. Kobayashi N., Saeki K., Yuo A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 induce cell cycle progression through the synthesis of c-Myc protein by internal ribosome entry site-mediated translation via phosphatidylinositol 3-kinase pathway in human factor-dependent leukemic cells. *Blood*, 2003, Vol. 102, no. 9, pp. 3186-3195.
94. Korzenik J.R., Dieckgraefe B.K., Valentine J.F., Hausman D.F., Gilbert M.J., Sargramostim in Crohn's disease study group. Sargramostim for active Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005, Vol. 352, no. 21, pp. 2193-2201.
95. Kowanko I.C., Ferrante A., Harvey D.P., Carman K.L. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments neutrophil killing of *Torulopsis glabrata* and stimulates neutrophil respiratory burst and degranulation. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, Vol. 83, pp. 225-230.
96. Krausgruber T., Blazek K., Smallie T., Alzabin S., Lockstone H., Sahgal N., Hussell T., Feldmann M., Udalova I.A. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, no. 3, pp. 231-238.
97. Kutsuna H., Suzuki K., Kamata N., Kato T., Hato F., Mizuno K., Kobayashi H., Ishii M., Kitagawa S. Actin reorganization and morphological changes in human neutrophils stimulated by TNF, GM-CSF, and G-CSF: the role of MAP kinases. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2004, Vol. 286, no. 1, pp. 55-64.

98. Lane T.A., Law P., Maruyama M., Young D., Burgess J., Mullen M., Mealiffe M., Terstappen L.W., Hardwick A., Moubayed M. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 1995, Vol. 85, no. 1, pp. 275-282.
99. Lang R.A., Metcalf D., Cuthbertson R.A., Lyons I., Stanley E., Kelso A., Kannourakis G., Williamson D.J., Klintworth G.K., Gonda T.J. Transgenic mice expressing a hemopoietic growth factor gene (GM-CSF) develop accumulations of macrophages, blindness, and a fatal syndrome of tissue damage. *Cell*, 1987, Vol. 51, no. 4, pp. 675-686.
100. Lee F., Yokota T., Otsuka T., Gemmell L., Larson N., Luh J., Arai K., Rennick D. Isolation of cDNA for a human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by functional expression in mammalian cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1985, Vol. 82, no. 13, pp. 4360-4364.
101. Lee A.Y., Chung H.K., Bae E.K., Hwang J.S., Sung B.W., Cho C. W., Kim J., Lee K., Han J.Y., Lee C., Youn H.J. A recombinant human G-CSF/GM-CSF fusion protein from E. coli showing colony stimulating activity on human bone marrow cells. *Biotechnol. Lett.*, 2003, Vol. 25, no. 3, pp. 205-211.
102. Leukine. Prescribing information. 2013. URL: <http://products.sanofi.us/Leukine/Leukine.html> Accessed on September 2013.
103. Li N., Yu Y.Z., Yu W.Y., Sun Z.W. Enhancement of the immunogenicity of DNA replicon vaccine of Clostridium botulinum neurotoxin serotype A by GM-CSF gene adjuvant. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2011, no. 33, pp. 211-219.
104. Lilly M.B., Zemskova M., Frankel A.E., Salo J., Kraft A.S. Distinct domains of the human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor alpha subunit mediate activation of Jak/Stat signalling and differentiation. *Blood*, 2001, Vol. 97, pp. 1662-1670.
105. Liontos L.M., Dissanayake D., Ohashi P.S., Weiss A., Dragone L.L., McGlade C.J. The Src-like adaptor protein regulates GM-CSFR signalling and monocytic dendritic cell maturation. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 1923-1933.
106. Lu H., Xing Z., Brunham R.C. GM-CSF transgene-based adjuvant allows the establishment of protective mucosal immunity following vaccination with inactivated *Chlamydia trachomatis*. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, pp. 6324-6331.
107. Lutz E., Yeo C.J., Lillemo K.D., Biedrzycki B., Kobrin B., Herman J., MSc Sugar E., Piantadosi S., Cameron J.L., Solt S., Onners B., Tartakovsky I., Choi M., Sharma R., Illei P.B., Ralph H.H., Abrams R.A., Le D., Elizabeth J., Laheru D. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma: a phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann. Surg.*, 2011, Vol. 253, no. 2, pp. 328-335.
108. Marlow N., Morris T., Brocklehurst P., Carr R., Cowan F.M., Patel N., Petrou S., Redshaw M.E., Modi N., Dore C. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: outcomes at 2 years. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2013, Vol. 98, no. 1, pp. 46-53.
109. Martinez-Moczygemba M., Doan M.L., Elidemir O., Fan L.L., Cheung S.W., Lei J.T., Moore J.P., Tavana G., Lewis L.R., Zhu Y., Muzny D.M., Gibbs R.A., Huston D.P. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GMCSFR(alpha) gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, pp. 2711-2716.
110. Matsuguchi T., Zhao Y., Lilly M., Kraft A.S. The cytoplasmic domain of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GMCSF) receptor subunit is essential for both GM-CSF-mediated growth and differentiation. *J. Biol. Chem.*, 1997, Vol. 272, pp. 17450-17459.
111. McClure B.J., Hercus T.R., Cambareri B.A., Woodcock J.M., Bagley C.J., Howlett G.J., Lopez A.F. Molecular assembly of the ternary granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor complex. *Blood*, 2003, Vol. 101, pp. 1308-1315.
112. McCormick S., Santosuosso M., Zhang X.Z., Xing Z. Manipulation of dendritic cells for host defence against intracellular infections. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006, Vol. 34, pp. 283-286.
113. Mera S., Tatulescu D., Cismaru C., Bondor C., Slavcovici A., Zanc V., Carstina D., Oltean M. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*, 2011, Vol. 119, pp. 155-163.
114. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood*, 2008, Vol. 111, pp. 485-491.
115. Miah M.A., Yoon C.H., Kim J., Jang J., Seong Y.R., Bae Y.S. CISH is induced during DC development and regulates DC-mediated CTL activation. *Eur. J. Immunol.*, 2012, Vol. 42, pp. 58-68.
116. Moldenhauer L.M., Keenihan S.N., Hayball J.D., Robertson S.A. GM-CSF is an essential regulator of T cell activation competence in uterine dendritic cells during early pregnancy in mice. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, pp. 7085-7096.
117. Molineux G. Granulocyte colony-stimulating factors. *Cancer Treat. Res.*, 2011. Vol. 157, pp. 33-53.
118. Mollah Z.U., Aiba S., Nakagawa S., Mizuashi M., Ohtani T., Yoshino Y., Tagami H. Interleukin-3 in cooperation with transforming growth factor beta induces granulocyte macrophage colony stimulating factor independent differentiation of human CD34⁺ hematopoietic progenitor cells into dendritic cells with features of langerhans cells. *J. Invest. Dermat.*, 2003, Vol. 121, no. 6, pp. 1397-1401.
119. Morstyn G., Burgess A.W. Hemopoietic growth factors: a review. *Cancer Res.*, 1988. Vol. 48, pp. 5624-5637.

120. Mudzinski S.P., Christian T.P., Guo T.L., Cirenza E., Hazlett K.R., Gosselin E.J. Expression of HLA-DR (major histocompatibility complex class II) on neutrophils from patients treated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for mobilization of stem cells. *Blood*, 1995, Vol. 86, pp. 2452-2453.
121. Nambiar J.K., Ryan A.A., Kong C.U., Britton W.J., Triccas J.A. Modulation of pulmonary DC function by vaccine-encoded GM-CSF enhances protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur. J. Immunol.*, 2010, Vol. 40, no. 1, pp. 153-161.
122. Newman S.L., Gootee L. Colony-stimulating factors activate human macrophages to inhibit intracellular growth of *Histoplasma capsulatum* yeasts. *Infect. Immun.*, 1992, Vol. 60, no. 11, pp. 4593-4597.
123. Olivares J., Kumar P., Yu Y., Maples P.B., Senzer N., Bedell C., Barve M., Tong A., Pappen B.O., Kuhn J., Magee M., Wallraven G., Nemunaitis J. Phase I trial of TGF-(beta)2antisense GM-CSF gene-modified autologous tumor cell (TAG) vaccine. *Clin. Cancer Res.*, 2011, Vol. 17, no. 1, pp. 183-192.
124. O'Mahony D.S., Pham U., Iyer R., Hawn T.R., Liles W.C. Differential constitutive and cytokine-modulated expression of human Toll-like receptors in primary neutrophils, monocytes, and macrophages. *Int. J. Med. Sci.*, 2008, Vol. 5, no. 1, pp. 1-8.
125. Oren H., Erbay A.R., Balci M., Cehreli S. Role of novel biomarkers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *Angiology*, 2007, Vol. 58, no. 2, pp. 148-155.
126. Page A.V., Liles W.C. Colony-stimulating factors in the prevention and management of infectious diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2011, Vol. 25, no. 4, pp. 803-817.
127. Paine R.3rd, Wilcoxon S.E., Morris S.B., Sartori C., Baleeiro C.E., Matthay M.A., Christensen P.J. Transgenic overexpression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor in the lung prevents hyperoxic lung injury. *Am. J. Pathol.*, 2003, Vol. 163, no. 6, pp. 2397-2406.
128. Peelen E., Muris A.H., Damoiseaux J., Knippenberg S., Broens K., Smolders J., Cohen Tervaert J.W., Hupperts R., Thewissen M. GM-CSF production by CD4⁺ T cells in MS patients: Regulation by regulatory T cells and vitamin D. *J. Neuroimmunol.*, 2015, no. 280, pp. 36-42.
129. Perricone R., de Carolis C., Giacomelli R., Guarino M.D., De Sanctis G., Fontana L. GM-CSF and pregnancy: evidence of significantly reduced blood concentrations in unexplained recurrent abortion efficiently reverted by intravenous immunoglobulin treatment. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2003, Vol. 50, no. 3, pp. 232-237.
130. Raines M.A., Liu L., Quan S.G., Joe V., DiPersio J.F., Golde D.W. Identification and molecularcloning of a soluble human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1991, no. 88, pp. 8203-8207.
131. Robertson S.A., Seamark R.F., Guilbert L.J., Wegmann T.G. The role of cytokines in gestation. *Crit. Rev. Immunol.*, 1994, Vol. 14, no. 3-4, pp. 239-292.
132. Roilides E., Blake C., Holmes A., Pizzo P.A., Walsh T.J. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma prevent dexamethasone-induced immunosuppression of antifungal monocyte activity against *Aspergillus fumigatus* hyphae. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1996, Vol. 34, no. 1, pp. 63-69.
133. Roilides E., Mertins S., Eddy J., Walsh T.J., Pizzo P.A., Rubin M. Impairment of neutrophil chemotactic and bactericidal function in children infected with human immunodeficiency virus type 1 and partial reversal after *in vitro* exposure to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Pediatr.*, 1990, Vol. 117, no. 4, pp. 531-540.
134. Ryan A.A., Wozniak T.M., Shklovskaya E., O'Donnell M.A., de St Groth B.F., Britton W.J., Triccas J.A. Improved protection against disseminated tuberculosis by *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin secreting murine GM-CSF is associated with expansion and activation of APCs. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 12, pp. 18-24.
135. Saitoh T., Kishida H., Tsukada Y., Fukuma Y., Sano J., Yasutake M., Fukuma N., Kusama Y., Hayakawa H. Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, Vol. 35, no. 3, pp. 655-665.
136. Sawada M., Itoh Y., Suzumura A., Marunouchi T. Expression of cytokine receptors in cultured neuronal and glial cells. *Neurosci. Lett.*, 1993, Vol. 160, no. 2, pp. 131-134.
137. Scarpellini F., Sbracia M. Effectiveness of GM-CSF 1 in the treatment of habitual abortion in a controlled study. *Fertil. Steril.*, 2003, Vol. 80, Suppl. 3, 288. doi: 10.1016/S0015-0282(03)01737-0.
138. Schadendorf D. Melanoma vaccines. *Drug News Perspect.*, 2000, Vol. 13, no. 2, pp. 85-90.
139. Schiffman K., Disis M.L. HER-2/neu peptide- based vaccines, with GM-CSF as an adjuvant, in patients with advanced-stage HER2/neu-expressing cancers. *Clin. Lung Cancer*, 2000, Vol. 2, no. 1, pp. 74-77.
140. Schneeberger A., Luhrs P., Kutil R., Steinlein P., Schild H., Schmidt W., Stingl G. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-based melanoma cell vaccines immunize syngeneic and allogeneic recipients via host dendritic cells. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 10, pp. 5180-5187.
141. Schweizerhof M., Stosser S., Kurejova M., Njoo C., Gangadharan V., Agarwal N., Schmelz M., Bali K.K., Michalski C.W., Brugger S., Dickenson A., Simone D.A., Kuner R. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, no. 7, pp. 802-807.
142. Selgas R., Fernández de Castro M., Jiménez C., Selgas R., Cárcamo C., Contreras T., Bajo M.A., Vara F., Corbí A. Immunomodulation of peritoneal macrophages by granulocyte granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in humans. *Kidney Int.*, 1996, Vol. 50, no. 6, pp. 2070-2078.

143. Sheridan J.W., Metcalf D. A low molecular weight factor in lung-conditioned medium stimulating granulocyte and monocyte colony formation *in vitro*. *J. Cell. Physiol.*, 1973, Vol. 81, no. 1, pp. 11-23.
144. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nature*, 2003. Vol. 3, no. 11, pp. 900-911.
145. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 3, pp. 787-795.
146. Slingluff C.L., Petroni G.R., Yamshchikov G.V., Barnd D.L., Eastham S., Galavotti H., Patterson J.W., Deacon D.H., Hibbitts S., Teates D., Neese P.Y., Grosh W.W., Chianese-Bullock K.A., Woodson E.M.H., Wiernasz C.J., Merrill P., Gibson J., Ross M., Engelhard V.H. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J. Clin. Oncol.*, 2003, Vol. 21, no. 21, pp. 4016-4026.
147. Sonderegger I., Iezzi G., Maier R., Schmitz N., Kurrer M., Kopf M. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 10, pp. 2281-2294.
148. Spandorfer S.D., Barmat L.I., Liu H.C., Mele C., Veeck L., Rosenwaks Z. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by autologous endometrial co-culture is associated with outcome for *in vitro* fertilization patients with a history of multiple implantation failures. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1998, Vol. 40, no. 5, pp. 377-381.
149. Staff C., Mozaffari F., Haller B.K., Wahren B., Liljefors M. A Phase I safety study of plasmid DNA immunization targeting carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients. *Vaccine*, 2011, Vol. 29, no. 39, pp. 6817-6822.
150. Steinwede K., Tempelhof O., Bolte K., Maus R., Bohling J., Ueberberg B., Länger F., Christman J.W., Paton J.C., Ask K., Maharaj S., Kolb M., Gauldie J., Welte T., Maus U.A. Local delivery of GM-CSF protects mice from lethal pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 10, pp. 5346-5356.
151. Stösser S., Schweizerhof M., Kuner R. Hematopoietic colony-stimulating factors: new players in tumor-nerve interactions. *J. Mol. Med.*, 2011, Vol. 89, no. 4, pp. 321-329.
152. Sugiyama Y., Yagita Y., Oyama N., Terasaki Y., Omura-Matsuoka E., Sasaki T., Kitagawa K. Granulocyte colony-stimulating factor enhances arteriogenesis and ameliorates cerebral damage in a mouse model of ischemic stroke. *Stroke*, 2011, Vol. 42, no. 3, pp. 770-775.
153. Sun X., Hodge L.M., Jones H.P., Tabor L., Simecka J.W. Co-expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with antigen enhances humoral and tumor immunity after DNA vaccination. *Vaccine*, 2002, Vol. 20, no. 9-10, pp. 1466-1474.
154. Szeliga J., Daniel D.S., Yang C.-H., Sever-Chroneos Z., Jagannath C., Chroneos Z.C. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis. *Tuberculosis*, 2008, Vol. 88, no. 1, pp. 7-20.
155. Takahashi G.W., Andrews 3rd D.F., Lilly M.B., Singer J.W., Alderson M.R. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 on interleukin-8 production by human neutrophils and monocytes. *Blood*, 1993, Vol. 81, no. 2, pp. 357-364.
156. Tanimoto A., Murata Y., Wang K.Y., Tsutsui M., Kohno K., Sasaguri Y. Monocyte chemoattractant protein-1 expression is enhanced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor via Jak2-Stat5 signalling and inhibited by atorvastatin in human monocytic U937 cells. *J. Biol. Chem.*, 2008, Vol. 283, no. 8, pp. 4643-4651.
157. Tazawa R., Trapnell B.C., Inoue Y., Arai T., Takada T., Nasuhara Y. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care*, 2010, Vol. 181, no. 12, pp. 1345-1354.
158. Tisato V., Secchiero P., Rimondi E., Giancesini S., Menegatti E., Casciano F., Zamboni P., Zauli G. GM-CSF Exhibits Anti-Inflammatory Activity on Endothelial Cells Derived from Chronic Venous Disease Patients. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 561689. doi: 10.1155/2013/561689.
159. Tu J., Karasavvas N., Heaney M.L., Vera J.C., Golde D.W. Molecular characterization of a granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor alpha subunit-associated protein, GRAP. *Blood*, 2000, Vol. 96, no. 3, pp. 794-799.
160. Ueno H., Klechevsky E., Morita R., Cao T., Matsui T., Di Pucchio T., Connolly J., Fay J.W., Pascual V., Palucka A.K., Banchereau J. Dendritic cell subsets in health and disease. *Immunol. Rev.*, 2007, Vol. 219, pp. 118-142.
161. Vadhan-Raj S., Keating M., LeMaistre A., Hittelman W.N., McCredie K., Trujillo J.M., Broxmeyer H.E., Henney C., Gutterman J.U. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 1987, Vol. 317, no. 25, pp. 1545-1552.
162. Valentine J.F., Fedorak R.N., Feagan B., Fredlund P., Schmitt R., Ni P., Humphries T.J. Steroid-sparing properties of sargramostim in patients with corticosteroid dependent Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Gut*, 2009, Vol. 58, no. 10, pp. 1354-1362.
163. van Nieuwenhuijze A., Koenders M., Roeleveld D., Sleeman M.A., van den Berg W., Wicks I. P. GM-CSF as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Mol. Immunol.*, 2013, Vol. 56, no. 4, pp. 675-682.
164. Vogela D., Glima J. E., Stavenuitera A., Breura M., Heijnena P., Amorob S., Dijkstra C.D., Beelena R.H.J. Department Human macrophage polarization *in vitro*: Maturation and activation methods compared. *Immunobiology*, 2014, Vol. 219 no. 9, pp. 695-703.

165. Wang J., Zganiacz A., Xing Z. Enhanced immunogenicity of BCG vaccine by using a viral-based GM-CSF transgene adjuvant formulation. *Vaccine*, 2002, Vol. 20, no. 23-24, pp. 2887-2898.
166. Wang L., Qi X., Sun Y., Liang L., Ju D. Adenovirus-mediated combined P16 gene and GM-CSF gene therapy for the treatment of established tumor and induction of antitumor immunity. *Cancer Gene Ther.*, 2002, Vol. 9, no. 10, pp. 819-824.
167. Wang L., Miyahara Y., Kato T., Wang L., Aota T., Kuribayashi K., Shiku H. Essential roles of tumor-derived helper T-cell epitopes for an effective peptide-based tumor vaccine. *Cancer Immun.*, 2003, Vol. 3, no. 1, pp. 3-16.
168. Wang H., Zhang G., Wen Y., Yang S., Xia X., Fu Z.F. Intracerebral administration of recombinant rabies virus expressing GM-CSF prevents the development of rabies after infection with street virus. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 9, e25414. doi: 10.1371/journal.pone.0025414.
169. Wang H., Wen Y., Polan M.L., Boostanfar R., Feinman M., Behr B. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes follicular development in the newborn rat *in vivo*. *Hum. Reprod.*, 2005, Vol. 20, no. 10, pp. 2749-2756.
170. Wurfel W. G-CSF and GM-CSF: Clinical applications in reproductive medicine. In: *in vitro* fertilization. A textbook of current and emerging methods and devices / By ed. Z.P. Nagy, A.C. Varghese, A. Agarwal. Switzerland AG: Springer Nature 2019, pp. 751-763.
171. Xing Z., Braciak T., Ohkawara Y., Sallenave J.M., Foley R., Sime P.J., Jordana M., Graham F.L., Gaudie J. Gene transfer for cytokine functional studies in the lung: the multifunctional role of GM-CSF in pulmonary inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 1996, Vol. 59, no. 4, pp. 481-488.
172. Zhao Y., Chegini N. The expression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and receptors in human endometrium. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1999, Vol. 42, no. 5, pp. 303-311.
173. Zhang Y., Cheng S., Zhang M., Zhen L., Pang D., Zhang Q., Li Z. High-infiltration of tumor-associated macrophages predicts unfavorable clinical outcome for node-negative breast cancer. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 9, e76147. doi: 10.1371/journal.pone.0076147.
174. Zhang X., Divangahi M., Ngai P., Santosuosso M., Millar J., Zganiacz A., Wang J., Bramson J., Xing Z. Intramuscular immunization with a monogenic plasmid DNA tuberculosis vaccine: enhanced immunogenicity by electroporation and co-expression of GM-CSF transgene. *Vaccine*, 2007, Vol. 25, no. 7, pp. 1342-1352.

Авторы:

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; профессор кафедры «Пищевые биотехнологии», заведующий лабораторией иммунобиотехнологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Зурочка В.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; профессор кафедры «Пищевые биотехнологии», старший научный сотрудник лаборатории иммунобиотехнологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Authors:

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Professor, Department of Food Biotechnology, Head, Laboratory of Immunobiotechnology, South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Zurochka V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Senior Research Associate, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Professor, Department of Food Biotechnology, Senior Research Associate, Laboratory of Immunobiotechnology South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Добрынина М.А. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Гриценко В.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Оренбург, Россия

Dobrynina M.A., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Gritsenko V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Persistence and Symbiosis of Microorganisms, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Поступила 28.02.2021
Отправлена на доработку 25.04.2021
Принята к печати 18.05.2021

Received 28.02.2021
Revision received 25.04.2021
Accepted 18.05.2021