

РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Останин А.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Смена существующих парадигм относительно регенеративного потенциала центральной нервной системы (ЦНС) и роли иммунных клеток в процессах восстановления поврежденной нервной ткани открывают новые перспективы лечения неврологических расстройств на основе иммунотерапевтических подходов. Настоящий обзор посвящен анализу роли макрофагов в восстановлении повреждений в ЦНС и включает данные о функциональной гетерогенности клеток микроглии и макрофагов моноцитарного происхождения, путях рекрутирования моноцитов в ЦНС, взаимоотношении клеток микроглии и рекрутируемых макрофагов и балансе M1/M2-клеток при нейропатологии. Кроме того, в обзоре приводится экспериментальное обоснование участия макрофагов в восстановлении повреждений ЦНС и рассматриваются механизмы регенеративной активности макрофагов. Приведенные данные позволяют рассматривать макрофаги в качестве новой мишени терапевтических воздействий для подавления нейровоспалительной реакции и усиления репаративных процессов. Первые шаги в этой области свидетельствуют о перспективности применения моноцитов/макрофагов или технологий M1→M2 переключения в лечении неврологических расстройств и обосновывают необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: ЦНС, макрофаги, микроглия, макрофаги моноцитарного происхождения, функциональные фенотипы, нейрорепарация, нейрогенез, ангиогенез, ДЦП, инсульт, регенеративная иммунотерапия

THE ROLE OF MACROPHAGES IN DAMAGE RECOVERY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM: NEW OPTIONS FOR TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Ostanin A.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Evolution of existing paradigms on regenerative capacity of the central nervous system (CNS) and eventual role of immune cells in restoration of damaged nervous tissue offers new prospectives in treatment

Адрес для переписки:

Черных Елена Рэмовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 236-03-29.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: ct_lab@mail.ru

Address for correspondence:

Chernykh Elena R.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str. 14.
Phone: 7 (383) 236-03-29.
Fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: ct_lab@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Р. Черных, Е.Я. Шевела, А.А. Останин «Роль макрофагов в восстановлении повреждений центральной нервной системы: новые возможности в лечении неврологических расстройств» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 7-18. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-7-18

For citation:

E.R. Chernykh, E.Ya. Shevela, A.A. Ostanin "The role of macrophages in damage recovery of central nervous system: new options for treatment of neurological disorders", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 7-18.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-7-18

© Черных Е.Р. и соавт., 2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-7-18>

of neurological disorders based on immunotherapeutic approaches. Present review article addresses a role of macrophages in restoration of damaged CNS and provides data on functional heterogeneity of resident tissue macrophages (microglia), and monocyte-derived macrophages. We discuss possible ways of monocyte recruitment to CNS, relationships between microglia and recruited macrophages, as well as M1/M2 balance in neurological conditions. Moreover, the review proposes an experimental rationale for macrophage engagement into the CNS damage reconstruction, and concerns the mechanisms of macrophage regenerative activity. In summary, the data presented here allow us to suggest macrophages as a novel therapeutic target for suppression of neuroinflammation and enhancement of reparative processes. The first steps in the field are encouraging, with respect to clinical application of monocytes/macrophages or M1→M2 switching technologies for treatment of the neurological disorders, thus presuming a need for further research in this direction.

Keywords: central nervous system, macrophages, microglia, monocyte-derived macrophages, functional phenotypes, neuroprotection, neuroregeneration, angiogenesis, cerebral palsy, stroke, regenerative immunotherapy

Введение

Последние годы ознаменовались пересмотром существующих парадигм относительно регенеративного потенциала центральной нервной системы (ЦНС) и роли иммунных клеток в восстановлении поврежденной нервной ткани. Во-первых, стало очевидно, что головной и спинной мозг у взрослого человека остается пластичным и при повреждении обладает регенеративной способностью [40], хотя значительно в меньшей степени по сравнению с другими органами и тканями. Во-вторых, выяснилось, что иммунологическая привилегированность ЦНС не является абсолютной, и иммунные клетки проникают в ткани мозга, особенно в условиях патологии [43]. В-третьих, была существенно переосмыслена роль иммунных клеток и показано, что для восстановления поврежденной нервной ткани необходима активация макрофагов и клеток микроглии [21], которые удаляют клеточный детрит и осуществляют тонкую регуляцию нейрорегенеративных процессов [15, 35, 57, 79].

Целью настоящего обзора является представление данных о роли макрофагов в восстановлении повреждений в ЦНС и механизмах регенеративной активности макрофагов, а также обсуждение возможности использования макрофагов в качестве новой мишени терапевтических воздействий при лечении неврологических расстройств.

«Неиммунные» функции макрофагов

Макрофаги, открытые Мечниковым И.И. более 100 лет тому назад, долгое время воспринимались исключительно как клетки, защищающие от бактерий и патогенов. Однако позднее стало ясно, что функции этих клеток намного шире. Макрофаги в период эмбрионального развития определяют направленность дифференцировки клеток и их дальнейшую судьбу (т.е. выбор между выживаемостью и апоптозом), осуществ-

ляют элиминацию апоптотических клеток, контролируют тканевую морфогенез, а также обеспечивают структурирование сосудистой сети, участвуя в процессах ангиогенеза, образования сосудистых анастомозов, деградации внеклеточного матрикса и индукции апоптоза эндотелиоцитов. В постнатальном периоде макрофаги обеспечивают поддержание гомеостаза, причем не только на уровне антигенного постоянства, но и на уровне поддержания пула циркулирующих лейкоцитов, контроля артериального давления (поддержание натриевого гомеостаза), регуляции липидного обмена, поддержания репродуктивной функции (овуляция, сперматогенез). Кроме того, недавние исследования показали, что моноциты и резидентные макрофаги играют центральную роль в процессах репарации и регенерации, задействуя свойства, проявляемые в эмбриогенезе [3, 78]. Макрофаги обладают высокой пластичностью и при повреждении тканей способны приобретать различные функциональные фенотипы: с провоспалительной, профиброгенной, противовоспалительной, антифиброгенной и регенеративной активностями. Тонко регулируемая смена этих фенотипов позволяет макрофагам контролировать воспалительную реакцию (инициацию, развитие и разрешение), функции паренхиматозных и стволовых клеток, участвующих в образовании новых тканей, и ремоделирование тканей [6, 86].

Функциональная гетерогенность макрофагов и клеток микроглии

В ЦНС макрофаги представлены 2 типами клеток — микроглией и макрофагами моноцитарного происхождения. Первые являются резидентными макрофагами, которые заселяют головной мозг из желточного мешка в эмбриогенезе и являются самообновляющимися. Вторые имеют костно-мозговое происхождение и обра-

зуются из циркулирующих моноцитов, которые рекрутируются в ткани мозга [41, 62].

Активация макрофагов и последующий запуск нейровоспалительной реакции могут вызывать как повреждение нервной ткани, так и процессы ее восстановления [17, 46]. Двойственную функцию макрофагов связывают с их гетерогенностью. Выделяют как минимум два функциональных субтипа макрофагов – M1- и M2-клетки. M1-макрофаги обладают провоспалительными свойствами, обеспечивают защиту от патогенов, однако при этом являются нейродеструктивными и подавляют процессы репарации. M2-клетки, напротив, обеспечивают нейропротекцию и стимулируют нейрогенез, рост и миелинизацию аксонов, синаптогенез и ангиогенез [28, 33]. Важно отметить, что данная схема является, безусловно, упрощенной, и в реальной ситуации существует множество переходных функциональных фенотипов с уникальными биологическими свойствами. Так, например, M2-макрофаги включают несколько фенотипов, например M2a, M2b, M2c [59].

Рекрутирование макрофагов в ЦНС

Совершенствование методов визуализации клеток с помощью двухфотонной флуоресцентной микроскопии, позитронноэмиссионной и магнитнорезонансной томографии позволило продемонстрировать способность клеток микроглии и макрофагов мигрировать в зону повреждения и выявить их взаимосвязь с морфологическими изменениями в ЦНС. При этом использование химерных животных, сделавшее возможным разделение клеток микроглии и рекрутируемых макрофагов, показало, что миграция моноцитов из циркуляции в ЦНС осуществляется 3 путями – через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), гематоликворный барьер и гематолептоменингеальный барьер [23, 37, 52, 72]. В первом случае моноциты мигрируют из паренхиматозных капилляров в ткани мозга, во втором – из капилляров сосудистых сплетений в спинномозговую жидкость желудочков головного мозга, и в третьем – из сосудов мягкой и паутинной мозговой оболочки в ликвор субарахноидального пространства. ГЭБ является наиболее сложно проходимым. В физиологических условиях моноциты могут попасть только в периваскулярное пространство, но при патологии способны разрушать базальную мембрану и мигрировать в паренхиму мозга. Миграция через гематоликворный барьер включает экстравазацию клеток из капилляров сосудистых сплетений в строму ворсин и после-

дующую трансэпителиальную миграцию в ликворное пространство. Поскольку капилляры ворсин фенестрированы, а эпителиальные клетки соединены менее прочно, чем эндотелиоциты ГЭБ, этот барьер проходим даже при физиологических условиях. Миграция моноцитов из сосудов мягкой и паутинной мозговой оболочки в заполненное ликвором субарахноидальное пространство в норме не происходит, однако при патологии активированные моноциты с провоспалительными свойствами проходят этот барьер и могут далее проникать в паренхиму мозговой ткани под мягкой мозговой оболочкой [12, 43].

M1- и M2-макрофаги мигрируют в зону повреждения различными путями. Так, в модели травмы спинного мозга показано, что миграция M1-макрофагов моноцитарного происхождения (Ly6c^{hi}CX3CR1^{lo}) осуществляется через примыкающую к зоне повреждения мягкую и паутинную оболочки гематолептоменингеального барьера и контролируется хемокином CCL2. В то же время M2 макрофаги (Ly6c^{lo}CX3CR1^{hi}) мигрируют через отдаленный от очага повреждения гематоликворный барьер. В этом случае миграция из сосудистого сплетения желудочков мозга в ликвор осуществляется с участием молекул адгезии VCAM-1/VLA-4 и CD73-экзофермента эпителиальных клеток, обеспечивающих, соответственно, экстравазацию макрофагов в строму ворсин и последующую трансмиграцию через эпителиальный барьер [74].

Взаимоотношение клеток микроглии и макрофагов

В норме макрофаги в ЦНС представлены преимущественно клетками микроглии, которые поддерживает нейрогенез, функционирование синапсов и нейронов. При кратковременной и умеренной активации клетки микроглии приобретают M2 нейропротективный фенотип. В то же время интенсивная острая или хроническая активация приводит к индукции нейротоксического M1-фенотипа. В этой ситуации недостаточность нейропротективной активности восполняется рекрутированием макрофагов с периферии и поляризацией их в M2-клетки [41].

Индукторами M2-поляризации в ЦНС являются экспрессируемые в нервной ткани молекулы, концентрация которых возрастает при патологии. Продуцентами поляризующих факторов, наряду с нервными клетками, могут быть эндотелиоциты, рекрутируемые лейкоциты и экстрацеллюлярные белки. В частности, M2-поляризующей активностью в ЦНС обла-

дают протеогликаны внеклеточного матрикса; иммуносупрессивные цитокины – IL-4, IL-10, TGFβ, IL-25; галектин-1; костный морфогенетический белок-7 (BMP-7); нейропептид субстанция P; продуцируемый нейронами хемокин CCL-2 [2, 22, 30, 48, 67, 68, 77, 81].

M1- и M2-клетки при нейропатологии

В отличие от других тканей, где поляризация в M2-клетки носит стойкий характер, при патологии ЦНС M2-фенотип индуцируется только в части рекрутируемых макрофагов [33] и является обратимым [34]. Так, в моделях острых поражений спинного и головного мозга M2-фенотип рекрутируемых макрофагов через неделю сменяется на M1-фенотип [27, 29, 83]. При этом в модели спинальной травмы показано, что уменьшение M2-клеток в пораженной области ассоциировано с увеличением зоны повреждения и гибелью двигательных нейронов [73]. Напротив, увеличение доли M2-клеток уменьшает размеры зоны повреждения и предотвращает гибель нейронов [33, 75]. Доминирование M1-клеток является причиной пролонгированной воспалительной реакции и во многом обуславливает отсутствие адекватного ремоделирования аксонов. Одним из механизмов M2→M1 переключения в этом случае является поглощение миелинового дегресса, которое индуцирует трансформацию макрофагов в пенистые клетки. Пенистые макрофаги, которые имеют провоспалительный фенотип, обладают нейротоксичностью и подавляют нормальные процессы репарации, способствуют образованию липидных бляшек и поддерживают хроническое воспаление [84].

В моделях хронических нейровоспалительных заболеваний (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз) в поврежденных тканях ЦНС присутствуют клетки с M1- и M2-фенотипом, причем прогрессия неврологических расстройств ассоциирована с преимущественной активацией M1-клеток [51, 58]. Например, в модели аллергического энцефаломиелита показано, что соотношение M1/M2-клеток позволяет прогнозировать обострение [54], а блокирование M1-клеток или введение M2-клеток подавляет прогрессию заболевания [54, 55].

Механизмы действия M2-макрофагов

Механизмы, лежащие в основе регенеративной активности макрофагов, наиболее хорошо изучены при заживлении кожных ран и повреждений паренхиматозных органов. Макрофаги регулируют все три фазы раневого процесса: фазу воспаления, пролиферации (образования

новой ткани за счет деления выживших зрелых клеток, тканеспецифических стволовых клеток или костномозговых предшественников) и ремоделирования ткани [25, 38]. При этом, если первая фаза медируется с участием M1-клеток, то M2-макрофагам отводится ведущая роль в разрешении воспаления и регуляции клеточной пролиферации и тканевого ремоделирования. Аналогичные эффекты макрофагов имеют место и при восстановлении нервной ткани. Обладая повышенной способностью к фагоцитозу апоптотических клеток, M2-макрофаги обеспечивают элиминацию клеточного детрита (в том числе нейротоксических и ингибиторных молекул) и продуцируют противовоспалительные цитокины, т.е. подавляют воспалительный ответ [73]. Кроме того, M2-клетки продуцируют цитокины и ростовые факторы, активирующие нейрогенез, олигодендрогенез и ангиогенез, способствуя появлению новых клеточных элементов [5, 87]. Наконец, M2-клетки через продукцию трофических и ростовых факторов обеспечивают ремоделирование аксонов, т.е. создание новых аксональных коллатералей за счет стимуляции роста аксонов, формирования новых синапсов и ремиелинизации аксонов [29, 57, 66]. Это позволяет сформировать обходной путь проведения сигналов, минуя область повреждения. В таблице 1 приведен перечень продуцируемых M2-клетками факторов, которые оказывают нейропротективное действие и стимулируют нейрогенез, олигодендрогенез, рост аксонов, синаптогенез и ангиогенез.

Нейрорегенеративная активность M2-макрофагов

Первые экспериментальные данные, указывающие на возможную причастность макрофагов к нейрорегенерации, были опубликованы в 1993 г., когда Nishida N. с соавт. продемонстрировали *in vitro*, что после поглощения клеточного детрита макрофаги продуцируют факторы, стимулирующие выживаемость нейронов и регенерацию аксонов [26]. Позднее роль M2-клеток была подтверждена на моделях различных заболеваний и повреждений ЦНС *in vivo*. Эти исследования показали, что увеличение M2-клеток в зоне повреждения улучшает неврологическое восстановление, тогда как элиминация M2-клеток или подавление их активности ухудшает неврологические исходы и сопряжено с прогрессией нейропатологии.

Так, в модели острого повреждения спинного мозга показано, что восстановление моторных функций сопряжено с рекрутированием в зону

ТАБЛИЦА 1. ТРОФИЧЕСКИЕ И РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ М2-МАКРОФАГАМИ

TABLE 1. TROPHIC AND GROWTH FACTORS PRODUCED BY M2 MACROPHAGES

Факторы Regulatory factors	Эффекты Effects				
	Нейропротекция Neuroprotection	Нейрорегенерация Neuroregeneration			Ангиогенез Angiogenesis
		Нейрогенез Neurogenesis	Олигодендрогенез Oligodendrogenesis	Рост аксонов синаптогенез Axonal growth Synaptogenesis	
BDNF	+	+	+	+	+
GDNF	+	+	+	+	
IGF-1	+	+	+	+	+
NGF	+	+	+	+	+
NT-4/5	+	+		+	
IL-10	+				
VEGF	+	+		+	+
PDGF	+	+	+		+
Galectin3		+			
Osteopontin		+			
Activin A			+		
Oncomodulin				+	
Protease serine 2		+			
CXCL12				+	

Примечание. BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor); GDNF – нейротрофический фактор глиальных клеток (glial cell-derived neurotrophic factor); IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor-1); NGF – фактор роста нервов (nerve growth factor); NT-4/5 – нейротрофин-4/5 (neurotrophin-4/5); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor); PDGF – тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor); CXCL12 – лиганд CXС-хемокина12.

Note. BDNF, brain-derived neurotrophic factor; GDNF, glial cell-derived neurotrophic factor; IGF-1, insulin-like growth factor-1; NGF, nerve growth factor; NT-4/5, neurotrophin-4/5; VEGF, vascular endothelial growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; CXCL12, CXС12 ligand.

повреждения М2-макрофагов, продуцирующих IL-10. У животных с нокаутом гена IL-10 неврологическое восстановление происходит значительно хуже [73]. Усиление миграции М2-макрофагов, индуцированное повышенной продукцией хемокина CCL2 (хемоаттрактант М2-макрофагов) в результате предварительного повреждения периферического нерва, улучшает восстановление двигательной активности [36]. Напротив, блокирование миграции М2-макрофагов за счет подавления экспрессии молекул VCAM-1/VLA-4 и эпителиального CD73-экзофермента, или механического нарушения тока спинномозговой жидкости снижает эффективность восстановления моторной функции [74]. Улучшение неврологического восстановления также наблюдается на фоне трансплантации макрофагов со свойствами М2-клеток [64] или индукции их поляризации [24].

Нейропротективный и регенеративный эффект М2-макрофагов продемонстрирован

не только в модели травматического повреждения спинного мозга. Внутривенное введение клеток микроглии человека (линии НМО6) значительно уменьшает неврологический дефицит в модели ишемического инсульта, что ассоциируется с подавлением воспалительной реакции (уменьшение глиоза, снижение количества апоптотических клеток) и усилением экспрессии генов нейротрофических факторов (GDNF, BDNF, VEGF, BMP-7) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5) [60]. Поляризация в сторону М2-макрофагов на фоне интрацеребрального введения IL-4 также существенно улучшает восстановление неврологического статуса и поведенческих реакций в модели геморрагического инсульта [88]. С М2-поляризующей активностью связывают неврологическое улучшение в модели рассеянного склероза на фоне применения глатирамер ацетата [65], а также в моделях травматического и ишемического поражения головного мозга и различных нейровоспалительных заболе-

ваний на фоне использования агонистов PPAR рецепторов [39, 49].

Важно отметить, что позитивный эффект макрофагов проявляется не только в отношении восстановления чувствительной и двигательной активности, но и когнитивных функций. Так, у иммунодефицитных мышей с исходно сниженными параметрами когнитивных функций внутривенное введение генерированных *in vitro* M2-макрофагов значительно улучшало обучаемость и память животных в тесте водного лабиринта Морриса [16]. Simard A.R. с соавт. в трансгенной модели болезни Альцгеймера показали, что макрофаги костномозгового происхождения участвуют в элиминации амилоидных бляшек, обладая, таким образом, способностью ограничивать прогрессию когнитивных расстройств [76]. Позитивная роль M2-макрофагов продемонстрирована также в модели ишемической ретинопатии [42, 50].

Кооперация M2-макрофагов и стволовых клеток

Макрофаги могут во многом обуславливать неврологическое улучшение при трансплантации мононуклеарных клеток (МНК) костного мозга или пуповинной крови [1], которые в своем составе содержат всего лишь 1-2% стволовых клеток, однако включают значительную долю моноцитов. Действительно, Womble T.A. с соавт. в модели ишемического инсульта показали существенное снижение нейтропротективного потенциала МНК пуповинной крови после истощения моноцитов [85]. Кроме того, эффекты стволовых клеток могут в значительной степени опосредоваться через активацию M2-клеток. Например, клинический эффект мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при повреждениях ЦНС во многом объясняется способностью МСК индуцировать поляризацию макрофагов в сторону M2-фенотипа [18]. Показано, что при внутривенном введении МСК секвестрируются в легких и индуцируют противовоспалительный фенотип альвеолярных макрофагов, что приводит к подавлению системной и интрацеребральной воспалительной реакции [82]. Другой механизм заключается в том, что стволовые клетки в условиях неблагоприятного микроокружения подвергаются апоптозу, и их поглощение индуцирует не только противовоспалительный фенотип, но и усиливает продукцию ростовых факторов (VEGF, IGF-1, PDGF, KGF, EPO) рекрутируемыми макрофагами [45]. Эффект стволовых кле-

ток на поляризацию тканевых макрофагов был недавно подтвержден Protti A. с соавт., которые показали, что трансплантация клеток костного мозга в модели острого инфаркта миокарда модулирует M2-фенотип тканевых макрофагов, что улучшает восстановление миокарда [63].

M1/M2-баланс как новая мишень терапевтических воздействий

Учитывая представленные выше данные о способности M2-макрофагов оказывать нейропротективный эффект и способствовать нейрогенерации, трансплантация моноцитов/макрофагов может являться перспективной клеточной стратегией стимуляции репаративных процессов при патологии ЦНС [28, 58]. В отличие от устоявшегося термина «регенеративная медицина», ориентированная на преимущественное использование стволовых клеток и в меньшей степени дифференцированных паренхиматозных клеток, данное направление может быть обозначено как «регенеративная иммунотерапия».

Моноциты/макрофаги, обладая выраженным регенеративным потенциалом, являются привлекательными кандидатами для клеточной терапии и по сравнению со стволовыми клетками имеют ряд преимуществ — лишены онкогенной и тератогенной активности, продуцируют множество ростовых, трофических и проангиогенных факторов. Выделение моноцитов является относительно простой процедурой и не связано с этическими проблемами [70]. Источником моноцитов у взрослого человека являются костный мозг и периферическая кровь. В этом качестве большой интерес представляет также пуповинная кровь. Получение клеток пуповинной крови в настоящее время является воспроизводимой стандартизированной технологией. Кроме того, моноциты пуповинной крови, будучи незрелыми, отличаются низкой иммуногенностью, в сочетании с высокой противовоспалительной и проангиогенной активностями и склонны к поляризации в сторону M2-клеток [70, 71]. Действительно, трансплантация МНК пуповинной крови в модели ишемического инсульта оказывает противовоспалительный эффект, что проявляется существенным снижением продукции провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β), уменьшением численности активированных клеток микроглии и усилением нейрогенеза [80]. Нейрогенеративная роль моноцитов пуповинной крови продемонстрирована в различных моделях поражений ЦНС. Womble T.A. с соавт. показали,

что трансплантация клеток пуповинной крови в модели ишемического инсульта снижает размеры инфаркта, причем деплеция моноцитов нивелирует эту активность [85]. Улучшение локомоторных функций и памяти продемонстрировано при внутривенном введении МНК пуповинной крови животным в модели мукополисахаридоза ПИВ типа (синдром Sanfilippo В-типа) [20]. Pimentel-Coelho Р.М. с соавт. продемонстрировали позитивный эффект МНК пуповинной крови в модели неонатальной гипоксии-ишемии мозга у крыс. Внутривентральное введение МНК пуповинной крови улучшает сенсомоторные рефлексы, что ассоциируется с уменьшением гибели нейронов в стриатуме и уменьшением количества активированных клеток микроглии в коре головного мозга [61]. Неврологическое улучшение при трансплантации МНК пуповинной крови продемонстрировано также в моделях травмы головного и спинного мозга [7, 44], детского церебрального паралича (ДЦП) [53], болезни Альцгеймера [14] и бокового амиотрофического склероза [19].

Клиническая апробация клеток пуповинной крови показала безопасность и эффективность в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных [13], ДЦП [31, 56] и аутизма [47].

Нами был разработан оригинальный протокол генерации М2-макрофагов из моноцитов крови человека в условиях дефицита ростовых факторов, в котором М2-фенотип индуцировался поглощением апоптотических клеток. Генерируемые макрофаги экспрессировали М2-ассоциированные и проапоптогенные молекулы и по сравнению с М1-клетками обладали сниженной секрецией провоспалительных цитокинов/хемокинов и низкой способностью стимулировать пролиферацию аллогенных Т-клеток, но при этом характеризовались высокой продукцией ростовых и нейротрофических факторов (IGF-1, VEGF, EPO, BDNF, EGF, FGF-basic) [8, 69]. Пилотные клинические исследования аутологичных М2-клеток при церебральном инсульте и ДЦП показали, что интратекальное введение М2-клеток безопасно и не индуцирует системной воспалительной реакции. Клинический эффект у пациентов с тяжелыми формами ДЦП проявлялся значимым возрастанием моторной активности (в том числе тонкой моторики), улучшением когнитивных функций, снижением спастического синдрома и прекращением или ослаблением судорожного синдрома [9, 10].

Клинический эффект у пациентов с инсультом проявлялся в достоверном возрастании числа пациентов с положительной неврологической динамикой (снижение неврологического дефицита на 3 и более баллов по NIHSS) в группе с клеточной терапией по сравнению с группой сравнения [11].

Эти первые результаты, характеризующие безопасность и терапевтический потенциал моноцитов/макрофагов в лечении неврологических расстройств, подтверждают перспективность применения М2-клеток. Вместе с тем трансляция технологий на основе применения моноцитов/макрофагов требует выяснения многих вопросов касательно оптимального пути введения клеток, дозы вводимых клеток и времени проведения терапии. Еще одним важным аспектом, который может ограничивать эффективность терапии, является функциональная лабильность макрофагов, которые могут терять М2-фенотип после трансплантации. В этом плане использование генно-модифицированных М2-клеток может повысить стабильность их функциональных свойств. Другой альтернативой может быть использование продуцируемых макрофагами растворимых факторов. Некоторые из этих факторов, такие как IGF-1 и онкомодулин, уже были протестированы в моделях поражений ЦНС и показали эффективность [89, 90]. Однако применение отдельных факторов не может заменить позитивный эффект М2-макрофагов, включающий аддитивное и синергичное действие множества нейропротективных и нейрорегенеративных молекул. В этом аспекте выявление внеклеточных и внутриклеточных сигнальных путей, детерминирующих М1- и М2-фенотип макрофагов, открывает дополнительные подходы к регенеративной иммунотерапии. Одним из таких подходов является активация М2-фенотипа и подавление М1-фенотипа с помощью регуляции сигнальных путей. Другим — повышение в микроокружении макрофагов факторов, индуцирующих М2-поляризацию [28]. В этом аспекте уместно отметить, что используемые в лечении рассеянного склероза препараты на основе глатирамер ацетата и интерферона-бета обладают способностью индуцировать поляризацию макрофагов в сторону М2-фенотипа [4, 32].

Разработка новых иммунотерапевтических подходов, нацеленных на регуляцию функций макрофагов и/или их применение в качестве новой клеточной платформы, является, несомненно, перспективным направлением как в области

регенеративной медицины в целом, так и при лечении неврологических расстройств в частности. При этом необходимо учитывать, что, несмотря на важную роль различных типов М2-клеток в восстановлении повреждений в ЦНС, провоспалительные М1-клетки также необходимы для запуска эффективной репарации. Более того,

длительное доминирование М2-фенотипа может оказывать негативное действие на противоинфекционную и противоопухолевую защиту. Поэтому такие параметры, как доза используемых клеток, продолжительность терапии и время ее проведения, должны тщательно обосновываться при разработке протоколов терапии.

Список литературы / References

1. Bachstetter A.D., Pabon M.M., Cole M.J., Hudson C.E., Sanberg P.R., Willing A.E., Bickford P.C., Gemma C. Peripheral injection of human umbilical cord blood stimulates neurogenesis in the aged rat brain. *BMC Neurosci.*, 2008, Vol. 9, no. 22, 9 p.
2. Beers D.R., Henkel J.S., Zhao W., Wang J., Huang A., Wen S., Liao B., Appel S.H. Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2011, Vol. 134, no. 5, pp. 1293-1314.
3. Brown B.N., Sicari B.M., Badylak S.F. Rethinking regenerative medicine: amacrophage-centered approach. *Front Immunol.*, 2014, Vol. 5, Article 510, 11 p.
4. Burger D., Molnarfi N., Weber M.S., Brandt K.J., Benkhoucha M., Gruaz L., Chofflon M., Zamvil S.S., Lalive P.H. Glatiramer acetate increases IL-1 receptor antagonist but decreases T cell-induced IL-1 β in human monocytes and multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 11, pp. 4355-4359.
5. Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., Landa G., Talpalar A.E., Pluchino S., Martino G., Schwartz M. Microglia activated by IL-4 or IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2006, Vol. 31, no. 1, pp. 149-160.
6. Chazaud B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration. *Immunobiology*, 2014, Vol. 219, no. 3, pp. 172-178.
7. Chen C.T., Foo N.H., Liu W.S., Chen S.H. Infusion of human umbilical cord blood cells ameliorates hind limb dysfunction in experimental spinal cord injury through anti-inflammatory, vasculogenic and neurotrophic mechanisms. *Pediatr Neonatol.*, 2008, Vol. 49, no. 3, pp. 77-83.
8. Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Petrovsky Ya.L., Ostanin A.A. The generation and properties of human M2-like macrophages: potential candidates for CNS repair? *Cell. Ther. Transplant.*, 2010, Vol. 2, no. 6, e000080.01.
9. Chernykh E.R., Kafanova M.Yu., Shevela E.Y., Adonina E.I., Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Ostanin A.A. Autologous M2-like macrophage applications in children with cerebral palsy. *Cell. Ther. Transplant.*, 2011, Vol. 3, no. 11, e000092.01.
10. Chernykh E.R., Kafanova M.Yu., Shevela E.Ya., Sirota S.I., Adonina E.A., Ostanin A.A., Kozlov V.A. Clinical experience with autologous M2-macrophages in children with severe cerebral palsy. *Cell. Transplant.*, 2014, Vol. 23, Suppl. 1, pp. 97-104.
11. Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Starostina N.M., Morozov S.A., Davydova M.N., Menyaeva E.V., Ostanin A.A. Safety and therapeutic potential of M2-macrophages in stroke treatment. *Cell. Transplant.*, 2016, Vol. 25, no. 8, pp. 1461-1471.
12. Corraliza I. Recruiting specialized macrophages across the borders to restore brain functions. *Front. Cell. Neurosci.*, 2014, Vol. 8, Article 262, 7 p.
13. Cotten C.M., Murtha A.P., Goldberg R.N., Grotegut C.A., Smith P.B., Goldstein R.F., Fisher K.A., Gustafson K.E., Waters-Pick B., Swamy G.K., Rattray B., Tan S., Kurtzberg J. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.*, 2014, Vol. 164, no. 5, pp. 973-979.
14. Darlington D., Deng J., Giunta B., Hou H., Sanberg C.D., Kuzmin-Nichols N., Zhou H., Mori T., Ehrhart J., Sanberg P.R., Tan J. Multiple low-dose infusions of human umbilical cord blood cells improve cognitive impairments and reduce amyloid-beta-associated neuropathology in Alzheimer mice. *Stem Cells Dev.*, 2013, Vol. 22, no. 3, pp. 412-421.
15. David S., Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011, Vol. 12, no. 7, pp. 388-399.
16. Derecki N.C., Quinnes K.V., Kipnis J. Alternatively activated myeloid (M2) cells enhance cognitive function in immune compromised mice. *Brain Behav. Immun.*, 2011, Vol. 25, no. 3, pp. 379-385.
17. Donnelly D.J., Popovich P.G. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp. Neurol.*, 2008, Vol. 209, no. 2, pp. 378-388. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.06.009

18. Eggenhofer E., Hoogduijn M.J. Mesenchymal stem cell-educated macrophages. *Transplant. Res.*, 2012, Vol. 1, p. 12.
19. Garbuzova-Davis S., Rodrigues M.C., Mirtyl S., Turner S., Mitha S., Sodhi J. Multiple intravenous administrations of human umbilical cord blood cells benefit in a mouse model of ALS. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 2, e31254.
20. Garbuzova-Davis S., Xie Y., Danias P., Sanberg C.D., Klasko S.K., Sanberg P.R. Transplantation of cord blood monocyte/ macrophage cells to treat Sanfilippo type B. *Cell. Transplant.*, 2008, Vol. 17, no. 4, pp. 466-467.
21. Gensel J.C., Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. *Brain Res.*, 2015, Vol. 1619, pp. 1-11.
22. Gong D., Shi W., Yi S.J., Chen H., Groffen J., Heisterkamp N. TGF-beta signaling plays a critical role in promoting alternative macrophage activation. *BMC Immunol.*, 2012, Vol. 13, p. 31.
23. Greenwood J., Heasman S.J., Alvarez J.I., Prat A., Lyck R., Engelhardt B. Leukocyte-endothelial cell crosstalk at the blood-brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2011, Vol. 37, no. 1, pp. 24-39.
24. Guerrero A.R., Uchida K., Nakajima H., Watanabe S., Nakamura M., Johnson W.E., Baba H. Blockade of interleukin-6 signaling inhibits the classic pathway and promotes an alternative pathway of macrophage activation after spinal cord injury in mice. *J. Neuroinflammation*, 2012, Vol. 9, p. 40.
25. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration. *Nature*, 2008, Vol. 453, no. 7193, pp. 314-321.
26. Hikawa N., Horie H., Takenaka T. Macrophage-enhanced neurite regeneration of adult dorsal root ganglia neurones in culture. *Neuroreport.*, 1993, Vol. 5, no. 1, pp. 41-44.
27. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2012, Vol. 43, no. 11, pp. 3063-3070.
28. Hu X., Leak R.K., Shi J., Suenaga J., Gao Y., Zheng P., Chen J. Microglial and macrophage polarization – new prospects for brain repair. *Nat. Rev. Neurol.*, 2015, Vol. 11, no. 1, pp. 56-64.
29. Jacobi A., Bareyre F.M. Regulation of axonal remodeling following spinal cord injury. *Neural Regen. Res.*, 2015, Vol. 10, no. 10, pp. 1555-1557.
30. Jiang M.H., Chung E., Chi G.F., Ahn W., Lim J.E., Hong H.S., Kim D.W., Choi H., Kim J., Son Y. Substance P induces M2-type macrophages after spinal cord injury. *Neuroreport.*, 2012, Vol. 23, no. 13, pp. 786-792.
31. Kang M., Min K., Jang J., Kim S.C., Kang M.S., Jang S.J., Lee J.Y., Kim S.H., Kim M.K., An S.A., Kim M. Involvement of immune responses in the efficacy of cord blood cell therapy for cerebral palsy. *Stem Cells Dev.*, 2015, Vol. 24, no. 19, pp. 2259-2268.
32. Kieseier B.C. The mechanism of action of interferon-beta in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2011, Vol. 25, no. 6, pp. 491-502.
33. Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., Alexander J.K., Donnelly D.J., Popovich P.G. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J. Neurosci.*, 2009, Vol. 29, no. 43, pp. 13435-13444.
34. Koh T.J., DiPietro L.A. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2011, Vol. 13, e23.
35. Kwon M.J., Kim J., Shin H., Jeong S.R., Kang Y.M., Choi J.Y., Hwang D.H., Kim B.G. Contribution of macrophages to enhanced regenerative capacity of dorsal root ganglia sensory neurons by conditioning injury. *J. Neurosci.*, 2013, Vol. 33, no. 38, pp. 15095-15108.
36. Kwon M.J., Shin H.Y., Cui Y., Kim H., Thi A.H., Choi J.Y., Kim E.Y., Hwang D.H., Kim B.G. CCL2 Mediates neuron-macrophage interactions to drive proregenerative macrophage activation following preconditioning injury. *J. Neurosci.*, 2015, Vol. 35, no. 48, pp. 15934-15947.
37. Larochelle C., Alvarez J.I., Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett.*, 2011, Vol. 585, no. 23, pp. 3770-3780.
38. Lech M., Anders H.-J. Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, Vol. 1832, no. 7, pp. 989-997.
39. Lee C.H., Park O.K., Yoo K.Y., Byun K., Lee B., Choi J.H., Hwang I.K., Kim Y.M., Won M.H. The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ , and effects of its agonist, rosiglitazone, on transient cerebral ischemic damage. *J. Neurol. Sci.*, 2011, Vol. 300, no. 1-2, pp. 120-129.
40. Lo E.H. Degeneration and repair in central nervous system disease. *Nat. Med.*, 2010, Vol. 16, no. 11, pp. 1205-1209.
41. London A., Cohen M., Schwartz M. Microglia and monocyte-derived macrophages: functionally distinct populations that act in concert in CNS plasticity and repair. *Front. Cell. Neurosci.*, 2013, Vol. 7, Article 34, 10 p.

42. London A., Itskovich E., Benhar I., Kalchenko V., Mack M., Jung S. Neuroprotection and progenitor cell renewal in the injured adult murine retina requires healing monocyte-derived macrophages. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 1, pp. 23-39.
43. Lopes Pinheiro M.A., Kooij G., Mizze M.R., Kamermans A., Enzmann G., Lyck R., Schwaninger M., Engelhardt B., de Vries H.E. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2016, Vol. 1862, no. 3, pp. 461-471.
44. Lu D., Sanberg P.R., Mahmood A., Li Y., Wang L., Sanchez-Ramos J., Chopp M. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury. *Cell. Transplant.*, 2002, Vol. 11, no. 3, pp. 275-281.
45. Lu W., Fu C., Song L., Yao Y., Zhang X., Chen Z., Li Y., Ma G., Shen C. Exposure to supernatants of macrophages that phagocytized dead mesenchymal stem cells improves hypoxic cardiomyocytes survival. *Int. J. Cardiol.*, 2013, Vol. 165, no. 2, pp. 333-340.
46. Lucas S.-M., Rothwell N.J., Gibson R.M. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, Vol. 147, Suppl. 1, S232-S240.
47. Lv Y.T., Zhang Y., Liu M., Qiuwaxi J.N., Ashwood P., Cho S.C., Huan Y., Ge R.C., Chen X.W., Wang Z.J., Kim B.J., Hu X. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J. Transl. Med.*, 2013, Vol. 11, p. 196.
48. Maiorino C., Khoroshii R., Ruffini F., Løbner M., Bergami A., Garzetti L., Martino G., Owens T., Furlan R. Lentiviral-mediated administration of IL-25 in the CNS induces alternative activation of microglia. *Gene Ther.*, 2013, Vol. 20, no. 5, pp. 487-496.
49. Mandrekar-Colucci S., Sauerbeck A., Popovich P.G., McTigue D.M. PPAR agonists as therapeutics for CNS trauma and neurological diseases. *ASN Neuro*, 2013, Vol. 5, no. 5, e00129.
50. Marchetti V., Yanes O., Aguilar E., Wang M., Friedlander D., Moreno S., Storm K, Zhan M., Naccache S., Nemerow G., Siuzdak G., Friedlander M. Differential macrophage polarization promotes tissue remodeling and repair in a model of ischemic retinopathy. *Sci Rep.*, 2011, Vol. 1, p. 76.
51. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.*, 2014, Vol. 6, p. 13.
52. Meeker R.B., Williams K., Killebrew D.A., Hudson L.C. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell Adhes Migr.*, 2012, Vol. 6, no. 5, pp. 390-396.
53. Meier C., Middelani J., Wasielewski B., Neuhoff S., Roth-Haerer A., Gantert M., Dinse H.R., Dermietzel R., Jensen A. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res.*, 2006, Vol. 59, no. 2, pp. 244-249.
54. Mikita J., Dubourdiu-Cassagno N., Deloire M.S., Vekris A., Biran M., Raffard G., Brochet B., Cannon M.H., Franconi J.M., Boiziau C., Petry K.G. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration. *Mult. Scler.*, 2011, Vol. 17, no. 1, pp. 2-15.
55. Mildner A., Mack M., Schmidt H., Bruck W., Djukic M., Zabel M.D., Hille A., Priller J., Prinz M. CCR2+Ly-6Chi monocytes are crucial for the effector phase of autoimmunity in the central nervous system. *Brain*, 2009, Vol. 132, pp. 2487-2500.
56. Min K., Song J., Kang J.Y., Ko J., Ryu J.S., Kang M.S., Jang S.J., Kim S.H., Oh D., Kim M.K., Kim S.S., Kim M. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells*, 2013, Vol. 31, no. 3, pp. 581-591.
57. Miron V.E., Boyd A., Zhao J.W., Yuen T.J., Ruckh J.M., Shadrach J.L., van Wijngaarden P., Wagers A.J., Williams A., Franklin R.J. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat. Neurosci.*, 2013, Vol. 16, no. 9, pp. 1211-1218.
58. Moehle M.S., West A.B. M1 and M2 immune activation in Parkinson's Disease: Foe and ally? *Neuroscience*, 2015, Vol. 302, pp. 59-73.
59. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 12, pp. 958-969.
60. Narantuya D., Nagai A., Sheikh A.M., Masuda J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Kim S.U. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, no. 7, e11746.
61. Pimentel-Coelho P.M., Magalhaes E.S., Lopes L.M., de Azevedo L.C., Santiago M.F., Mendez-Otero R. Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain damage: functional outcome related to neuroprotection in the striatum. *Stem Cells Dev.*, 2010, Vol. 19, no. 3, pp. 351-358.
62. Prinz M., Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2014, Vol. 15, no. 5, pp. 300-312.

63. Protti A., Mongue-Din H., Mylonas K.J., Sirker A., Sag C.M., Swim M.M., Maier L., Sawyer G., Dong X., Botnar R., Salisbury J., Gray J.A., Shah A.M. Bone marrow transplantation modulates tissue macrophage phenotype and enhances cardiac recovery after subsequent acute myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2016, Vol. 90, pp. 120-128.
64. Rapalino O., Lazarov-Spiegler O., Agranov E., Velan G.J., Yoles E., Fraidakis M., Solomon A., Gepstein R., Katz A., Belkin M., Hadani M., Schwartz M. Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. *Nat. Med.*, 1998, Vol. 4, no. 7, pp. 814-821.
65. Rawji K.S., Yong V.W. The benefits and detriments of macrophages/microglia in models of multiple sclerosis. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, Article 948976, 13 p.
66. Rawji K.S., Mishra M.K., Yong V.W. Regenerative capacity of macrophages for remyelination. *Front Cell Dev. Biol.*, 2016, Vol. 4, p. 47.
67. Rocher C., Singla D.K. SMAD-PI3K-Akt-mTOR pathway mediates BMP-7 polarization of monocytes into M2 macrophages. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 12, e84009.
68. Rolls A. Two faces of chondroitin sulfate proteoglycan in spinal cord repair: a role in microglia/macrophage activation. *PLoS Med.*, 2008, Vol. 5, no. 8, e171.
69. Sakhno L.V., Shevela E.Y., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. The phenotypic and functional features of human M2 macrophages generated under low serum conditions. *Scand. J. Immunol.*, 2016, Vol. 83, no. 2, pp. 151-159.
70. Sanberg P.R., Park D-H., Kuzmin-Nichols N., Cruz E., Hossne N.A. Jr, Buffolo E., Willing A.E. Monocyte transplantation for neural and cardiovascular ischemia repair. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010, Vol. 14, no. 3, pp. 553-563.
71. Shahaduzzaman M.D., Mehta V., Golden J.E., Rowe D.D., Green S., Tadinada R., Foran E.A., Sanberg P.R., Pennypacker R.R., Willing A.E. Human umbilical cord blood cells induce neuroprotective change in gene expression profile in neurons after ischemia through activation of Akt pathway. *Cell. Transplant.*, 2015, Vol. 24, no. 4, pp. 721-735.
72. Shechter R., London A., Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 206-218.
73. Shechter R., London A., Varol C., Raposo C., Cusimano M., Yovel G., Rolls A., Mack M., Pluchino S., Martino G., Jung S., Schwartz M. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS Med.*, 2009, Vol. 6, no. 7, e1000113.
74. Shechter R., Miller O., Yovel G., Rosenzweig N., London A., Ruckh J., Kim K.W., Klein E., Kalchenko V., Bendel P., Lira S.A., Jung S., Schwartz M. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 3, pp. 555-569.
75. Shechter R., Schwartz M. Harnessing monocyte-derived macrophages to control central nervous system pathologies: no longer 'if' but 'how'. *J. Pathol.*, 2013, Vol. 229, pp. 332-346.
76. Simard A.R., Soulet D., Gowing G., Julien J.P., Rivest S. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2006, Vol. 49, no. 4, pp. 489-502.
77. Starossom S.C., Mascanfroni I.D., Imitola J., Cao L., Raddassi K., Hernandez S.F., Bassil R., Croci D.O., Cerliani J.P., Delacour D., Wang Y., Elyaman W., Khoury S.J., Rabinovich G.A. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration. *Immunity*, 2012, Vol. 37, no. 2, pp. 249-263.
78. Stefater J.A., Ren S., Lang R.A., Duffield J.S. Metchnikoff's policemen: macrophages in development, homeostasis and regeneration. *Trends Mol. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 12, pp. 743-752.
79. Thored P., Heldmann U., Gomes-Leal W., Gisler R., Darsalia V., Taneera J., Nygren J.M., Jacobsen S.E., Ekdahl C.T., Kokaia Z., Lindvall O. Long-term accumulation of microglia with proneurogenic phenotype concomitant with persistent neurogenesis in adult subventricular zone after stroke. *Glia*, 2009, Vol. 57, no. 8, pp. 835-849.
80. Vendrame M., Gemma C., de Mesquita D., Collier L., Bickford P.C., Sanberg C.D., Sanberg P.R., Pennypacker K.R., Willing A.E. Anti-inflammatory effects of human cord blood cells in a rat model of stroke. *Stem Cells Dev.*, 2005, Vol. 14, no. 5, pp. 595-604.
81. Verma S., Nakaoka R., Dohgu S., Banks W.A. Release of cytokines by brain endothelial cells: A polarized response to lipopolysaccharide. *Brain Behav. Immun.*, 2006, Vol. 20, no. 5, pp. 449-455.
82. Walker P.A., Shah S.K., Jimenez F., Aroom K.R., Harting M.T., Cox C.S. Jr. Bone marrow-derived stromal cell therapy for traumatic brain injury is neuroprotective via stimulation of non-neurologic organ systems. *Surgery*, 2012, Vol. 152, no. 5, pp. 790-793.
83. Wang G., Zhang J., Hu X., Zhang L., Mao L., Jiang X., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics in white matter after traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013, Vol. 33, no. 12, pp. 1864-1874.
84. Wang X., Cao K., Sun X., Chen Y., Duan Z., Sun L., Guo L., Bai P., Sun D., Fan J., He X., Young W., Ren Y. Macrophages in spinal cord injury: phenotypic and functional change from exposure to myelin debris. *Glia*, 2015, Vol. 63, no. 4, pp. 635-651.

85. Womble T.A., S. Green M., Shahaduzzaman J., Grieco P.R., Sanberg K.R., Pennypacker A.E., Willing A.E. Monocytes are essential for the neuroprotective effect of human cord blood cells following middle cerebral artery occlusion in rat. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2014, Vol. 59, pp. 76-84.
86. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 3, pp. 450-462.
87. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Prog. Neurobiol.*, 2016, Vol. 142, pp. 23-44.
88. Yang J., Ding S., Huang W., Hu J., Huang S., Zhang Y., Zhuge Q. Interleukin-4 ameliorates the functional recovery of intracerebral hemorrhage through the alternative activation of microglia/macrophage. *Front Neurosci.*, 2016, Vol. 10, p. 61.
89. Yin Y., Henzl M.T., Lorber B., Nakazawa T., Thomas T.T., Jiang F., Langer R., Benowitz L.I. Oncomodulin is a macrophage-derived signal for axon regeneration in retinal ganglion cells. *Nat. Neurosci.*, 2006, Vol. 9, no. 6, pp. 843-852.
90. Zhu W., Fan Y., Frenzel T., Gasmi M., Bartus R. T., Young W. L., Chen, Y. Insulin growth factor-1 gene transfer enhances neurovascular remodeling and improves long-term stroke outcome in mice. *Stroke*, 2008, Vol. 39, no. 4, pp. 1254-1261.

Авторы:

Черных Е.Р. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Шевела Е.Я. — д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Останин А.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Chernykh E.R., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shevela E. Ya., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Ostanin A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 30.08.2016
Принята к печати 01.09.2016

Received 30.08.2016
Accepted 01.09.2016