

DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1417

В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Алгоритм оценки процесса активации макрофагов с целью определения прогноза течения и эффективности лечения заболеваний человека

Несмотря на сложность процессов активации и дифференцировки макрофагов различных фенотипов, выявление ключевых особенностей динамики этих процессов служит основой как оценки актуального состояния макрофагов, так и определения прогноза заболевания. С этой целью могут быть использованы показатели соотношения, с одной стороны, различных фенотипов макрофагов, с другой — факторов, определяющих направление их дифференцировки.

Ключевые слова: макрофаг, активация, перепрограммирование, воспаление.

(Для цитирования: Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Алгоритм оценки процесса активации макрофагов с целью определения прогноза течения и эффективности лечения заболеваний человека. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (4): 493–498. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1417)

Введение

Процессы активации и перепрограммирования макрофагов весьма сложны. В современной научно-практической литературе накапливаются сведения об этих процессах, их молекулярных механизмах и последствиях. Существует большое число молекул, активирующих дифференцировку макрофагов в M_1 - или в M_2 -фенотипы [1]. Отмечается также сложность прямого определения количества активированных макрофагов в биологических жидкостях и тканях. В последнем случае, как правило, требуется проведение биопсии. Фактически единственным исключением служит изучение числа макрофагов в лаважной жидкости при заболеваниях легких и/или воздухоносных путей [2].

Возможно (но достаточно сложно) разработать и косвенные показатели активации, перепрограммирования и дифференцировки макрофагов. Так, например, остается дискуссионной роль моноцитов крови как «источника» макрофагов. Если одни авторы считают, что резидентные макрофаги восполняют свою популяцию в основном за счет моноцитов крови [3, 4], то в последнее время в литературе все чаще появляются сообщения о значимой роли пролиферации именно резидентных макрофагов [3] и даже о фактической независимости этих двух популяций [5]. В связи с этим важным является ответ на вопрос о

том, можно ли расценивать сохранение на относительно постоянном уровне числа циркулирующих в крови моноцитов или даже некоторое его снижение при воспалительном процессе (в случаях, когда можно ожидать их увеличение) как показатель миграции этих клеток в ткани с дальнейшим превращением их там в макрофаги и, следовательно, как достоверный показатель нарастания числа активированных резидентных макрофагов?

Очевидно, что в очаге воспаления соотношение поляризуемых цито- и хемокинов во многом определяет процесс активации и перепрограммирования макрофагов (с преобладанием того или иного фенотипа). Вместе с тем соотношение цито- и хемокинов в крови является интегральным показателем для организма в целом. Оно отражает масштаб перепрограммирования макрофагов не в очаге воспаления, а в организме в целом, т.е. макрофагов, находящихся в различных регионах организма на разных этапах развития патологического процесса. Следовательно, при косвенной оценке активации макрофагов, например, на основе изучения соотношения цитокинов в крови, необходимо учитывать возможное влияние сопутствующих и фоновых заболеваний.

Спектр функций различных фенотипов макрофагов постоянно пополняется. Авторы публикаций все больше склоняются к заключению, что макрофаг является универсальным «менеджером» иммуногенных процессов.

493

V.N. Sakharov, P.F. Litvitskiy

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Algorithm of Macrophage Activation Assessment for Forecasting and Evaluation of Treatment Effectiveness of Human Diseases

Despite the high complexity of macrophage activation and subsequent polarization, determination of the key dynamic features of these processes provides the basis for both assessment of macrophage activation current state and for disease prognosis. To sum it up either macrophage phenotype ratio or polarizing stimulus ratio may be the most important indicators.

Key words: macrophage, activation, reprogramming, inflammation.

(For citation: Sakharov V.N., Litvitskiy P.F. Algorithm of Macrophage Activation Assessment for Forecasting and Evaluation of Treatment Effectiveness of Human Diseases. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (4): 493–498. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1417)

Упрощенно основные эффекты различных фенотипов макрофагов, описанные в современной литературе [6, 7], можно свести к двум: 1) обнаружение и уничтожение микроорганизмов и опухолевых клеток (для макрофагов M_1 -фенотипа); 2) участие в процессах репарации тканей после их повреждения, повышение резистентности организма к паразитарным агентам, регуляция обмена веществ и нежелательное «содействие» опухолевому росту при их активации в регионе опухолевого роста (для макрофагов M_2 -фенотипа). Безусловно, деление макрофагов на M_1 - и M_2 -фенотипы не отражает всего спектра функций различных фенотипов макрофагов, однако оно дает представление об основных эффектах их субпопуляций при различных формах патологии. С учетом этого допускается, что, например, в процессе инфекционного заболевания на ранних его стадиях ключевым является преобладание M_1 -фенотипа макрофагов, а на более поздних (после элиминации возбудителя) — M_2 -фенотипа (и, следовательно, потенцирование репарации тканей).

Сравнение накапливающейся в литературе современной информации с известным подходом к описанию воспаления как интегрального процесса, состоящего из последовательных и частично перекрывающихся этапов альтерации, экссудации, фагоцитоза и пролиферации, позволяет провести определенные параллели. В первом приближении при воспалении на его стадии альтерации повреждающие факторы сами по себе (или образующиеся под их действием вещества) вызывают активацию макрофагов (как правило, с преобладанием M_1 -фенотипа). На стадии экссудации макрофаги M_1 -фенотипа реализуют свои основные функции, в первую очередь обеспечивая эффективную резистентность организма к инфекционным агентам. На стадии пролиферации воспалительного процесса доминируют эффекты M_2 -макрофагов, что обеспечивает эффективную репарацию тканей.

Механизмы реализации функций разных фенотипов макрофагов весьма сложны. Тем не менее для оценки их роли в развитии болезни (с целью определения прогноза и/или оценки эффективности лечения) необходимо использовать максимально значимые, информативные, репрезентативные и в то же время достаточно простые и воспроизводимые показатели. При этом в алгоритме их оценки должно быть учтено то, что избыточное преобладание как M_1 -, так и M_2 -макрофагов приводит к неблагоприятным последствиям для организма (в первом случае в связи с угрозой развития чрезмерно выраженной воспалительной реакции, во втором — ввиду возможной несостоятельности иммунного ответа).

В настоящей работе, во-первых, проанализированы и обобщены результаты исследований динамики содержания различных групп цитокинов в крови, а также состояния активации и изменения фенотипа макрофагов под их влиянием для оценки прогноза отдельных заболеваний человека; во-вторых, базируясь на ключевых закономерностях изменения числа M_1 - и M_2 -фенотипов макрофагов, представлен алгоритм оценки динамики процесса их активации; в третьих, введено и охарактеризовано понятие «индекс преобладающего фенотипа».

Изменения фенотипа макрофагов под влиянием цитокинов в оценке прогноза отдельных заболеваний человека

Паразитарные болезни

Исследование Day и соавт. [8] продемонстрировало, что при тяжелом течении малярии, вызванной *Plasmodium*

falciparum, геометрические средние показатели концентрации интерлейкинов (ИЛ) 6, 10, их отношение и среднее значение концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) α оказались значимо выше у пациентов с заболеванием, завершившимся летальным исходом, по сравнению с группой переживших тяжелое течение малярии ($p = 0,0001$; $p = 0,002$; $p = 0,005$; $p = 0,01$, соответственно). Таким образом, при фатальном течении малярии статистически значимо выше ($p = 0,002$) было содержание ИЛ 10, однако концентрация ИЛ 6 повысилась еще больше, что характеризовалось повышенным соотношением ИЛ 6 / ИЛ 10. При оценке частоты развития осложненных малярии установлено, что содержание ИЛ 6, 10, интерферона (ИФН) γ , а также соотношение ИЛ 6 / ИЛ 10 были статистически значимо выше ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно) в группах пациентов, у которых развились гиперпаразитемия и желтуха. В отличие от этого при развитии комы характерными оказались относительно более низкие уровни цитокинов [8].

Обращают на себя внимание особенности динамики выработки цитокинов на протяжении заболевания (по результатам сравнения серии исследований содержания цитокинов у пациентов с заболеванием, завершившимся летальным исходом, в сравнении с группой выживших после тяжелого течения малярии): в фатальных случаях уровень ИЛ 6 значительно нарастал, чего не наблюдали для ИЛ 10, т.е. формировался его относительный недостаток. Day и соавт. сделали вывод о факте существенного нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, когда эффекты противовоспалительных не перекрывают таковые провоспалительных цитокинов [8].

Бактериальные инфекции. Сепсис

В исследовании Gogos и соавт. сообщается, что уже при поступлении в клинику пациентов с тяжелым течением сепсиса (завершившимся летальным исходом) были обнаружены статистически значимо более высокие концентрации а также соотношения ИЛ 10 и ФНО α в сыворотке крови ($p = 0,01$) по сравнению с аналогичными данными у выживших пациентов ($p = 0,005$). Значимо более высокое ($p = 0,01$) содержание ИЛ 10 и соотношения ИЛ 10 / ФНО α наблюдали и спустя 48 ч после поступления пациентов. Gogos и соавт. считают, что именно избыточная активность противовоспалительного ответа приводит к летальному исходу заболевания. Примечательно и то, что у пациентов, у которых в пределах 2 сут развивался септический шок, содержание ФНО α , ИЛ 6 и молекул, связываемых преимущественно с противовоспалительным ответом — антагониста рецептора ИЛ 1 (IL-1ra), растворимых рецепторов ФНО α sTNFR-I и -II (но не ИЛ 10), были выше [9].

При описании процесса активации макрофагов на фоне бактериальных инфекций Ka и соавт. указали что преобладание эффектов M_1 -макрофагов имело место не всегда, а многие бактерии, напротив, выработали способность изменять поляризацию макрофагов по типу M_2 -фенотипа. Авторы также обратили внимание на чрезвычайную значимость учета при оценке течения инфекционных заболеваний их стадии и динамики [2].

Magino и соавт. связывают прогноз при микобактериальной инфекции (экспериментальные данные на биологической модели) с конкретным состоянием поляризации макрофагов. При этом быстрое включение сигнала ядерного фактора NF- κ B рассматривается этими авторами как предиктор благоприятного течения инфекции, а сам фактор — как перспективная терапевтическая мишень для обеспечения благоприятного исхода болезни [10].

Ишемическая болезнь сердца и ее проявления

Miettinen и соавт. установлено, что при декомпенсированной острой сердечной недостаточности высокий уровень в плазме крови N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида служит предиктором более высокой летальности, особенно у пациентов с высоким содержанием ИЛ 6 и ФНО α (двенадцатимесячная летальность), а также ИЛ 10 (шестимесячная летальность) [11]. Ohtsuka и соавт. по данным многофакторного анализа показали, что концентрация ИЛ 6 была независимым предиктором ремоделирования миокарда левого желудочка сердца после перенесенного инфаркта и восстановления коронарного кровотока (в исследовании данные собирали в острой фазе и спустя 6 мес) [12].

Посттравматические состояния

При ожоговой болезни существенно повреждаются кожные покровы и слизистые оболочки, что, как правило, сопровождается присоединением инфекции. Следовательно, противовоспалительный компонент механизма развития ожоговой болезни не должен нарушать микробицидной способности иммунных клеток. И действительно, Csontos и соавт. сообщают, что раннее преобладание эффектов молекул противовоспалительного ответа ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при тяжелых ожогах. Обнаружено, что превышение в крови у таких пациентов содержания ИЛ 10 при их поступлении в клинику более 14 пг/мл являлось предиктором летального исхода заболевания в отделении интенсивной терапии (при чувствительности 85,4% и специфичности 84,2%) [13].

Новообразования

Факт существенного значения соотношения M_2 - / M_1 -фенотипов макрофагов либо доли M_2 -макрофагов среди общего их числа (определяемого рядом авторов по отношению клеток CD163/CD68) в качестве прогностических показателей продемонстрирован в экспериментальных исследованиях при ряде онкологических заболеваний. Среди них меланомы, отдельные виды Т-клеточной лимфомы и легочной карциномы [14]. Показано также, что использование факторов, обеспечивающих перепрограммирование макрофагов на M_1 -фенотип, положительно сказывается на прогнозе при легочной карциноме и раке молочной железы (на биологических моделях) [15, 16]. Еще более значимым представляется исследование Cornelissen и соавт., которые продемонстрировали, что, во-первых, более высокое соотношение CD163/CD68 статистически значимо отрицательно ($r = 0,72$; $p < 0,05$) коррелировало с продолжительностью жизни пациентов со злокачественной эпителиоидной мезотелиомой плевры, а, во-вторых, что для этого заболевания подобной достоверной корреляции ($r = 0,07$; $p < 0,81$) с числом CD8 лимфоцитов в ткани опухоли выявлено не было [14]. Очевидно, что в структуре противоопухолевого иммунитета, классически ассоциирующегося в основном с Т лимфоцитами (CD8+) и НК клетками, вполне возможно, даже более значимую роль играет поляризация макрофагов.

В связи с описываемыми в литературе функциями различных фенотипов макрофагов нельзя не связать хотя бы частично и другие представленные выше факты с различиями в состоянии процесса активации макрофагов и их двумя глобальными функциями — потенцированием воспаления для M_1 -макрофагов и противовоспалительного ответа — для M_2 .

Формализованное представление процесса активации макрофагов

Проанализировав представленные выше данные, имеем основание заключить, что ключевым фактором для определения прогноза заболевания, особенно включающего воспаление как компонент его патогенеза, а также для оценки эффективности лечения, является именно показатель соотношения различных фенотипов макрофагов. В связи с этим возникает важная задача формализации динамики этого показателя.

Учитывая, что число как M_1 -, так и M_2 -макрофагов в организме в целом и в отдельных его органах и тканях зависит от большого числа поляризующих их агентов (в т.ч. лекарственных препаратов), формирование надежной в повседневной практике модели представляется весьма непростой.

Представляется весьма важным проанализировать изменение не только показателя M_1/M_2 как такового, но и связанных с ним математических показателей. Так, если взять 2 оси в прямоугольной системе координат (рис. 1) и по оси ординат указать число M_1 -макрофагов, а по оси абсцисс — число M_2 , то каждая точка координатной плоскости будет характеризовать конкретное соотношение M_1/M_2 , и наоборот. При этом такие точки не могут выходить за пределы области, ограниченной значением максимального числа макрофагов в тканях. В каждый конкретный момент состояния пациента координаты такой точки будут совпадать с координатами вектора, выходящего из начала координат.

В состоянии здоровья в организме оптимально функционируют механизмы гомеостаза, и большая часть макрофагов остается неактивированной. Теоретически можно представить себе такое состояние, при котором все макрофаги активированы, а эффекты M_1 -макрофагов уравновешиваются эффектами M_2 (т.е. $M_1/M_2 = 1,0$). Это важно в связи с указанными выше проблемами, в т.ч. и тем, что в самом начале заболевания (ввиду малого числа активированных макрофагов) соотношение M_1/M_2 может оказаться непоказательным. Тогда на координатной плоскости точки соотношения M_1/M_2 , отражающие такое состояние, будут расположены на прямой:

$$M_1 = K \times M_2,$$

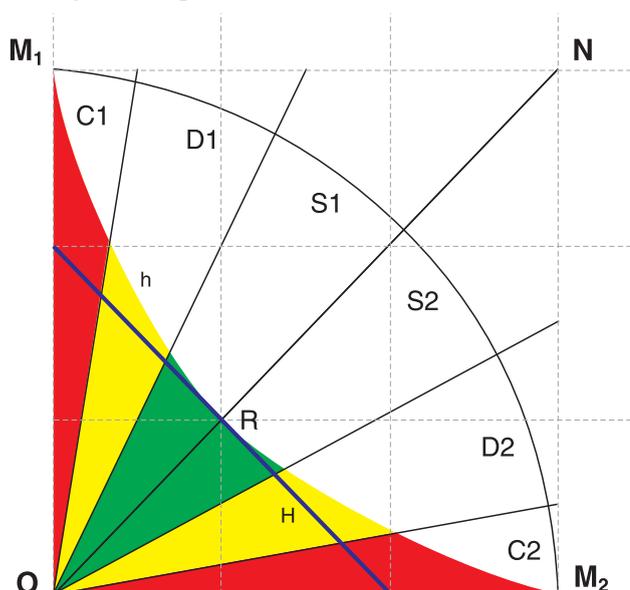


Рис. 1. Координатная плоскость, на которой наглядно можно изучать изменение соотношения M_1/M_2 .

Примечание. Авторство рис. 1–3 — В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий.

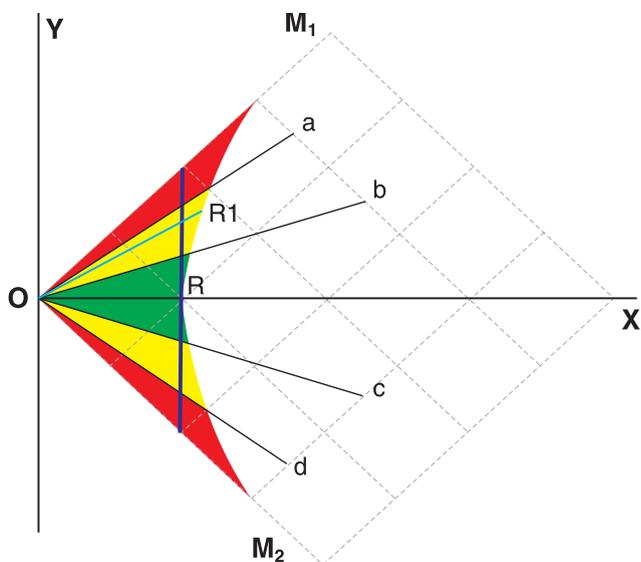


Рис. 2. Введение новых координатных осей.

где K — коэффициент их конкретного соотношения M_1/M_2 , и в данном случае $K=1$. Эта прямая фактически является функцией прямой пропорциональной зависимости двух величин при $K=1$, проходящей через начало координат $(0; 0)$ под углом 45° к осям. На рис. 1 это будет прямая ON .

Известно, что при воздействии повреждающего фактора, как правило, преобладает активация M_1 -фенотипа макрофагов, которая становится показательной по достижении определенного числа активированных M_1 -клеток. Если же в качестве начального значения взять не 0, а нейтральное положение (при среднестатистическом числе макрофагов обозначим это точкой R с соответствующим вектором OR), то вместе с изменениями координат точки R вектор OR вращается относительно $(0; 0)$, смещаясь вначале в область левее исходной прямой ON . Затем OR возвращается обратно, совпадая с исходной прямой, и переходит в область правее от нее. После этого вектор OR вновь отклоняется к исходному положению, что означает завершение заболевания. При этом точка R движется по прямой H в положительной четверти координат (см. рис. 1, синий отрезок), если не учитывается пролиферация клеток.

Таким образом, если не учитывать процесс деления макрофагов (либо привлечения моноцитов крови), то координаты вектора OR в каждый конкретный момент совпадают с координатами одной из точек прямой:

$$M_1 = M_0 - M_2,$$

где M_0 — общее число макрофагов (прямая H). Тем не менее при воспалении закономерно происходит пролиферация резидентных клеток (либо привлечение в ткань моноцитов крови) и гибель активированных макрофагов. В связи с этим условно можно обозначить пролиферацию

макрофагов при воспалении (либо миграцию моноцитов из кровотока) кривой h , которая демонстрирует, что чем больше отклонение вектора от исходной линии, тем большее число макрофагов суммарно присутствует в очаге. Таким образом, область левее исходной линии отражает преобладание M_1 -макрофагов, а правее — преобладание M_2 .

Также очевидно, что отношение скалярной длины конкретного вектора к усредненному исходному может использоваться как показатель интенсивности увеличения (либо снижения) числа макрофагов.

Учитывая то, что эффекты каждого фенотипа макрофагов носят адаптивный характер только в определенных пределах, можно предположить, что области преобладания как M_1 -, так и M_2 -фенотипов макрофагов можно разделить с помощью определенных линий на дополнительные сегменты: зону «нормального» стабильного иммунного ответа (S_1 и S_2), зону «тревоги» (D_1 и D_2), отражающую повышение риска развития осложнений и/или летального исхода, и «критическую зону» (C_1 и C_2), ассоциированную с неблагоприятным прогнозом. Определение границ таких зон представляется чрезвычайно перспективным.

Обобщая представленные выше рассуждения, можно сделать вывод, что основным показателем для прогноза в каждый конкретный момент является степень отклонения вектора OR от исходной линии ON . Это может быть сделано даже при отсутствии данных о конкретной скалярной длине вектора только по изменению соответствующего угла между вектором OR и исходной линией ON , что отражает соотношение M_1/M_2 , но более наглядно демонстрирует «ограниченность» изменения такого соотношения.

Для удобства дальнейших расчетов обозначим соотношение M_1/M_2 как индекс преобладающего фенотипа (index of dominating phenotype, IDP). Тогда индекс, равный 1,0 отражает равновесие между фенотипами индекс >1 — доминирование M_1 -фенотипа макрофагов, а меньший — M_2 . Каждая из указанных выше зон характеризуется своими границами для индекса IDP.

Безусловно, величины конкретных корреляций между степенью смещения вектора (а следовательно, и изменения IDP) и риском развития осложнений при конкретных нозологиях еще предстоит установить, но некоторые принципиальные закономерности уже можно сформировать. Для наглядности введем новые координаты (рис. 2), оси которых расположены по отношению к указанным выше под углом 45° . Изменение угла между вектором OR и осью X (к примеру, угол $XOR1$) во времени отражает уравнение движения точки на конце единичного отрезка, также выходящего от нуля и лежащего на движущемся векторе. В простейшем случае это уравнение колебательного процесса (по аналогии с математическим маятником), который может быть описан через изменение синуса этого угла (максимальное отклонение от оси X — 45°).

Для примера приведем кривую, которая может отражать динамику изменения угла (через его синус) (рис. 3),

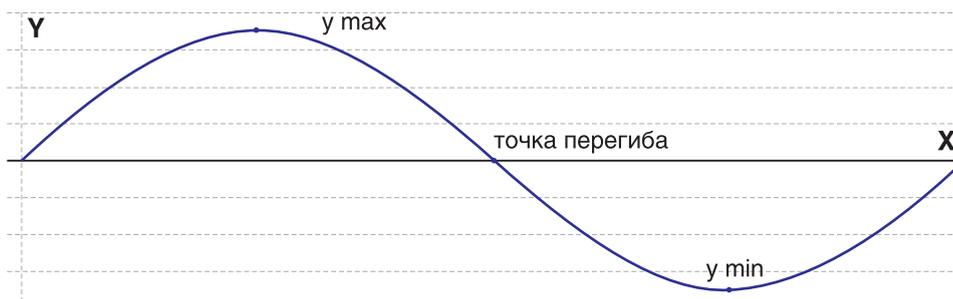


Рис. 3. Оценка перемещения вектора поляризации макрофагов на основе изучения отклонения точки $R1$ от оси X .

где по оси ординат отложены значения синуса рассматриваемых углов, а по оси абсцисс — время.

Представленная на рис. 3 кривая весьма упрощена, но на ней хорошо видно, что функция должна иметь 1 минимум, 1 максимум (когда ее первая производная равна 0) и одну точку перегиба (в примере совпадающую с осью X, при второй производной равной нулю). Положительные значения оси Y отражают преобладание эффектов M₁-макрофагов, а отрицательные — M₂. Несомненно, кривая может растягиваться вдоль оси X, «останавливаясь» на определенном уровне, сопровождаться уменьшением амплитуды отклонения со временем, что будет обусловлено уже тонкими механизмами каждой конкретной нозологии, сопутствующими ей заболеваниями, особенностями реактивности организма, а также проводимым лечением.

У *Y max* и *Y min* не могут превышать значения синуса угла 45°. Однако приближение к этому показателю характеризует нахождение вектора в той или иной зоне.

Удаление конца вектора от линии ON в динамике, как и увеличение рассматриваемого угла, не соответствующее стадии заболевания, особенностям патогенеза, может рассматриваться как предиктор ухудшения состояния пациента и неэффективности лечения.

Если при заболевании изменяется его «естественное» течение (например, становится благоприятным или неблагоприятным), используются лекарственные препараты и иные воздействия, меняющие поляризацию макрофагов, то изменится и расположение вектора. При этом представляется вероятным тот факт, что чем дальше от линии ON происходит отклонение, тем большее воздействие необходимо произвести на систему, чтобы привести ее к заданному состоянию.

Теперь более очевидно, что в простейшем случае и динамика индекса IDP во времени будет аналогичной. Однако изменения будут происходить относительно прямой $y = 1,0$, а зоны будут отграничены параллельными прямыми, равными соответствующим пограничным индексам IDP.

Как указано выше, изучение в динамике изменения соотношения именно макрофагов в тканях весьма затруднительно, поэтому представляется перспективным

исследование соотношения поляризующих цитокинов в биологических жидкостях. Установление для каждой зоны на координатной плоскости корреляций между соотношением, во-первых, различных цитокинов (например, в крови или другой биологической жидкости), во-вторых, разных фенотипов макрофагов, в-третьих, рисков развития осложнений, а также изучение эффектов применения препаратов позволит разработать методики диагностики заболевания и медикаментозного вмешательства при нем по алгоритму.

Заключение

Установление границ зон на координатной плоскости дает возможность учитывать для каждого фенотипа макрофагов наличие как благоприятных, так и негативных эффектов, а не только рассматривать один фенотип как «хороший», а другой как «плохой». Это позволит по динамике даже одного из показателей (например, в анализе крови) судить об активации макрофагов различных фенотипов в организме пациента, оценивать эффективность проводимого лечения и формировать представление о прогнозе заболевания. При этом, конечно, необходимо учитывать наличие сопутствующих и фоновых форм патологии, которые могут существенно изменить динамику активации макрофагов различных фенотипов.

497

Источник финансирования

Статья написана в рамках программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре, финансируемой за счет средств федерального бюджета.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Martinez F. O., Gordon. S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000 Prime Rep.* 2014; 6: 13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944738/> (Available: 05.04.2014).
- Ka M.B., Daumas A., Textoris J., Mege J.L. Phenotypic diversity and emerging new tools to study macrophage activation in bacterial infectious disease. *Front. Immunol.* 2014; 5: 500. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193331/> (Available: 07.12.2014).
- Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (3): 787–795. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3287223/> (Available: 26.11.2014).
- Wang Y., Yang T., Ma Y., Halade G.V., Zhang J., Lindsey M.L., Jin Y.F. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction. *BMC Genomics.* 2012; 13 (Suppl. 6): 21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481436/> (Available: 11.10.2014).
- Hashimoto D., Chow A., Noizat C., Teo P., Beasley M.B., Leboeuf M., Becker C.D., See P., Price J., Lucas D., Greter M., Mortha A., Boyer S.W., Forsberg E.C., Tanaka M., van Rooijen N., Garcia-Sastre A., Stanley E.R., Ginhoux F., Frenette P.S., Merad M. Tissue resident macrophages self maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity.* 2013; 38 (4): 792–804. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853406/> (Available: 11.10.2014).
- Van Dyken S.J., Locksley R.M. Interleukin-4 and intracellularly mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Ann. Rev. Immunol.* 2013; 31: 317–343. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606684/> (Available: 15.04.2014).
- Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (11): 723–737. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422549/> (Available: 15.04.2014).
- Day N.P., Hien T.T., Schollaardt T., Loc P.P., Chuong L.V., Chau T.T., Mai N.T., Phu N.H., Sinh D.X., White N.J., Ho M. The prognostic and pathophysiologic role of pro- and anti-inflammatory cytokines in severe malaria. *J. Infect. Dis.* 1999; 180 (4): 1288–1297. URL: <http://m.jid.oxfordjournals.org/content/180/4/1288.full.pdf> (Available: 15.01.2014).
- Gogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P., Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a

- marker for prognosis and future therapeutic options. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (1): 176–180. URL: <http://m.jid.oxfordjournals.org/content/181/1/176.full.pdf> (Available: 15.01.2014).
10. Marino S., Cilfone N.A., Mattila J.T., Linderman J.J., Flynn J.L., Kirschner D.E. Macrophage polarization drives granuloma outcome during Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect. Immun.* 2015; 83 (1): 324–338. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368116> (Available: 16.01.2015).
 11. Miettinen K.H., Lassus J., Harjola V.P., Siirilä-Waris K., Melin J., Punnonen K.R., Nieminen M.S., Laakso M., Peuhkurinen K.J. Prognostic role of pro- and anti-inflammatory cytokines and their polymorphisms in acute decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10 (4): 396–403. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2008.02.008/pdf> (Available: 15.01.2014).
 12. Ohtsuka T., Hamada M., Inoue K., Ohshima K., Sujzuki J., Matsunaka T., Ogimoto A., Hara Y., Shigematsu Y., Higaki J. Relation of circulating interleukin-6 to left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2004; 27 (7): 417–420. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15298045> (Available: 16.01.2014).
 13. Csontos C., Foldi V., Pálincas L., Bogar L., Röth E., Weber G., Lantos J. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns prognostic value of interleukin-10. *Burns.* 2010; 36 (4): 483–494. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030541790900518X> (Available: 16.01.2014).
 14. Cornelissen R., Lieverse L.A., Maat A.P., Hendriks R.W., Hoogsteden H.C., Bogers A.J., Hegmans J.P., Aerts J.G. Ratio of intratumoral macrophage phenotypes is a prognostic factor in epithelioid malignant pleural mesothelioma. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e106742. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0106742> (Available: 16.01.2015).
 15. Ren F., Fan M., Mei J., Wu Y., Liu C., Pu Q., You Z., Liu L. Interferon- γ and celecoxib inhibit lung tumor growth through modulating M2/M1 macrophage ratio in the tumor microenvironment. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 1527–1538. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25284985/> (Available: 16.10.2014).
 16. Na Y.R., Yoon Y.N., Son D.I., Seok S.H. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e63451. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063451> (Available: 11.10.2014).

498

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сахаров Владимир Николаевич, аспирант кафедры патофизиологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, **e-mail:** vladimirsah91@mail.ru

Литвицкий Пётр Францевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, **e-mail:** litvicki@mma.ru