

В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий

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

## Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека

*В исследованиях последних лет продемонстрировано, что макрофаги не только играют существенную роль в адаптивных процессах при многих заболеваниях человека, но также способны чрезмерно усиливать воспалительные эффекты. Их конкретные функции зависят от тканевого микроокружения, а следовательно, и от приобретаемого в этих условиях фенотипа. В настоящем обзоре литературы рассмотрены отдельные адаптивные (например, при развитии инфекционных и онкологических заболеваний), а также патогенные (при ряде заболеваний с воспалительным компонентом в их патогенезе) эффекты макрофагов различных фенотипов. Оценены перспективы управляемого перепрограммирования макрофагов.*

**Ключевые слова:** макрофаг, фенотип, перепрограммирование, воспаление.  
(Вестник РАМН. 2015; 1: 26–31)

### Введение

26

Доказан факт выполнения макрофагами различных функций защитных функций в организме: например, уничтожение ими микроорганизмов и опухолевых клеток [1–3]. Наряду с этим макрофаги могут способствовать и неблагоприятному течению заболеваний: их хронизации, а нередко — фатальному для организма чрезмерному воспалительному ответу [4, 5].

Макрофаги фенотипа  $M_1$  являются эффекторными клетками, интегрированными в иммунный ответ Т-хелперов 1-го типа ( $T_{H1}$ ), способными разрушать микробы и клетки новообразований. Они же могут продуцировать избыточное количество провоспалительных цитокинов [1].

Макрофаги фенотипа  $M_2$ , ассоциированные с иммунным ответом Т-хелперов 2-го типа ( $T_{H2}$ ), напротив, ограничивают воспалительную реакцию. Макрофаги  $M_1$  и  $M_2$ -фенотипов часто присутствуют в тканях одновременно, отличаясь набором секретируемых ими медиаторов и маркеров. Интегративный эффект  $M_1$ - и  $M_2$ -макрофагов зависит от баланса активирующих и подавляющих их функции воздействий, а также от тканевого микроокружения [2].

### Адаптивные эффекты макрофагов при различных формах патологии

**Возбудители инфекции и опухоли.** Доказано, что выработка  $M_1$ -активированными макрофагами оксида азота способствует гибели *Mycobacteria*, а также многих других микроорганизмов. В то же время макрофаги  $M_2$ -фенотипа снижают эффективность бактерицидного эффекта в отношении *Mycobacteria* благодаря синтезу аргиназы-1 [2]. Моноциты человека, в отличие от таковых клеток мышей, не повышают аргиназную активность при активации  $M_2$ -макрофагов [3]. Кроме того, в  $M_1$ - и  $M_2$ -макрофагах различается регуляция процесса фагоцитоза при туберкулезной инфекции [2].

Существенно, что макрофаги различных фенотипов по-разному взаимодействуют с вирусом иммунодефицита человека. Так,  $M_1$ -активация предупреждает репликацию вируса преимущественно на преинтегративных стадиях, а активация макрофагов  $M_2$ -фенотипа — на постинтегративных [2].

Различается также и фагоцитарная способность  $M_1$ - и  $M_2$ -макрофагов. Известно, что по отношению к латексным шарикам и частицам зимозана фагоцитоз  $M_2$ -макрофагов более эффективен, чем макрофагов

V.N. Sakharov, P.F. Litvitsky

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Roles of Different Macrophage Phenotypes in the Pathogenesis of Some Human Diseases

*Macrophages have recently been shown to play a key role in promoting of recovery after some diseases as well as in aggravation of inflammatory responses, all the functions being resulted from microenvironmental conditions and therefore phenotypes acquired by macrophages in these conditions. In this article some protective functions of macrophages during infectious and oncologic diseases as well as pathogenic roles in a number of inflammatory diseases are reviewed. Much attention is devoted to opportunities of macrophage reprogramming.*

**Key words:** macrophage, phenotype, reprogramming, inflammation.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 1: 26–31)

M<sub>1</sub>-фенотипа. В то же время фагоцитарная активность клеток M<sub>1</sub> по отношению к *Staphylococcus aureus* в лабораторных условиях существенно выше, чем M<sub>2</sub>, в связи с чем рекомендуется всегда учитывать природу фагоцитируемого агента. Подобная картина наблюдается и при оценке миграционной способности макрофагов [1].

Описана существенная роль M<sub>1</sub>-макрофагов в подавлении опухолевого роста, реализуемая через активацию их антибластомных механизмов. Кроме того, M<sub>1</sub>-макрофаги противодействуют опухоли-ассоциированным и M<sub>2</sub>-активированным макрофагам, миелоидным супрессорным и другим клеткам, снижающим эффективность противоопухолевого ответа организма и способствующим тем самым опухолевой прогрессии, метастазированию, неоангиогенезу и др. [4].

**Паразитарные болезни.** Макрофаги, активированные при гельминтозах интерлейкинами (ИЛ) 4 и 13, существенно модифицируют Т-клеточный ответ, регулируют процессы тканевого фибрирования и формирования гигантских многоядерных клеток в гранулемах [5].

Существуют различные подтверждения важности присутствия в тканях альтернативно активированных макрофагов (AA-M) при гельминтных инфекциях. К примеру, в экспериментах показано, что при острой инфекции *Schistosoma mansoni* дефицит α-цепи рецептора к ИЛ 4 (IL-4Rα) приводит к ранней гибели животных. Это наблюдается как при тотальном дефиците IL-4Rα, так и при его отсутствии только на клетках миелоидного ряда. Тем не менее фибрирование и развитие эозинофильных гранул при частичном отсутствии IL-4Rα сохраняется [5].

Немаловажное значение имеют также данные о снижении степени вовлечения в воспалительный процесс эозинофилов, а также эффективности репарации тканей в условиях деплеции макрофагов в модели инфицирования животных *Nippostrongylus brasiliensis*. Помимо этого, деплеция макрофагов на ранних стадиях инфекции, вызванной *N. brasiliensis*, приводит к усилению воспаления и кровотечения, которые обусловлены миграцией личинок через легочную ткань. Это демонстрирует роль макрофагов в репарации тканей при гельминтных инвазиях. Показана также особая роль участия в этом процессе именно T<sub>H2</sub>-иммунного ответа (с участием AA-M) [5].

Важно и то, что даже в условиях снижения выработки макрофагами, инфицированными *Leishmania major*, цитокинов и хемокинов привлечение моноцитов крови сохраняется. Известно, например, что тромбоциты выделяют тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF), который активирует локальный синтез хемокина CCL2 [4].

Стоит также отметить, что, к примеру, дефекты рецепторов к известному M<sub>1</sub>-стимулу — интерферону (ИФН) γ могут повышать чувствительность животных к инфицированию различными паразитами (в т.ч. *S. mansoni* и *Schistosoma japonicum*) [2].

**Репарация тканей.** Данные о заживлении стерильных послеоперационных ран свидетельствуют о том, что этот процесс требует присутствия в них в первые сутки макрофагов, а также выработки маркеров альтернативной активации, зависимой от подключения α<sub>1</sub>-цепи рецептора к ИЛ 4 — IL-4Rα<sub>1</sub>. Показано также, что в последующем этот ответ затухает. При недостатке K<sub>ü</sub>ppel-подобного фактора-4 (KLF4) нарушается альтернативная активация, что сопровождается расстройством заживления кожных повреждений [5]. В процесс репарации вовлечены и другие факторы, такие как ИЛ 10, трансформирующий фактор роста (ТФР) β<sub>1</sub>, однако, как они взаимодействуют с сигналами ИЛ 4 / ИЛ 13, пока остается неясным [5].

**Чувствительность клеток к инсулину.** Значительную роль в формировании инсулинорезистентности, сахарного диабета, метаболического синдрома играет воспалительный процесс. На модели мышей доказано, что при ожирении макрофаги белой жировой ткани переключают свой фенотип с альтернативного (AA-M) на классический (классически активированные макрофаги, CA-M). В последующем выявлено, что поддержание численности AA-M в белой жировой ткани зависит как от PPARγ (внутриклеточного γ-рецептора, активируемого факторами пролиферации пероксисом), так и от ИЛ 4 / ИЛ 13 — STAT6 сигнала (STAT6 — передатчик сигнала и активатор транскрипции). Этот сигнал генерируют, вероятно, эозинофилы жировой ткани. Дефицит эозинофилов и AA-M приводит к повышению инсулинорезистентности. Такой же эффект наблюдается при дефиците KLF4 [5].

Кроме того, в формировании инсулинорезистентности тканей важна роль различных адипокинов. К примеру, грелин, являющийся 28-м аминокислотным пептидом, в первую очередь связывают с реализацией механизма регуляции аппетита и метаболизма жиров. Однако грелин существенно модифицирует выработку цитокинов. Так, при инкубации макрофагов мыши с липополисахаридом (ЛПС) добавление грелина снижало продукцию макрофагами ИЛ 1β и фактора некроза опухоли (ФНО) α, одновременно способствуя выработке ИЛ 10. Таким образом, равновесие смещалось в сторону AA-M. Этот феномен объясняют угнетением передачи сигнала, инициированного ЛПС при активации отдельных субъединиц митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [6].

**Переохлаждение организма.** Установлено, что воздействие низких температур на организм приводит к ИЛ 4-опосредованной альтернативной активации макрофагов жировой ткани, которые, вырабатывая норэпинефрин, способствуют термогенезу с участием белой и бурой жировой ткани. Таким образом, AA-M, наряду с нервной системой, участвуют в ответе на стрессовые воздействия [5].

#### Патогенные эффекты макрофагов при различных заболеваниях

Имеется большое число заболеваний, при которых преобладание того или иного фенотипа макрофагов способствует их прогрессированию. Так, к примеру, описано, что одну из центральных ролей в инициации и развитии воспалительных реакций в легких играют альвеолярные макрофаги [1].

Продукты M<sub>1</sub>-макрофагов (ФНО α, ИЛ 18, 12 и 23) являются важными медиаторами развития хронических воспалительных и иммунных аутоагрессивных заболеваний, включая болезнь Крона, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит и др. [4].

Макрофаги, альтернативно активированные иммунными комплексами (тип II активации), могут играть патогенную роль при висцеральных лейшманиозах. При них паразиты «окутываются» IgG, который стимулирует выработку макрофагами противовоспалительных факторов, таких как ИЛ 10, что способствует прогрессированию заболевания [3].

**Бронхиальная астма и другие аллергические болезни.** При этих формах патологии (так же, как и при ответе на инвазии паразитов) высокие уровни IgE, гиперпродукция слизи, повышенная сократимость гладких мышц зависят от ИЛ 4 / ИЛ 13 и STAT6-сигнальных путей. Роль указан-

ных интерлейкинов при аллергических болезнях сходна, но не идентична, т.к. ИЛ 13 действует в большей степени на гладкомышечные клетки и эпителий дыхательных путей, а не на форменные элементы крови. У STAT6-дефицитных мышей восстановление в эксперименте экспрессии STAT6 в эпителиальных клетках приводит к развитию заболевания. Однако у мышей, эпителиальные клетки дыхательных путей которых лишены рецептора IL-4R $\alpha$ , сохраняется гиперреактивность в ответ на ингаляционное воздействие аллергена. Это свидетельствует о воздействии ИЛ 13 и на другие мишени (в частности, на гладкие мышцы). В подтверждение этого факта мыши, у которых IL-4R $\alpha$  экспрессируется только гладкомышечными клетками, также демонстрируют развитие заболевания [5].

**Ожирение.** Метаболические расстройства, сопровождающие ожирение, характеризуются повышенным содержанием в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 6, 8 и 12, ФНО  $\alpha$ ), хемокинов (MCP-1, RANTES и MIP-1), белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и ферритин), адипокинов, ассоциированных с инсулинорезистентностью факторов (резистин, ретинолсвязывающий белок-4), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), факторов с гипертензивным потенциалом (ангиотензиноген) и др.

При избыточной массе тела в жировой ткани обнаружено хронически активированное состояние макрофагов M<sub>1</sub> и повышение содержания продуцируемых ими ядерного фактора NF- $\kappa$ B и протеинкиназы JNK1 из суперсемейства MAPK [7]. Выделяют 3 вероятных механизма формирования инсулинорезистентности. Во-первых, структурное сходство между насыщенными жирными кислотами (факторами риска развития инсулинорезистентности) и бактериальными липидсодержащими компонентами (к примеру, ЛПС) позволяет насыщенным жирным кислотам активировать Toll-подобный рецептор к ЛПС TLR4, что способствует активации M<sub>1</sub>-макрофагов. Важность этого процесса подтверждается тем фактом, что у животных, лишенных TLR4, при гиперхолестериновой диете не развивается инсулинорезистентность. К тому же переход на диету, бедную ненасыщенными жирными кислотами, сопровождается блокадой способности олеиновой кислоты самостоятельно вызывать альтернативную активацию макрофагов. Во-вторых, накопление жиров при их избыточном поступлении в виде свободных жирных кислот (а не триглицеридов) активирует сигнальный путь, включающий JNK1 и приводящий к формированию состояния инсулинорезистентности. В-третьих, быстрое нарастание жировой массы за счет гипертрофии и гиперплазии клеток приводит к относительной недостаточности оксигенации их вплоть до развития некроза адипоцитов с классической активацией тканевых макрофагов. В сохранившихся же адипоцитах экспрессируется ген транскрипционного фактора, индуцированного гипоксией, HIF-1 $\alpha$ . Это также приводит к повышению выработки медиаторов, способствующих формированию инсулинорезистентности и ожирения. Таким образом, именно обусловленное пищевым рационом воспаление, а не только (и не столько) ожирение само по себе служит фактором риска развития инсулинорезистентности [7].

**Стеатогепатит.** Избыточное поступление жиров ведет к дистрофическим изменениям в печени. Гепатоциты накапливают жиры в виде свободных жирных кислот. Если этот процесс не прерывается, то заболевание прогрессирует: развивается неалкогольный стеатогепатит, который может трансформироваться в цирроз и даже в гепатоцел-

люлярную карциному. При этом в моделях с нарушенной альтернативной активацией макрофагов неалкогольный стеатогепатит носит более тяжелый характер [7].

**Ишемия тканей.** Клеточный ответ на ишемию и гипоксию контролируется группой пролилгидроксилаз (PHD) и транскрипционным фактором, индуцированным гипоксией, HIF1 [8]. При нарушении магистрального кровотока основную функцию берет на себя коллатеральная сеть сосудов. Однако, как правило, этого недостаточно, чтобы оптимально обеспечивать потребность тканей в кислороде и субстратах метаболизма. Эндотелиальные клетки начинают продуцировать эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), который активирует продукцию хемокина MCP1 в эндотелии и/или гладкомышечных клетках. Это, в свою очередь, стимулирует миграцию моноцитов в повреждаемую ткань. В периартериальном пространстве макрофаги продуцируют ростовые факторы, которые повышают пролиферацию гладкомышечных клеток, а также способствуют разрушению протеазам межклеточного матрикса. На плазмолемме макрофагов появляется ангиопоэтиновый рецептор TIE2, который стимулирует ангиогенез как при физиологических, так и при патологических состояниях. Показано, что делеция гена *Egln1*, кодирующего синтез пролилгидроксилазы PHD2, способствует приобретению макрофагами фенотипа неоангиогенеза (M<sub>2</sub>-подобного фенотипа), характеризующегося повышенной экспрессией маннозного рецептора (MRC1/CD206) и TIE2. При этом активируется и NF- $\kappa$ B-путь, что в итоге выражается развитием коллатеральных микрососудов и устранением или снижением степени ишемии. Таким образом, формирование коллатерального кровотока в регионе ишемии основано на опосредованном ангиопоэтином угнетении пролилгидроксилазы PHD2 [9].

Имеется предположение, что, используя клеточные технологии, можно прицельно вводить в кровеносное русло TIE2-продуцирующие макрофаги (например, у пациентов с диабетическим поражением сосудов конечностей или при системном атеросклерозе) [9].

**Перитонит.** Существует большое число классификаций перитонита, начиная от особенностей вызвавшей его формы патологии (состояния) и заканчивая делением в зависимости от характера экссудата [10]. Важен тот факт, что летальность при распространенном перитоните составляет 25–40%, а при развитии полиорганной недостаточности достигает 70–80% [11].

Воспалительно-деструктивные заболевания характеризуются активацией цитокинового каскада в организме уже по мере прогрессирования локального процесса. Преодоление патогеном ограничительных барьеров брюшной полости может вызвать гиперергическую форму распространенного перитонита. В то же время при постравматическом перитоните нарушение целостности стенок желудка, кишечника или желчного пузыря происходит внезапно. При этом на фоне тяжелой сочетанной травмы в организме подавляются неспецифические адаптивные процессы иммуногенеза и воспаления [10]. Главная роль среди местных факторов резистентности принадлежит макрофагам, т.к. именно они имеют высокую способность к фагоцитозу, осуществляют процессинг и презентацию антигена иммунитам для инициации антигензависимого звена иммунного ответа. Также препятствуют распространению возбудителя формирующиеся грануляционный вал, отложения фибрина и спаянный процесс [10].

Проникновение микроорганизмов в брюшинную полость при перитоните активирует выработку макрофа-

гами ФНО, который стимулирует высвобождение таких провоспалительных интерлейкинов, как ИЛ 1, 6, 8 и др. В свою очередь, ИЛ 1 способствует образованию  $T_{H1}$ , инициирующих пролиферацию Т лимфоцитов, секрецию ИЛ 2, а также усиление выработки ФНО, что может привести к потенцированию воспаления [10].

При обширных и тяжелых повреждениях тканей противовоспалительная реакция (создающая условия для пролиферации  $T_{H2}$ ) может стать неконтролируемой. Такое состояние, названное «иммунопаралич», проявляется отсутствием местной воспалительной реакции. Угнетение перистальтики кишечника при перитоните может привести к переполнению его петель, ишемии кишечной стенки, еще большему подавлению перистальтики и нарастающему эндотоксикозу. Источником токсинов служат очаги посттравматической и инфекционно-воспалительной деструкции тканей, экссудат и содержимое кишечника [10].

Ряд медиаторов, вырабатываемых при перитоните, уже связаны с теми или иными сопутствующими воспалению процессами. Так, ТФР  $\beta_1$  приводит к фиброзирующим изменениям в брюшине и нарушению ее функций (что особенно важно для пациентов, находящихся на гемодиализе); тромбоцитарный фактор роста PDGF-В способствует ангиогенезу; ИЛ 6 и его растворимый рецептор sIL-6R контролируют привлечение лейкоцитов в очаг повреждения в брюшной полости; комбинация интерферона с ФНО  $\alpha$  инициирует апоптоз клеток мезотелия. Даже единичный случай тяжелого перитонита может привести к необратимому фиброзу брюшины, что объясняет необходимость понимания особенностей механизма развития перитонеального воспаления [12].

Большое значение также имеют данные о роли в развитии фиброза  $M_2$ -активированных макрофагов. Известно, что именно они вырабатывают CD206, CD163, а также секретируют хемокин CCL18, уровень которого прямо коррелирует со степенью снижения резистентности брюшины к повреждающим факторам [13].

Показано, что в процессе воспаления брюшины клетки мезотелия начинают вырабатывать рецептор к TWEAK, запуская в т.ч. процесс привлечения макрофагов. TWEAK является слабым индуктором апоптоза, относящимся к группе ФНО. Его рецептор Fn14 вырабатывается при перитоните клетками мезотелия и макрофагами. При этом уровень экспрессии Fn14 клетками брюшины коррелирует со степенью фиброза. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о роли TWEAK в поддержании процесса асептического воспаления (в почках, стенках сосудов, в центральной нервной системе) [12]. Изучение гистологической картины повреждения брюшины при длительном перитонеальном диализе (не осложненном инфекцией) и связи с экспрессией Fn14 позволило сделать вывод о возможной роли TWEAK в этом повреждении. К тому же TWEAK обладает проангиогенным эффектом, а ангиогенез при воспалении брюшины связан с развитием перитонеальной дисфункции. В настоящее время проводится клиническое исследование, посвященное изучению роли нейтрализующих анти-TWEAK-антител и их потенциальной протективной функции при развитии асептического воспаления [12].

В 2003 г. была установлена существенная роль преобладания тех или иных внутриклеточных сигналов при перитоните. Так, у STAT6-дефицитных мышей усиливался локальный воспалительный ответ (следовательно, преобладал  $M_1$ -фенотип), что приводило к предотвращению распространения патогенов. В то же время неограниченный воспалительный ответ может оказаться фатальным,

что продемонстрировано на мышах при недостатке ИЛ 10 (известного стимула  $M_2$ ). Действие ИЛ 10 опосредуется транскрипционным фактором STAT3. У трансгенных мышей, лишенных способности экспрессировать STAT3 макрофагами и нейтрофилами, при индуцированном перитоните развивались более значимые, чем в контрольной группе, локальный и системный воспалительный ответы, а также повреждение печени и почек, повышение концентрации в крови различных цитокинов. При этом *in vitro* резидентные макрофаги таких мышей (в сравнении с контролем) проявляли меньшую бактерицидную активность. Уровни лизосомальных ферментов эффекторных клеток были значительно снижены при повышенной выработке воспалительных цитокинов [14].

Тогда же было выдвинуто допущение, что в механизме снижения бактерицидной активности задействованы супрессоры передачи цитокинового сигнала SOCS1 и SOCS3, а увеличение экспрессии STAT3 в макрофагах и нейтрофилах в определенный момент можно использовать для лечения синдрома системного воспалительного ответа [14].

Важен также факт того, что дефицит у мышей передатчиков сигнала MyD88 и TRIF (опосредующих, к примеру, ответ на ЛПС) приводит к уменьшению количества бактерий в брюшной полости и крови при септическом перитоните, т.е. сохраняется протективный ответ на ИФН  $\gamma$ , но ограничивается его эффект [15].

Существенно, что секретируемые жировой тканью адипонектины могут влиять на воспалительные процессы при перитонеальном диализе. Так, жировая ткань сальника, вовлекающаяся в воспалительный процесс при этом методе диализа, продуцирует провоспалительный ИЛ 6 в 2–3 раза интенсивнее, чем подкожная жировая ткань [16].

В последние годы особое значение приобрело исследование процесса лимфангиогенеза при перитоните, осложняющем перитонеальный диализ. В норме лимфатические сосуды брюшины обеспечивают дренирование брюшной полости. При остром же перитоните описаны значимые структурные и функциональные изменения стенок лимфатических сосудов (особенно диафрагмальной брюшины). Важную роль в лимфангиогенезе и лимфатической дисфункции играют CD11b<sup>+</sup>-макрофаги [17].

### Воспаление и перепрограммирование фенотипа макрофагов

Особый интерес представляет возможность управления воспалительным процессом путем воздействия на программу экспрессии генов и, ввиду этого, изменения фенотипа и эффектов макрофагов. Таким образом, потенциально возможно модифицировать и течение заболевания, компонентом патогенеза которого является воспаление.

Одним из первых примеров возможного целенаправленного перепрограммирования фенотипа макрофагов стало изменение спектра образуемых ими провоспалительных цитокинов в ответ на действие ЛПС. Показано также, что у животных после введения им сублетальных доз ЛПС повышалась устойчивость к последующему введению высокой дозы ЛПС [18].

Перепрограммирование макрофагов на  $M_1$ -фенотип вызывают  $T_{H1}$ -цитокины ИФН  $\gamma$  и ФНО  $\alpha$ , патогенассоциированные молекулярные комплексы (паттерны) — ЛПС, липопротеины, различные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, цитомегалови-

рус, белки теплового шока, компоненты внеклеточного матрикса [19].

В направлении M<sub>2</sub>-фенотипа макрофагов воздействие на них программируют T<sub>H2</sub>-цитокины ИЛ 4 и 13, иммунные комплексы, ИЛ 1β и 10, ТФР β, а в некоторых ситуациях — внутриклеточные патогены (*Coxiella burnetii*, *Leishmania*), витамин D<sub>3</sub>, глюкокортикоиды; клетки, вступившие в апоптоз [19].

Протективную роль в отношении колоректального рака играют препараты, обладающие противовоспалительным эффектом, например статины и некоторые другие. В частности, статины обуславливают ряд эффектов: правастатин, розувастатин и флувастатин снижают инсулинорезистентность у больных ожирением вне зависимости от наличия диабета, хотя правастатин не показывает такого эффекта у пациентов с нормальной массой тела, чувствительных к инсулину. Все это позволяет предположить, что статины могут вызывать альтернативную активацию макрофагов. Установлено, что активация рецептора PPARδ способствует формированию альтернативного фенотипа макрофагов и подавлению тканевого воспаления, повышению интенсивности окислительного катаболизма жиров скелетных мышц, миокарда, жировой ткани, печени; оптимизирует липидный профиль сыроворотки крови, повышает чувствительность к инсулину и способствует потере массы тела при ожирении [7].

Доказано, что низкодозовое лазерное воздействие повышает экспрессию провоспалительных цитокинов и M<sub>1</sub>-хемокинов макрофагами. В связи с этим С.-Н. Спен и соавт. делают вывод о том, что подобное воздействие лазерного облучения может быть применено при аллергических болезнях (но не при аутоиммунных процессах) [20].

Перспективным является перепрограммирование фенотипа макрофагов при воспалительных заболеваниях легких. Так, сурфактантный белок D (SP-D) является уникальным фактором перепрограммирования макрофагов, действующим по принципу «два в одном», т.к. способен программировать их генотип на реализацию как M<sub>1</sub>-, так и M<sub>2</sub>-фенотипа. Это возможно благодаря способности SP-D к олигомеризации. Мультимеры и додекамеры SP-D взаимодействуют с одним типом рецепторов на мембране альвеолярных макрофагов, а S-нитрозилированные тримеры — с другим. Показано также, что монооксид азота (за счет образования SNO в положении «цистеин 15») может регулировать образование додека-

меров SP-D и таким образом обеспечивать переключение эффекта SP-D с ингибирующей активности на воспалительную. Представляется реальной возможность использования SP-D для перепрограммирования макрофагов с целью управления воспалительным процессом и при других воспалительных заболеваниях [19].

Таким образом, стал очевидным тот факт, что макрофаги могут существенно менять течение многих форм патологии, одним из звеньев патогенеза которых является воспаление. Для большинства метаболических заболеваний (при наличии асептического воспаления) более благоприятный исход обеспечивают M<sub>2</sub>-макрофаги. Это происходит за счет подавления ими вялотекущего воспалительного процесса (например, в жировой ткани при метаболическом синдроме). Клетки же M<sub>1</sub>-фенотипа доминируют в воздействиях на опухолевый рост.

Несколько иная ситуация складывается с воспалением, вызванным инфекционными агентами. Роль макрофагов различных фенотипов отличается даже среди однопатогенных заболеваний. Возможно, это связано с тем, что возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний претерпевали эволюцию параллельно с изменениями системы иммунобиологического надзора человека и животных, вырабатывая адаптивные механизмы. Так, при перитоните более благоприятным для организма представляется преобладание эффектов макрофагов M<sub>1</sub>, приводящее к эффективному бактерицидному эффекту. В то же время макрофаги M<sub>2</sub> при перитоните важны в процессе торможения чрезмерного выделения цитокинов, приводящего к несостоятельности иммунного ответа.

## Закключение

Изучение роли фенотипов макрофагов в патогенезе различных форм патологии открывает перспективы для их целенаправленного перепрограммирования как инструмента контроля различных звеньев патогенеза заболеваний человека.

## Конфликт интересов

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Круглов С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Буданова О.П., Малышев И.Ю. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11: 536–539. URL: [http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=7981832](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7981832) (дата обращения: 15.04.2014).
2. Martinez F. O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *Prime Rep.* 2014; 6: 13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944738/> (дата обращения: 05.04.2014).
3. Edwards J.P., Zhang X., Frauwirth K.A., Mosser D.M. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 80 (6): 1298–1307. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2642590/> (дата обращения: 15.04.2014).
4. 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/> (дата обращения: 15.04.2014).
5. Van Dyken S.J., Locksley R.M. Interleukin-4 and Interleukin-13 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/> (дата обращения: 15.04.2014).
6. Waseem T., Duxbury M., Ito H., Ashley S.W., Robinson M.K. Exogenous ghrelin modulates release of pro- and anti-inflammatory cytokines in LPS stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery.* 2008; 143 (3): 334–342. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2278045/> (дата обращения: 02.05.2014).
7. Odegaard J.I., Chawla A. Alternative Macrophage Activation and Metabolism. *Ann. Rev. Pathol.* 2011; 6: 275–297. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381938/> (дата обращения: 15.04.2014).
8. Lee K.A., Lynd J.D., O'Reilly S., Kiupel M., McCormick J.J., Laires J.J. The biphasic role of the hypoxia-inducible factor prolyl-4-

- hydroxylase, PHD2, in modulating tumor-forming potential. *Mol. Cancer. Res.* 2008; 6 (5): 829–842. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505927> (дата обращения: 29.04.2014).
9. Hamm A., Veschini L., Takeda Y., Costa S., Delamarre E., Squadrito M.L., Henze A.T., Wenes M., Serneels J., Pucci F., Roncal C., Anisimov A., Alitalo K., De Palma M., Mazzone M. PHD2 regulates arteriogenic macrophages through TIE2 signalling. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (6): 843–857. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779447/> (дата обращения: 16.04.2014).
  10. Ерюхин И.Е., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Ефименко Н.А., Подачин П.В. Перитонит. В кн.: Хирургические инфекции. Практ. рук.-во. Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. М.: Литтерра. 2006. С. 470–787.
  11. Савельев В.С., Подачин П.В., Кириенко А.И. Перитонит. В кн.: Клиническая хирургия. Нац. рук.-во. Под ред. В.С. Васильева, А.И. Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. Т. II. С. 477.
  12. Sanz A.B., Aroeira L.S., Bellon T., del Peso G., Jimenez-Heffernan J., Santamaria B., Sanchez-Niño M.D., Blanco-Colio L.M., Lopez-Cabrera M., Ruiz-Ortega M., Egido J., Selgas R., Ortiz A. TWEAK promotes peritoneal inflammation. *PLoS ONE.* 2014; 9 (3): 90399. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090399> (дата обращения: 09.04.2014).
  13. Bellón T., Martínez V., Lucendo B., del Peso G., Castro M.J., Aroeira L.S., Rodríguez-Sanz A., Ossorio M., Sánchez-Villanueva R., Selgas R., Bajo M.A. Alternative activation of macrophages in human peritoneum: implications for peritoneal fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (9): 2995–3005. URL: <http://m.ndt.oxfordjournals.org/content/26/9/2995.long?view=long&pmid=21324976> (дата обращения: 27.04.2014).
  14. Matsukawa A., Takeda K., Kudo S., Maeda T., Kagayama M., Akira S. Aberrant inflammation and lethality to septic peritonitis in mice lacking STAT3 in macrophages and neutrophils. *J. Immunol.* 2003; 171 (11): 6198–6205. URL: <http://www.jimmunol.org/content/171/11/6198.long> (дата обращения: 26.04.2014).
  15. Reim D., Rossmann-Block T., Jusek G., Prazeres da Costa O., Holzmann B. Improved host defense against septic peritonitis in mice lacking MyD88 and TRIF is linked to a normal interferon response. *J. Leukoc. Biol.* 2011; 90 (3): 613–620. URL: <http://www.jleukbio.org/content/90/3/613.full> (дата обращения: 17.04.2014).
  16. Lai K.N., Leung J.C. Peritoneal adipocytes and their role in inflammation during peritoneal dialysis. *Med. Infl.* 2010; 2010: 495416. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864891/> (дата обращения: 25.04.2014).
  17. Kim K.E., Koh Y.J., Jeon B.H., Jang C., Han J., Kataru R.P., Schwendener R.A., Kim J.M., Koh G.Y. Role of CD11b macrophages in intraperitoneal lipopolysaccharide induced aberrant lymphangiogenesis and lymphatic function in the diaphragm. *Am. J. Pathol.* 2009; 175 (4): 1733–1745. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2751568/> (дата обращения: 27.04.2014).
  18. West M.A., Bennet T., Seatter S.C., Clair L., Bellingham J. LPS pretreatment reprograms macrophage LPS-stimulated TNF and IL-1 release without protein tyrosine kinase activation. *J. Leukoc. Biol.* 1997; 61 (1): 88–95. URL: <http://www.jleukbio.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=9000541> (дата обращения: 17.04.2014).
  19. Лямина С.В., Круглов С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких. Роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов. *Фундаментальные исследования.* 2011; 1: 90–98. URL: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=15813](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=15813) (дата обращения: 15.04.2014).
  20. Chen C.H., Wang C.Z., Wang Y.H., Liao W.T., Chen Y.J., Kuo C.H., Kuo H.F., Hung C.H. Effects of Low-Level Laser Therapy on M1 related cytokine expression in monocytes VIA histone modification. *Med. Infl.* 2014; 2014: 625048. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945284/> (дата обращения: 15.04.2014).

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сахаров Владимир Николаевич**, аспирант кафедры патофизиологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 708-34-81, **e-mail:** vladimirsah91@mail.ru

**Литвицкий Пётр Францевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 708-34-81, **e-mail:** litvicki@mma.ru