

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ
АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ

© 2011 г. Л. В. Оноприенко

*Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997 ГСП, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10*

Поступила в редакцию 20.08.2010 г. Принята к печати 13.10.2010 г.

В статье систематизированы современные представления о наиболее часто встречающихся видах активации макрофагов: классической, альтернативной и активации типа II. Обсуждаются механизмы индукции и регуляции этих трех видов активации. Показано, что любые популяции макрофагов меняют свои свойства в зависимости от их микроокружения и конкретной биологической ситуации (“функциональная пластичность” макрофагов). Кроме наиболее выраженных и хорошо известных функциональных состояний (классической и альтернативной активации и активации типа II), существует множество промежуточных состояний, характеризующихся самыми различными сочетаниями их физиологических свойств, включая элементы всех трех вышеперечисленных видов активации. Регуляция активности макрофагов осуществляется сложной сетью взаимосвязанных каскадных механизмов.

Ключевые слова: активация макрофагов классическая, альтернативная, типа II, функциональный фенотип макрофагов, IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12.

ВВЕДЕНИЕ

Термин макрофаги был введен И.И. Мечниковым, который более 100 лет назад стал лауреатом Нобелевской премии за открытие защитного процесса живых организмов – фагоцитоза, т.е. активного захвата и поглощения своих поврежденных или чужеродных живых клеток и неживых частиц фагоцитами [1]. В течение долгого времени иммунологи уделяли много внимания изучению роли этих клеток в фагоцитозе и представлении антигена

и гораздо меньше исследовали их участие в иммунном ответе.

Как известно, макрофаги играют важнейшую роль в процессах удаления стареющих, умирающих и мертвых клеток и коррекции, а также репарации тканей после травм и инфекций [2]. Макрофаги – это удивительные клетки, которые разрушают приблизительно 2×10^{11} эритроцитов в день, что приводит к возможности повторного использования почти 3 кг железа и гемоглобина в год. Они также участвуют в удалении остатков

Сокращения: COX-2 – циклооксигеназа-2 (Cyclooxygenase-2); DAMPs – молекулярные структуры, ассоциированные с повреждениями (Damage-Associated Molecular Patterns); eIF – эукариотический фактор инициации (eukaryotic Initiation Factor); HSC – гемопоэтическая стволовая клетка (Hemopoietic Stem Cell); FADD – домен смерти, ассоциированный с Fas (Fas-Associated Death Domain); GAF – фактор активации IFN- γ (interferon-Gamma Activation Factor); GAS – участок активации IFN- γ (interferon-Gamma Stimulating Site); GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor); HSP – белки теплового шока (Heat Shock Proteins); IFN- α , IFN- β и IFN- γ – интерфероны α , β и γ (Interferons α , β , and γ); IgG – иммуноглобулин класса G; IL – интерлейкин (Interleukin); iNOS – индуцируемая NO-синтаза (inducible Nitric Oxide Synthase); ITAM – иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif); ITIM – иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif); IRAC – киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1 (Interleukin-1-Receptor-Associated kinase); JAK – Janus-киназа (Janus Kinase или Just Another Kinase); LDL – липопротеины низкой плотности (Low Density Lipoproteins); LPS – липополисахарид; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор (Macrophage Colony-Stimulating Factor); MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа (Mitogen-Activated Protein Kinase); MHC I и II – главный комплекс гистосовместимости I и II классов (Major Histocompatibility Complex type I or type II); MSP – белок, стимулирующий макрофаги (Macrophage Stimulating Protein); NK – клетки, естественные киллеры (Natural Killer Cells); PAMPs – патогенассоциированные молекулярные структуры (Pathogen-Associated Molecular Patterns); PG – простагландин; PGE₂ – простагландин E₂; PPAR- γ – рецептор γ , активируемый фактором пролиферации пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ); PRR – образраспознающий рецептор (Pattern-Recognition Receptor); SIRP α – белок α , регулирующий передачу сигнала (Signal Regulatory Protein α); SOCS – супрессор цитокиновых сигналов (Suppressor of Cytokine Signaling); SODD – супрессор цитокиновых сигналов (Silencer Of Death Domain); STAT – переносчики сигналов и активаторы транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription); STK/RON – тирозинкиназный рецептор стволовых клеток (Stem-cell-derived Tyrosine Kinase Receptor); TGF- β – трансформирующий фактор роста β (Transforming Growth Factor β); TLR – Toll-подобный рецептор (Toll-Like Receptor); TNF- α – фактор некроза опухоли α (Tumor Necrosis Factor α); TRAF2 и TRAF6 – факторы 2 и 6, ассоциированные с рецептором TNF- α (TNF-Receptor-Associated Factors 2 and 6); Tregs – популяция регуляторных T-клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ (Regulatory T-cells); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor).
Автор для связи (тел.: (495) 335-53-66; эл. почта: onolv@mail.ru).

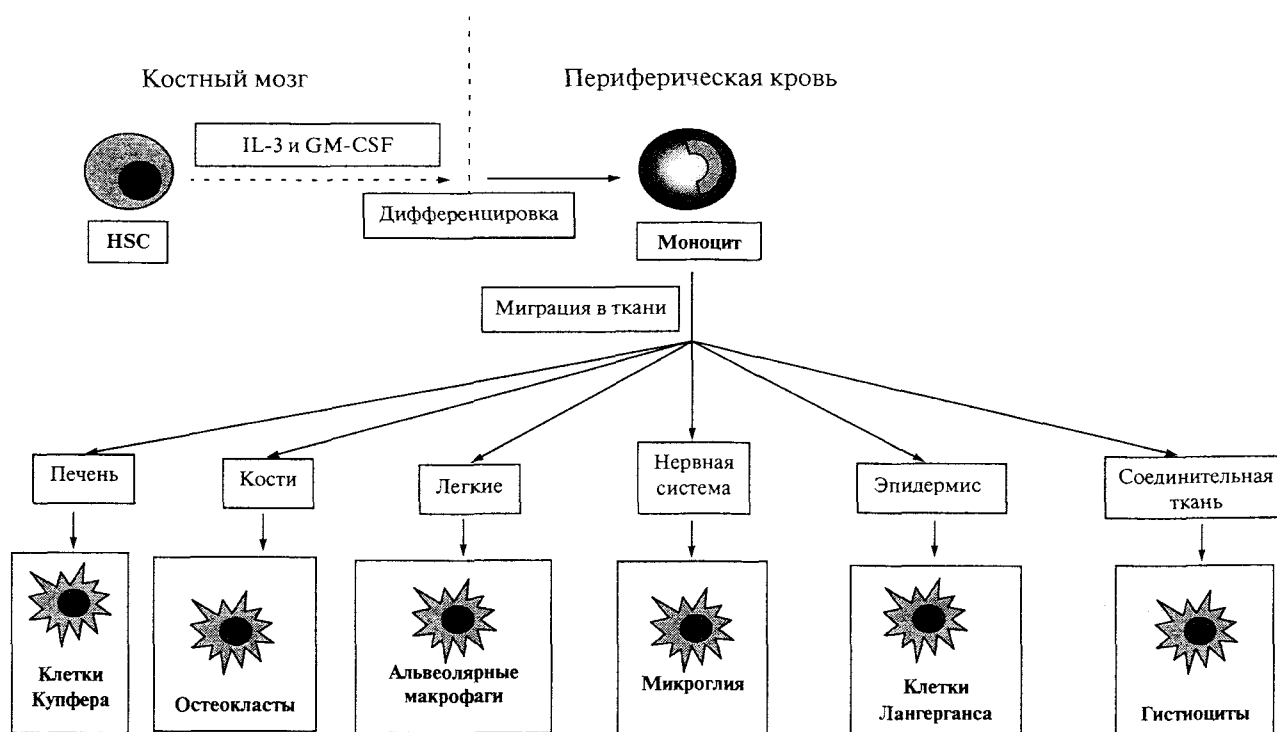


Рис. 1. Схема происхождения и дифференцировки макрофагов. В костном мозге под действием дифференцирующих факторов (IL-3, GM-CSF) из гемопоэтических стволовых клеток (HSC) образуются моноциты. Они поступают в кровь, а потом мигрируют в ткани, формируя популяции резидентных макрофагов печени, костей, легких, нервной системы, эпидермиса, соединительной ткани и других органов.

клеток (так называемый клеточный мусор), образующихся при клеточной регенерации и быстро и эффективно уничтожают обломки апоптотических клеток [2], тем самым участвуя в процессах очистки, имеющих жизненно важное значение для организма хозяина.

Процессы гомеостатического клиренса – очищения жидкостей и тканей организма, инициируются при взаимодействии с фагоцитарными рецепторами, рецепторами фосфатидилсерина, тромбоспондина, интегринов (витронектина и фибронектина), рецепторов окисленных липопротеинов низкой плотности (LDL) и рецепторов системы комплемента [3]. Большинство процессов фагоцитоза протекает ежедневно и независимо от других клеток иммунной системы и, в большинстве случаев, не приводит к развитию адаптивного иммунного ответа. Таким образом, первичная функция макрофагов заключается в очистке интерстициального пространства от чужеродного клеточного материала [2].

Некроз, являющийся следствием травмы или стресса, также приводит к появлению клеточного мусора, удаляемого макрофагами. Во многих случаях такие остатки некротизированных клеток, как белки теплового шока, ядерные белки, гистоны, ДНК и расщепляемые клеточными протеазами компоненты внеклеточного матрикса [4],

представляют собой эндогенные сигналы опасности. Фагоцитоз этих компонентов макрофагами приводит к значительным изменениям в физиологии макрофагов, включая изменения в экспрессии их поверхностных белков и продукции цитокинов и медиаторов воспаления [4]. Таким образом, контакт с некротическими клетками, в отличие от контакта с апоптотическими клетками, существенно меняет физиологию макрофагов.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ МАКРОФАГОВ

Макрофаги присутствуют практически во всех органах и тканях организма. Большинство резидентных макрофагов взрослого организма образуются в результате дифференцировки циркулирующих в периферической крови моноцитов с участием M-CSF (рис. 1). Моноциты в свою очередь образуются в костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток. Эти процессы регулируются взаимодействиями колониеобразующих факторов: IL-3 и GM-CSF [5]. Каждый день производится и выбрасывается в кровь около 5×10^9 моноцитов. Из крови они мигрируют в ткани регулярно или при воспалении, где пополняют ряды долгоживущих тканеспецифических макрофагов, например клеток Купфера в печени, остеокластов в кости, альвеолярных макрофагов в легких, клеток микро-

глии в нервной системе, клеток Лангерганса в эпидермисе, гистиоцитов в соединительной ткани (рис. 1). Макрофаги также можно обнаружить в желудочно-кишечном тракте, селезенке, перикардальном пространстве и в интерстициальном пространстве поджелудочной железы и почек.

Такие резидентные макрофаги живут в тканях в течение нескольких лет и проявляют умеренную пролиферативную активность для поддержания численности популяции на постоянном уровне. При воспалении или стимуляции иммунитета в очаг воспаления дополнительно мигрируют моноциты с фенотипом, отличным от фенотипа резидентных макрофагов. Со временем вновь прибывшие моноциты/макрофаги адаптируются к новой микросреде и становятся практически неотличимыми от резидентных клеток. Благодаря этой способности моноцитов дифференцироваться в макрофаги со специфическим фенотипом в зависимости от органа или ткани, где они оказываются, появилась концепция функциональной пластичности макрофагов [6]. Это явление объясняет, в частности, различные и специфические функциональные фенотипы макрофагов различных миелоидных линий.

Однако резидентные макрофаги гетерогенны и внутри конкретного органа или ткани. Например, функциональный профиль макрофагов печени зависит от их близости к воротной вене. В целом, функциональный фенотип тканевых макрофагов не считается сейчас чем-то неизменным, он регулируется сигналами, поступающими от микросреды внутри ткани [6].

КЛАССИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫЕ МАКРОФАГИ

Термин “классически активированные макрофаги” используется для определения эффекторных макрофагов, которые возникают во время клеточного иммунного ответа. Классическая активация макрофагов включает их стимуляцию с помощью двух сигналов (рис. 2) [7]. Первый сигнал обеспечивается IFN- γ , продуцируемым НК-клетками в низких концентрациях на самых ранних стадиях развития стресса или инфекции. IFN- γ подготавливает макрофаги к активации, но сам по себе не активирует их. После такой стимуляции (примирования) клетки переходят в состояние повышенной чувствительности и могут реагировать на гораздо более низкие концентрации других стимулов. Однако примирование не приводит к полной активации, и примированные макрофаги не могут полноценно функционировать в качестве иммунных эффекторных клеток [8].

Механизм примирования в настоящее время подробно описан. Гомодимерный IFN- γ связывается с двумя α -субъединицами специфического

рецептора IFN- γ , которые димеризуются между собой и ассоциируются с двумя специфическими β -субъединицами этого рецептора. Субъединицы α и β рецептора IFN- γ постоянно связаны с киназами JAK1 и JAK2 соответственно. Активация JAK1 и JAK2 приводит к активации фактора STAT1 α , который высвобождается из IFN- γ -рецепторного комплекса и образует гомодимер GAF. GAF мигрирует в ядро клетки, связывается там с участком GAS и инициирует процессы транскрипции [5]. Таким образом, НК-клетки, которые формируют первую линию защиты от инфекций, подготавливают макрофаги к восприятию второго активирующего сигнала.

В основном, НК-клетки продуцируют IFN- γ кратковременно и в низких концентрациях и не могут поддерживать популяцию классически активированных макрофагов. Эту задачу выполняют Т-лимфоциты (рис. 2). Активированные макрофаги продуцируют IL-12, IL-18 и IL-23. Эти цитокины вызывают дифференцировку CD4⁺Т-лимфоцитов в субпопуляцию Th1-клеток, которые продуцируют IFN- γ на более поздних стадиях развития иммунной реакции. Кроме того, макрофаги сами способны экспрессировать внутриклеточный IFN- γ и продуцировать его в ответ на IL-2, а обработка макрофагов одновременно IL-2 и IL-12 приводит к более высокому уровню секреции IFN- γ [9]. Тем самым достигается положительная обратная связь для активации большего количества макрофагов и повышения экспрессии молекул MHC II [5].

Второй сигнал для классической активации макрофагов – это TNF- α или его индукторы. Экзогенный TNF- α может сам по себе активировать макрофаги по классическому пути, но в организме TNF- α обычно продуцируется антигенпрезентирующими клетками после активации PRRs, представителями которых являются рецепторы семейства TLRs [10].

TLRs распознают консервативные структурные фрагменты молекул патогенов (PAMPs). Набор PAMPs у микробов очень ограничен. Кроме того, эти структуры специфичны именно для микроорганизмов и не встречаются у организмов, которые они поражают. PAMPs очень важны для выживания микробов, и даже небольшие изменения в структурах PAMPs для них губительны. Эти структуры быстро распознаются ограниченным набором рецепторов организма хозяина (PRRs). PRRs могут присутствовать внутри клетки, на клеточной поверхности и, в растворимой форме, во многих физиологических жидкостях организма. Они играют важную роль при фагоцитозе и апоптозе [11].

Большинство TLRs селективно передают сигнал через адаптерные молекулы, но для связывания лигандов и передачи сигнала им необходимы разные поверхностные молекулы (CD14 или лекти-

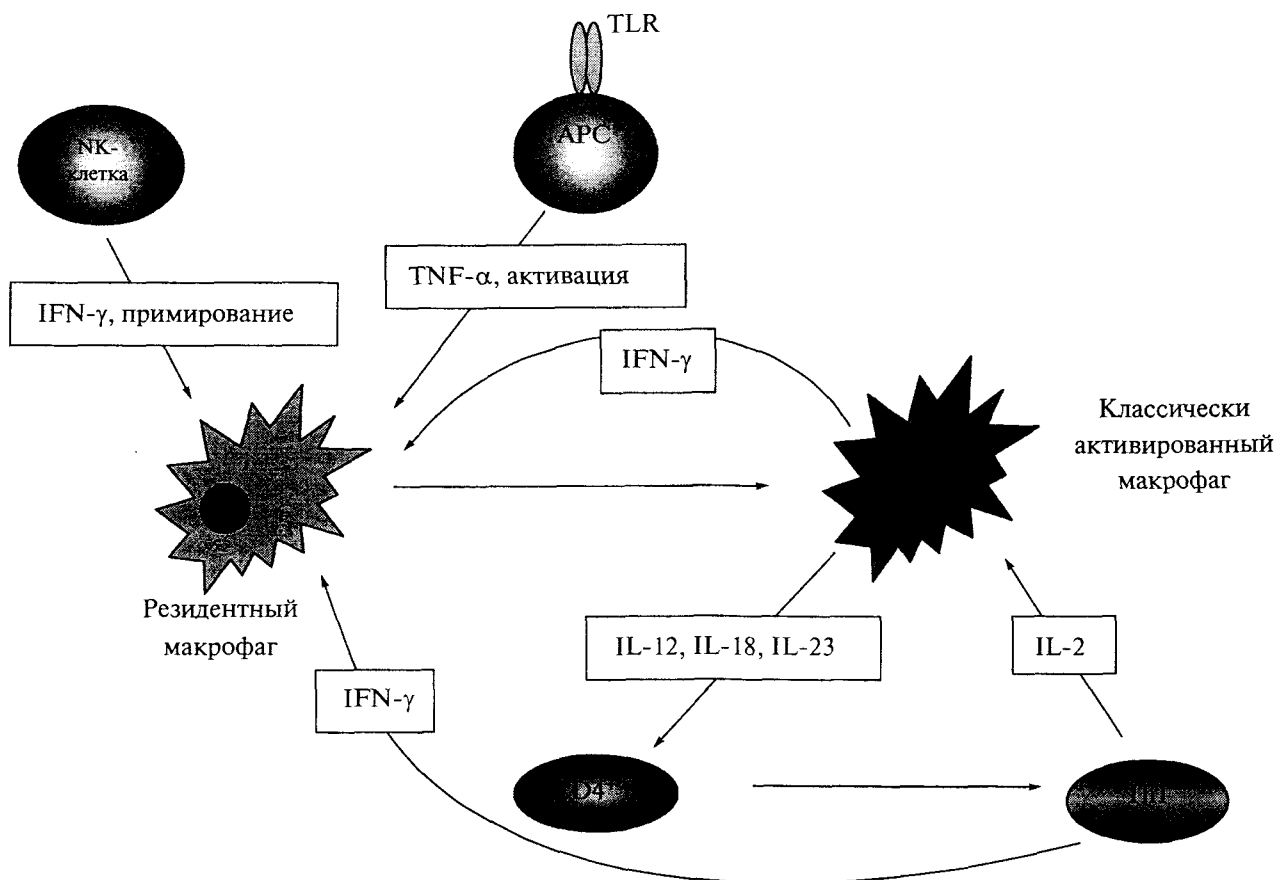


Рис. 2. Классическая активация макрофагов. Для классической активации требуются два сигнала. Первый – это IFN- γ , который сначала выделяется NK-клетками и приводит макрофаги в состояние примирования. Позже, уже активированные макрофаги продуцируют IL-12, IL-18 и IL-23, которые вызывают дифференцировку CD4⁺T-лимфоцитов в Th1-субпопуляцию. Эти Th1-лимфоциты продуцируют IFN- γ на более поздних стадиях иммунного ответа и поддерживают необходимый уровень классически активированных макрофагов. Кроме того, макрофаги сами способны секретировать IFN- γ в ответ на IL-2, продуцируемый Th1-лимфоцитами. Второй – это TNF- α , который продуцируется антигенпрезентирующими клетками (APC). Только совместное действие этих двух сигналов приводит к полноценной классической активации макрофагов.

новые рецепторы С-типа соответственно). Типичным представителем PAMPs является липид А – консервативный фрагмент LPS внешних мембран грамотрицательных бактерий (рис. 3). LPS (или эндотоксин) в комплексе с LPS-связывающим белком распознается высокоаффинным мембранным рецептором CD14, который удерживается в мембранах макрофагов через гликозилфосфатидилинозитный якорь [12]. Для дальнейшей передачи сигнала он кооперируется с сигнальным рецептором TLR4 или рецептором IL-1, имеющими гомологичный домен. TLR4 может передавать сигнал и другим путем, не связанным с рецептором IL-1. Таким образом, макрофаги играют роль первичных индикаторов опасности в организме [11].

Разные члены семейства TLRs распознают различные микробные структуры (табл. 1). Некоторые TLRs относительно моноспецифичны, например TLR9 связывает бактериальные мети-

лированные цитозины в составе CpG-динуклеотидов ДНК, TLR3 – вирусные двухцепочечные РНК, а TLR5 – флагеллин. Другие TLRs имеют широкую специфичность, например TLR4 связывает липополисахариды, а TLR2 (функционирует совместно с TLR1 и TLR6) распознает пептидогликаны и дрожжевой зимозан. В настоящее время показано, что TLRs также распознают эндогенные лиганды, DAMPs, выделяемые поврежденными тканями, такие, как HSP60 и 70 и двухцепочечные ДНК (взаимодействуют с TLR4 и TLR9 соответственно) [11].

Взаимодействие TLRs со специфическими лигандами вызывает активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B), который способствует продукции медиаторов воспаления, включая TNF- α [13]. Впоследствии TNF- α кооперируется с IFN- γ для полноценной классической активации макрофагов. После взаимодействия TNF- α со специфическим рецептором из цитоплазматического участка

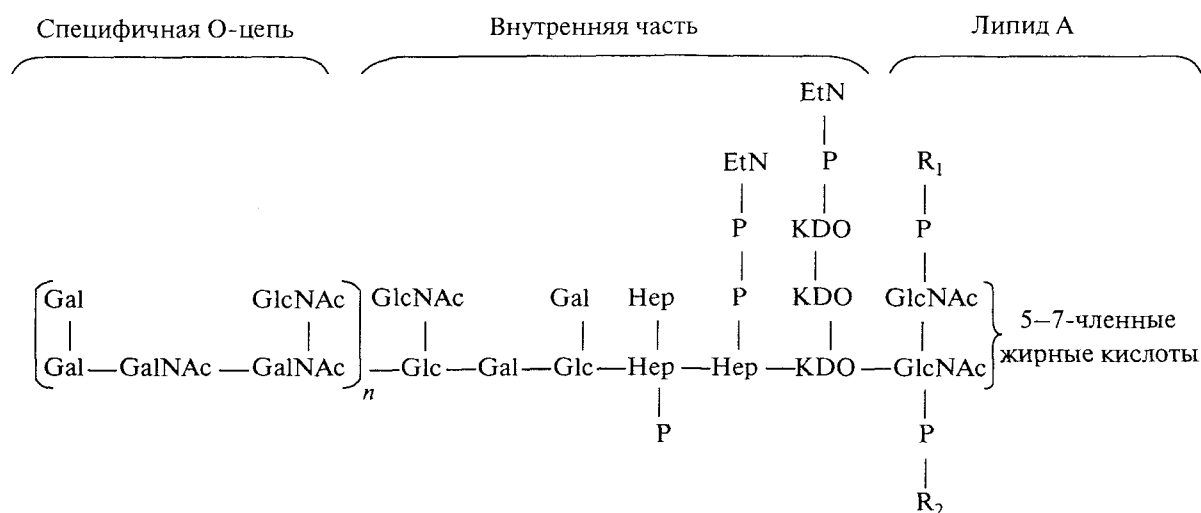


Рис. 3. Структура липополисахарида из *Salmonella*. Glc – глюкоза, GlcNAc – *N*-ацетилглюкозамин, Gal – галактоза, Hep – гептоза, P – фосфат, EtN – этаноламин, R₁ и R₂ – фосфоэтанолламин или аминокарабиноза, KDO – 2-кето-3-дезоксиктоновая кислота.

лиганд-рецепторного комплекса выделяются белки SODD [14], что инициирует связывание ряда адаптерных белков, включая FADD и TRAF2 с их специфическими рецепторами [15]. Они, в свою очередь, формируют платформу, на которой концентрируются молекулы прокаспазы-8, а также и других инициирующих прокаспаз. Концентрирование прокаспазы-8 приводит к ее димеризации и, как результат, к автопротеолизу с образованием активной каспазы-8, активирующей дальнейшие этапы апоптотического процесса [16].

Некоторые лиганды TLRs также опосредованно индуцируют продукцию IFN- β , который может заменить IFN- γ , выделяемый НК- или Т-клетками, и индуцировать классическую активацию макрофагов. Таким образом, некоторые агонисты TLR могут обеспечить одновременно два сигнала для класси-

ческой активации макрофагов [5]. Другие цитокины также могут принимать участие в классической активации макрофагов. Так, связывание IL-1 β с его рецептором IL-1R1 активирует протеинкиназу MAPK, I- κ B-киназу, IRAC и TRAF6 и инициирует пути дальнейшей передачи сигнала, связанные с этими ферментами. GM-CSF связывается со своим рецептором, одна из субъединиц (β c) которого является общей для GM-CSF, IL-3 и IL-5 [17] и активирует MAPK и JAK2-STAT5.

Классически активированные макрофаги можно идентифицировать с помощью различных биохимических и функциональных критериев, включая повышенную концентрацию молекул МНС II на их клеточной мембране, высокую эффективность презентации антигена и уничтожения внутриклеточных патогенов.

Таблица 1. Рецепторы макрофагов, распознающие PAMPs и DAMPs

Рецептор	Патогенассоциированные молекулярные структуры
TLR2 + TLR1 или TLR6 (формируется гетеродимерный рецептор)	Дрожжевой зимозан, бактериальные липопротеины
TLR3	Вирусные двухцепочечные РНК
TLR4	Липополисахариды грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, белки теплового шока HSP60 и 70
TLR5	Флагеллин
TLR9	Бактериальные неметилированные цитозины в составе CpG-динуклеотидов ДНК
TLR10	Неизвестны
TLR11	Уропатогенные бактерии

Таблица 2. Варианты активации макрофагов

Вид активации	Индукторы активации	Отличительные черты активации
Классическая активация	IFN- γ (выделяется NK-клетками и Th1-клетками) + TNF- α (выделяется антигенпрезентирующими T-клетками)	Повышенная продукция активных форм кислорода и азота, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, IFN- α/β , eIF, MHC II; повышенная экспрессия iNOS; повышенная способность к презентации антигена; ингибирование синтеза вирусных белков и разрушение вирусной РНК
Альтернативная активация	IL-4 или IL-13 (выделяются гранулоцитами)	Повышенная экспрессия рецепторов CD206, CD163, MHC II, аргиназы IL-1R α ; повышенная продукция орнитина, фибронектина, β IG-H3, IL-10, IL-13; повышенная способность к образованию соединительной ткани и ангиогенезу; пониженная экспрессия iNOS; пониженная продукция активных форм кислорода и азота, TNF- α , IL-6, IL-1 β и IL-8
Активация типа II	LPS или CD40L в присутствии иммунных комплексов с IgG, IL-10, глюкокортикоиды, простагландины, апоптозные клетки, аденозин, допамин, гистамин и др.	Повышенная экспрессия CD80, CD86 и MHC II; повышенная продукция IL-10, IL-4 и IgG (B-клетками); продукция TNF- α , IL-6; пониженная продукция IL-12; ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов; супрессия иммунного ответа

Биологические функции классически активированных макрофагов многообразны (табл. 2). Эти клетки мигрируют к очагам воспаления, особенно в начале воспалительной реакции, где они сталкиваются с патогенами и уничтожают их. Макрофаги могут распознавать самые различные бактерии, вирусы и грибковые микроорганизмы. Классически активированные макрофаги обладают практически такой же способностью к фагоцитозу, как и покоящиеся резидентные клетки, но проявляют повышенную способность убивать и разрушать чужеродные микроорганизмы внутри клетки хозяина. Именно это их свойство являлось критерием классической активации макрофагов на протяжении многих лет.

Макрофаги, активированные по классическому пути, продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α и IL-18), противовирусные IFN- α/β и хемокины. IFN- α/β , продуцируемые макрофагами, мобилизуют для борьбы с вирусами соседние макрофаги посредством фактора eIF. Они ингибируют синтез вирусных белков и разрушают вирусную РНК с помощью 2',5'-олигоденилатсинтетазы, тем самым ограничивая развитие вирусной инфекции [5]. Процесс уничтожения патогенов сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода и индукцией гена NO-синтазы (iNOS) для последующего синтеза NO [8]. Также важным механизмом борьбы с патогенными микроорганизмами является ограничение макрофагами поступления некоторых веществ, необходимых для роста и развития патогенов, например железа и триптофана [18]. Макрофаги также экспрессируют молекулы MHC II и костимулирующие молекулы, которые облегчают презентацию антигена CD4⁺T-лимфоцитам [19]. Такой ответ макрофагов направлен на стимуляцию приобретенного иммунитета.

ИНАКТИВАЦИЯ КЛАССИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ

Провоспалительные цитокины, продуцируемые классически активированными макрофагами, являются важными компонентами иммунной защиты, однако последствия инициируемого ими воспаления могут быть опасны для организма. Поэтому воспалительный процесс находится под жестким контролем, и обнаружен ряд рецепторов макрофагов, которые этот контроль осуществляют.

Функции макрофагов регулируются взаимодействием ингибиторного и активационного рецепторов с их регуляторными сигналами. Многие из рецепторов, содержащих тирозиновый ингибирующий мотив (ITIM), подавляют действие рецепторов, содержащих тирозиновый активирующий мотив (ITAM) [20]. Примером таких взаимодействий может служить Fc γ -рецептор (рис. 4). Fc γ -RIII-рецептор, содержащий ITAM, связывает иммунные комплексы, содержащие IgG, и активирует макрофаги так, чтобы они были способны осуществлять фагоцитоз и выделять провоспалительные цитокины. Напротив, Fc γ -RIIB-рецептор содержит ITIM и ингибирует вышеописанную активацию макрофагов при связывании с IgG [21].

Другой ингибиторный рецептор – это мембранный гликопротеин CD200R, который присутствует в миелоидных клетках и распознает лиганд CD200, экспрессируемый многими видами клеток, включая клетки эндотелия (рис. 4). Предполагается, что CD200R участвует в трансдукции сигнала, так как содержит довольно протяженный цитоплазматический домен с остатками тирозина, которые могут фосфорилироваться. Возможно, CD200R уменьшает активность миелоидных клеток за счет взаимодействия с SH2-содержащими инозитолфосфатазами. Взаимодействие CD200R,

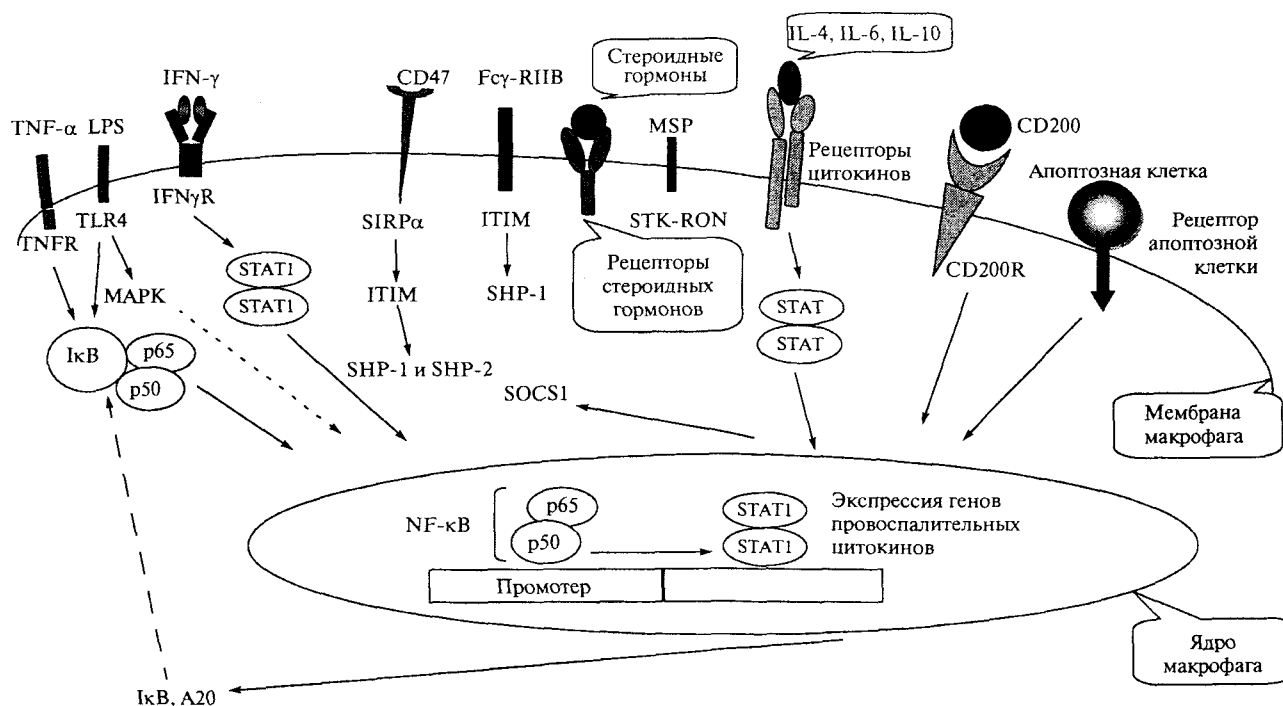


Рис. 4. Примеры регуляции классически активированных макрофагов. Воспалительные цитокины и RAMPs связываются с рецепторами на поверхности клетки, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов, включая STAT1, NF-κB и MAPK. Рецептор Fcγ-RIIB содержит мотив ITIM, который ингибирует фагоцитоз и секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами. Взаимодействие лиганда CD200 с его рецептором CD200R приводит к выработке ингибирующего сигнала, ограничивающего реакцию макрофагов [11]. Индукция белка SIRPα активирует ITIM, что приводит к активации тирозинфосфатаз SHP-1 и SHP-2, которые, в свою очередь, ингибируют сигнальные пути MAPK-киназы и ядерного фактора NF-κB. Белок MSP связывается с тирозинкиназным рецептором стволовых клеток (STK/ROn), экспрессируемым на макрофагах, что увеличивает экспрессию генов, связанных с альтернативной активацией макрофагов. Глюкокортикостероиды взаимодействуют с рецепторами стероидных гормонов в цитозоле и ингибируют воспалительные сигнальные пути макрофагов [20, 24]. Захват апоптотических клеток с помощью рецептора фосфатидилсерина приводит к продукции противовоспалительного TGF-β и уменьшению чувствительности к медиаторам воспаления [20].

локализованного на поверхности миелоидных клеток, с антигеном CD200 приводит к выработке ингибирующего сигнала [11].

Недавно обнаружен еще один регулятор функционирования макрофагов — белок SIRPα (или CD172a), регулирующий сигнал от рецептора тромбоспондина, CD47 (рис. 4). Этот рецептор экспрессируется повсеместно, в то время как SIRPα — только на мембранах миелоидных клеток. Индукция SIRPα активирует ITIM, что приводит к активации тирозинфосфатаз SHP-1 и SHP-2, которые, в свою очередь, ингибируют сигнальные пути MAPK-киназы и ядерного фактора NF-κB. Активация SIRPα ингибирует созревание дендритных клеток с последующим уменьшением экспрессии костимулирующих молекул и подавлением продукции TNF-α, IL-12 и IL-6 в ответ на действие LPS, а также предотвращает фагоцитоз макрофагами различных клеток. Так, повышение экспрессии антигена CD47 на поверхности эритроцитов приводит к активации макрофагального SIRPα,

что, в свою очередь, подавляет фагоцитоз эритроцитов [22].

Белок, стимулирующий макрофаги (MSP), продуцируется в печени в виде предшественника; MSP активируется факторами свертывания крови в местах локального воспаления (рис. 4). Активированный MSP связывается с экспрессируемым на макрофагах тирозинкиназным рецептором стволовых клеток (STK/ROn), и это взаимодействие ингибирует продукцию оксида азота, индуцированную LPS и IFN-γ, увеличивает продукцию аргиназы и экспрессию генов, связанных с альтернативной активацией макрофагов (см. ниже), включая гены фагоцитарного рецептора A и рецептора IL-1, что может играть важную роль в регулировании воспаления, вызванного макрофагами [23].

Глюкокортикостероиды связываются с рецептором стероидных гормонов в цитозоле и уменьшают транскрипцию iNOS, циклооксигеназы-2 (COX-2) и TNF-α (рис. 4). В высоких концентрациях глюкокортикостероиды действуют как иммунодепрессанты и подавляют экспрессию MHC I и

МНС II и презентацию антигена. Некоторые эффекты глюкокортикоидов реализуются через усиление транскрипции противовоспалительных генов, таких, как ген аннексина 1. Продуцируемый аннексин 1 связывается с мембранными субстратами фосфолипазы A2 и уменьшает образование арахидоновой кислоты, основного субстрата для синтеза воспалительных простагландинов (PG) и лейкотриенов. При затухании воспалительной реакции вместо воспалительных простагландинов и лейкотриенов синтезируются противовоспалительные медиаторы. Они ингибируют воспалительные сигнальные каскады макрофагов, включая сигнальные пути STAT-киназ и ядерного фактора NF-κB [20, 24].

Гипофизарный пептид, активирующий аденилатциклазу, вазоактивный интестинальный пептид и ряд нейропептидов, продуцируемых Th2-лимфоцитами и тучными клетками, уменьшают секрецию TNF-α, IL-6, IFN-γ, TGF-β и некоторых провоспалительных цитокинов и увеличивают секрецию IL-10 макрофагами, активированными LPS и/или IFN-γ. При этом также подавляется продукция iNOS, COX-2 и костимулирующих молекул CD80 и CD86 [5].

Все приведенные выше примеры описывают пути негативной регуляции функций макрофагов, обеспечивающие дополнительный контроль воспалительного процесса. В процессе воспаления участвуют также такие хорошо известные цитокины, как IL-4, IL-10 и IL-13, взаимодействие которых со специфическими рецепторами в комбинации с вышеперечисленными сигналами может существенно изменять функции макрофагов [5].

В конечном счете, лиганд-рецепторные взаимодействия приводят к активации каскадов сигнальных реакций и, в особенности, к активации факторов транскрипции (рис. 4).

Известны две основные группы факторов транскрипции: факторы NF-κB, которые активируются медиаторами воспаления (TNF-α, IL-1β и LPS), и факторы STAT, которые передают сигналы от интерферонов и интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 и IL-13). Так же как и в случае рецепторов на клеточной мембране, эти сигналы строго регулируются внутри клетки для предотвращения избыточной активации.

Семейство NF-κB состоит из пяти белков (p65, Rel-A, c-Rel, p50 и p52), связанных с ингибиторным белком IκB в цитозоле. Активация сигнальных каскадов приводит к фосфорилированию последнего IκB-киназами и в результате к высвобождению молекул NF-κB. Эти молекулы формируют гетеро- и гомодимеры, которые проникают в ядро клетки и активируют транскрипцию NF-κB-зависимых генов, включая гены TNF-α, IL-1β, IL-8, IL-10 и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Также NF-κB усиливает экспрессию IκB, который

впоследствии связывает NF-κB и удаляет его из ядра [25].

Цитоплазматический белок A20 также может ингибировать активацию NF-κB. Его экспрессия увеличивается под действием TNF-α и может иметь особое значение для прекращения воспаления, индуцированного этим фактором [26].

Семейство белков JAK-STAT отвечает за передачу сигналов от ряда цитокинов, включая IFN-γ (STAT1), IL-6 (STAT1 и 3), IL-10 (STAT3) и IL-12 (STAT4). IFN-γ и IL-12 способствуют воспалительной реакции, в то время как IL-10 важен для регуляции воспаления. Отрицательная регуляция JAK-STAT-киназного пути передачи сигнала осуществляется представителями семейства супрессоров цитокинов (SOCSs); восемь таких белков идентифицировано на сегодняшний день. Лучше всего охарактеризован SOCS-1, экспрессия которого усиливается под действием IFN-γ. SOCS-1 связывает и ингибирует активность JAK2 и передачу сигнала от IFN-γ, что предотвращает избыточную воспалительную реакцию [20, 27].

Также активацию макрофагов регулируют факторы транскрипции PPAR-γ. Это семейство белков сначала было обнаружено благодаря их роли в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, но оно также участвует и в регуляции воспаления. Экспрессия PPAR-γ усиливается у макрофагов под действием IL-4 и лигандов PPAR-γ, например лекарственных препаратов из группы тиазолидиндиона, применяемых для лечения диабета типа 2, что приводит к уменьшению продукции IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-12 и iNOS [28, 29].

Важным иммунорегуляторным фактором является также процесс апоптоза. Захват макрофагами апоптозных клеток с помощью рецептора для фосфатидилсерина приводит к продукции противовоспалительного трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и уменьшению чувствительности фагоцитирующих клеток к медиаторам воспаления [20].

Таким образом, цитокины и внутриклеточные сигналы формируют в макрофагах и других клетках, участвующих в иммунном ответе, многоуровневую сеть для положительной и отрицательной регуляции воспаления.

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ АКТИВАЦИЯ МАКРОФАГОВ

При изучении регуляции экспрессии маннозного рецептора активированными макрофагами Гордон и др. [30] заметили, что обработка макрофагов IL-4 позволяет добиться эффективной экспрессии этого рецептора. Авторы пришли к выводу, что макрофаги, обработанные IL-4, приобретают фенотип "альтернативно активированных" макрофагов. Это было первое описание макрофа-

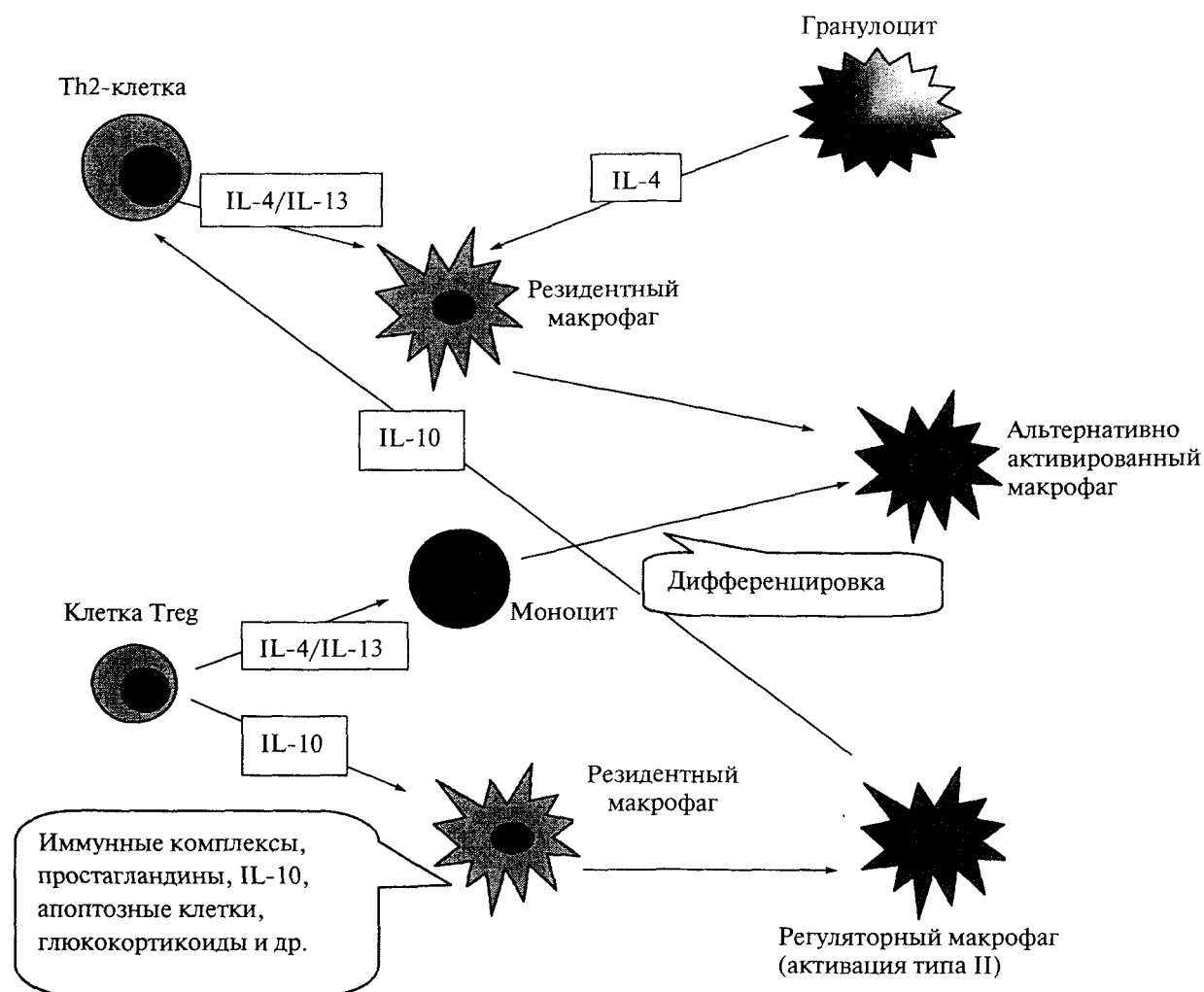


Рис. 5. Альтернативная активация макрофагов и активация типа II. Альтернативная активация макрофагов происходит под действием IL-4 или IL-13, которые продуцируются Th2- и Treg-субпопуляциями Т-клеток или гранулоцитами. Регуляторные макрофаги возникают под действием различных стимулов, функционируют как антигенпрезентирующие клетки и продуцируют IL-10, индуцирующий экспансию Th2-клеток.

гов, которые проявляли признаки принципиально иной неклассической активации. Альтернативная активация макрофагов инициируется IL-4 или IL-13 (рис. 5). Под действием IL-4 резидентные макрофаги быстро превращаются в популяцию клеток с совершенно другими по сравнению с классически активированными макрофагами биологическими функциями. IL-4 стимулирует у таких клеток аргиназу типа I, и клетки, вместо продукции NO из аргинина под действием iNOS, начинают превращать аргинин в орнитин [31]. Орнитин — это предшественник полиаминов и пролина, участвующих в процессах роста клеток, продукции коллагена, в создании внеклеточного матрикса, в ангиогенезе и репарации тканей. Альтернативно активированные макрофаги интенсивно продуцируют фибронектин и ассоциированный с матриксом белок β IG-H3. Они также способствуют образованию соединительной ткани [32]. Эти клетки

продуцируют минимальное количество провоспалительных цитокинов и гораздо меньше активных форм кислорода и азота, чем классически активированные. Макрофаги, обработанные *in vitro* IL-4 и/или IL-13, неспособны к презентации антигена Т-клеткам. Такие макрофаги экспрессируют некоторые маркеры активации, но не реагируют на классические активационные стимулы (IFN- γ и LPS). В результате, у них ослаблена способность к уничтожению внутриклеточных чужеродных микроорганизмов [8].

Особая популяция регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ (Tregs) также способна индуцировать альтернативную активацию макрофагов, изменяя направление дифференцировки моноцитов (рис. 5) [33]. Совместное культивирование Tregs с моноцитами или макрофагами человека приводит к появлению у последних

признаков, характерных для альтернативной активации, включая повышенную экспрессию рецепторов маннозы (CD206) и фагоцитарного гемоглобинового рецептора (CD163), пониженную чувствительность к LPS, слабую способность продуцировать провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и др.) и активацию NF- κ B.

При исследовании механизмов этого процесса выяснилось, что Tregs продуцируют IL-10, IL-4 и IL-13, ключевые факторы подавления воспалительного иммунного ответа, инициированного цитокинами (TNF- α , IL-12 и др.) [34]. Альтернативно активированные макрофаги опосредованно влияют на иммунный ответ, так как производимые ими полиамины изменяют продукцию цитокинов и могут подавлять пролиферацию лимфоцитов. Супрессорная активность альтернативно активированных макрофагов распространяется на митоген-активированные Т-клетки, которые в их присутствии проявляют пониженную пролиферативную и секреторную активности [34].

Роль альтернативно активированных макрофагов в иммунном ответе до конца невыяснена. Есть однозначные доказательства того, что они участвуют в уничтожении гельминтов и нематод [35], но данные о прямых антимикробных эффектах этих клеток или секреторируемых ими веществ отсутствуют.

Макрофаги, активированные таким образом, демонстрируют повышенную экспрессию молекул MHC II, но не способны функционировать как антигенпрезентирующие клетки (табл. 2). Для альтернативно активированных макрофагов характерны продукция IL-10 и антагонистов рецептора IL-1, усиленный эндоцитоз, пониженная продукция оксида азота и повышенная экспрессия рецептора, взаимодействующего с IL-1. Они также играют важную роль в репарации тканей [8].

По мнению Моссера [2], термин “альтернативная активация макрофагов” неудачен, так как подразумевает, что существуют только два пути активации макрофагов. Кроме того, само понятие “активация” в отношении макрофагов ассоциируется с их защитными функциями, но альтернативно активированные макрофаги не выполняют функции эффекторных иммунных клеток, и сами являются мишенью для некоторых патогенных микроорганизмов.

АКТИВАЦИЯ ТИПА II

Недавно был описан еще один вид активации макрофагов – активация типа II. Этот тип активации макрофагов был выявлен при изучении условий прерывания транскрипции IL-12 [36]. Термин “активация типа II” был предложен для макрофагов индуцирующих, в основном, дифференцировку Т-клеток в направлении Th2 (рис. 5). Для мак-

рофагов, активированных таким образом, предложен термин “регуляторные макрофаги” [2] или макрофаги M2 [37].

Одним из путей появления регуляторных макрофагов является их активация LPSs или лигандом антигена CD40 в присутствии антиген-IgG-иммунных комплексов. Стресс также вызывает активацию макрофагов по типу II за счет влияния на них системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники. В ответ на стресс надпочечники выделяют глюкокортикоиды, которые подавляют такие признаки классической активации макрофагов, как иммунная защита и индукция воспаления путем ингибирования транскрипции генов провоспалительных цитокинов и увеличения стабильности мРНК [38]. Регуляторные макрофаги появляются и на поздних стадиях иммунного ответа, по-видимому, на стадиях сдерживания и подавления воспалительных реакций. Существует много способов формирования популяции регуляторных макрофагов (включая дифференцировку под действием простагландинов [39], фрагментов апоптотных клеток [40], IL-10, аденозина, дофамина, гистамина и др.), но основной молекулярный механизм этого процесса еще не определен.

Хотя существуют некоторые различия между отдельными субпопуляциями и группами регуляторных макрофагов, есть несколько общих характеристик таких клеток (табл. 2). Например, для индукции противовоспалительной активности этим макрофагам необходимы два стимула. Первый сигнал – это контакт с иммунными комплексами, простагландинами, аденозином, или апоптотными клетками [41, 42]. Сам по себе этот контакт имеет слабый эффект (или вообще не индуцирует эффекта), но в сочетании со вторым сигналом (например, связыванием TLRs с соответствующими лигандами) перепрограммирует макрофаги на продукцию IL-10, которая является важной и надежной характеристикой популяции регуляторных макрофагов [43]. Кроме продукции IL-10, индикатором активации типа II является резкое снижение синтеза IL-12. Таким образом, охарактеризовать макрофаги как регуляторные можно по соотношению уровней продукции IL-10 и IL-12. Поскольку IL-10 ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, регуляторные макрофаги являются эффективными ингибиторами острой воспалительной реакции [42]. Под действием регуляторных макрофагов происходит подавление активности Т-клеток и преобладающей субпопуляцией CD4⁺ Т-клеток становится CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ (Tregs), супрессирующая иммунный ответ [33].

В отличие от альтернативно активированных макрофагов, регуляторные макрофаги не активируют аргиназу и не влияют на продукцию внеклеточного матрикса. В то время как классически ак-

тивированные макрофаги секретируют IL-12 и, таким образом, стимулируют Т-клетки к продукции IFN- γ , активированные по типу II макрофаги производят IL-10 и индуцируют Т-клетки на продукцию IL-4 [40]. Экспрессия костимулирующих молекул (CD80 и CD86) резко возрастает на поверхности многих субпопуляций регуляторных макрофагов; тем самым они могут представлять чужеродный антиген Т-клеткам. По сравнению с классически активированными макрофагами такие макрофаги *in vivo* способствуют повышенной продукции иммуноглобулинов класса IgG В-клетками (особенно IgG1).

РОЛЬ МАКРОФАГОВ В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Различные сигналы со стороны иммунной системы могут влиять на физиологию макрофагов, позволяя им участвовать в таких процессах гомеостаза, как заживление ран, перестройка тканей, а также в иммунной защите организма. Однако каждое изменение активности макрофагов должно тщательно регулироваться, иначе оно может иметь опасные последствия для организма. Например, классически активированные макрофаги могут повреждать ткани, создавать предпосылки для неопластической трансформации и влиять на метаболизм глюкозы, увеличивая устойчивость к инсулину. Макрофаги, которые участвуют в заживлении ран, могут способствовать фиброзу и усиливать аллергические реакции. Различные патогенные микроорганизмы могут использовать макрофаги (особенно альтернативно активированные) для собственного выживания внутри клетки хозяина. Высокий уровень IL-10, секретируемый регуляторными макрофагами, может ослаблять устойчивость организма к инфекциям.

МАКРОФАГИ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Макрофаги ассоциируются практически со всеми опухолями и, несмотря на то, что они способны убивать опухолевые клетки, часто проявляют совершенно противоположные свойства и поддерживают опухолевый рост. Многие аспекты активности макрофагов при опухолевом росте остаются невыясненными. Сначала было показано, что макрофаги играют важную роль в предотвращении роста трансформированных клеток. Есть доказательства того, что активированные макрофаги могут уничтожить трансформированные клетки *in vitro* [44]. Однако также имеются данные о том, что истощение популяций макрофагов мало влияет (и может даже иметь в некоторых случаях положительный эффект) на подверженность организма к возникновению опухолей [45]. Классически активированные макрофаги

могут способствовать возникновению и развитию опухолевой ткани, так как они продуцируют свободные радикалы, которые вызывают повреждение ДНК и мутации, предрасполагающие к трансформации клеток [46]. По-видимому, макрофаги могут по-разному влиять на опухолевый рост в зависимости от их функционального фенотипа [47, 48].

В настоящее время стало очевидно, что большинство опухолей активно взаимодействуют с макрофагами для создания микросреды, которая способствует ангиогенезу и метастазированию опухоли и подавляет врожденный и адаптивный иммунный ответ организма (рис. 6) [49]. Однако даже внутри опухоли макрофаги неоднородны. Они имеют различные функциональные характеристики в зависимости от конкретного микроокружения. Основными свойствами макрофагов в гипоксических областях опухоли являются поддержка опухолевой матрицы и стимуляция ангиогенеза за счет продукции ангиогенных факторов, таких, как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) [50]. Макрофаги, находящиеся поблизости от кровеносных сосудов, секретируют также эпидермальный фактор роста, что облегчает миграцию опухолевых клеток по направлению к сосудам. Инфильтрация макрофагами способствует росту опухоли и ее метастазированию за счет продукции протеиназ, которые разрушают внеклеточный матрикс и облегчают инфильтративные процессы. Кроме того, макрофаги, расположенные по соседству с кровеносными сосудами, продуцируют TNF- α , чтобы активировать эндотелиальные клетки [49]. Все это способствует миграции опухолевых клеток и, таким образом, распространению опухоли.

Макрофаги, находящиеся недалеко от опухоли, а также ее инфильтрующие, продуцируют PGE₂, TGF- β , IL-4 и IL-10, системно подавляя противоопухолевый иммунитет. Недавно было показано, что индукция популяции супрессорных макрофагов в опухоли происходит в результате активации NF- κ B [51]. У опухолиассоциированных макрофагов усилена продукция IL-10, способного ингибировать иммунный ответ на опухолевые антигены и инактивировать соседние макрофаги [52, 53]. У опухоленосителей этот иммуносупрессорный фенотип наблюдается во всех тканях организма, независимо от того, имеются ли в них метастазы. Каким образом происходит такая модуляция свойств макрофагов, находящихся далеко от первичной опухоли, неизвестно. Однако установлено, что опухолевые клетки выделяют эндосомы, которые содержат набор лигандов и цитокинов, экспрессирующихся в опухоли (рис. 6). Возможно, именно эндосомы ответственны за снижение активности НК-клеток и стимуляцию супрессорных свойств макрофагов, что нарушает цикл созревания дендритных клеток и подавляет адаптивный цитоток-

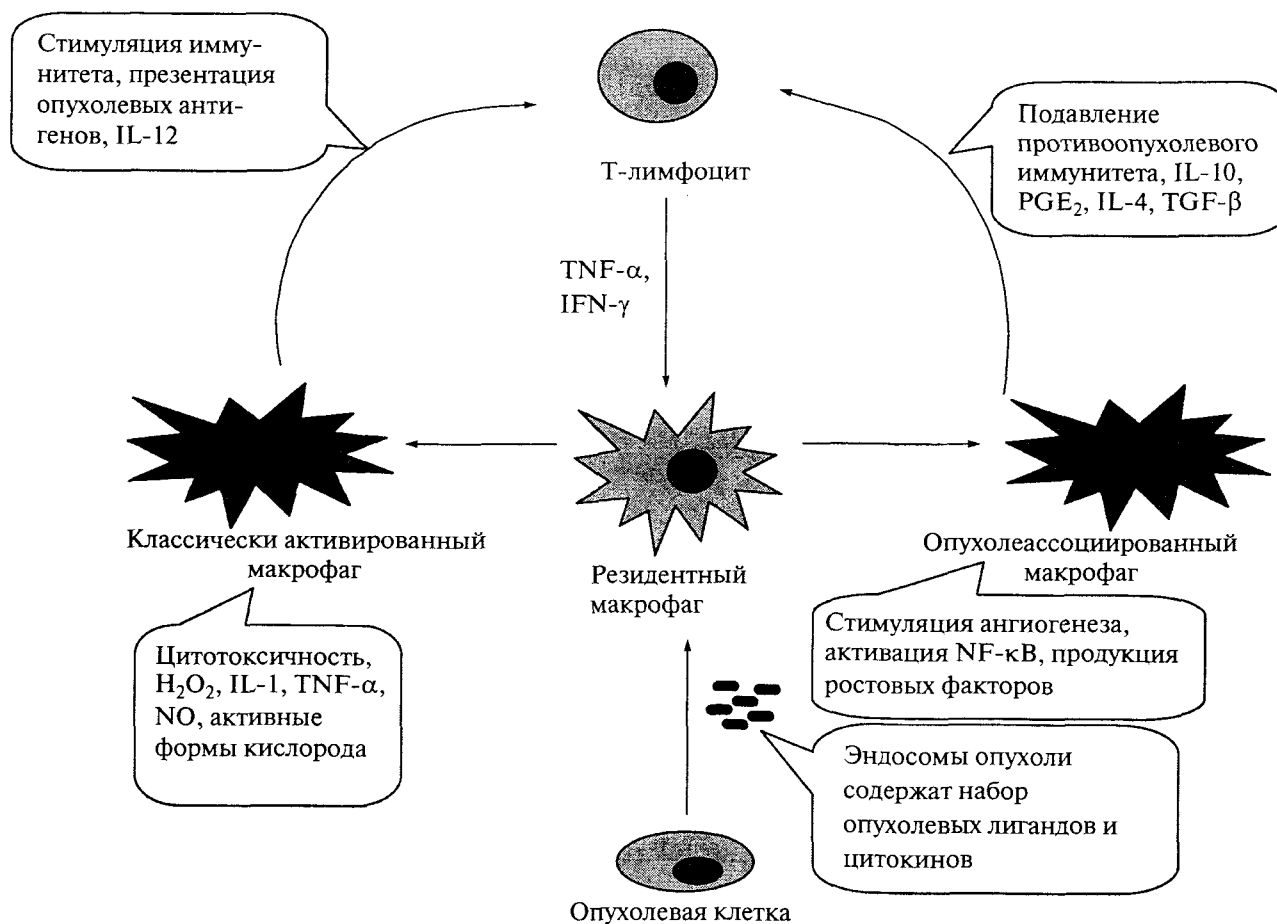


Рис. 6. Двойственная роль макрофагов при росте и развитии опухоли. Механизмы контроля макрофагов играют важную роль в предотвращении роста трансформированных клеток. Активированные макрофаги могут уничтожать трансформированные клетки, непосредственно продуцируя активные формы кислорода и азота и TNF- α , а также за счет стимуляции цитотоксичности Т-лимфоцитов IL-12 и IL-1. Однако большинство опухолей активно взаимодействуют с макрофагами для создания микросреды, способствующей ангиогенезу и метастазированию опухоли, и подавляют врожденный и адаптивный иммунный ответ организма.

сический противоопухолевый иммунный ответ [47]. Пока неизвестно, какие именно вещества, выделяемые опухолями, индуцируют такие изменения активности макрофагов. Однако провоцирующими факторами можно считать простагландины, гипоксию, внеклеточные нуклеотиды, апоптотные клетки и IgG, которые могут действовать совместно с опухолевым микроокружением.

Еще не описаны фенотипические характеристики, которые однозначно определяли бы все макрофаги, ассоциированные с опухолью, но уже очевидно, что они имеют некоторые особенности, присущие регуляторным макрофагам, включая продукцию большого количества IL-10 и сниженную (вплоть до полного отсутствия) продукцию IL-12 [53]. Кроме того, такие макрофаги имеют нарушения в продукции TNF- α и могут подавлять активность антигенпрезентирующих клеток [2]. Опухолеассоциированные макрофаги проявляют также некоторые свойства, присущие

макрофагам, участвующим в заживлении ран. Идентификация биохимических маркеров опухолеассоциированных макрофагов позволила бы определить только те макрофаги, которые перепрограммированы опухолью, что позволило бы разработать методы их специфического мечения и уничтожения и, таким образом, восстановления нормального иммунного ответа, направленного на борьбу с опухолью.

ОЖИРЕНИЕ: ПЕРЕХОД ОТ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ К ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ МАКРОФАГАМ

У здоровых людей, не страдающих ожирением, макрофаги в жировой ткани функционируют аналогично ранозаживляющим: они продуцируют мало воспалительных цитокинов и экспрессируют аргиназу, которая ингибирует синтез оксида азота и способствует продукции полиаминов [54].

Эти макрофаги, по-видимому, поддерживают функции жировых клеток и их нормальную чувствительность к инсулину [2]. Ядерный фактор PPAR γ предположительно является важным регулятором этого фенотипа макрофагов [55]. В нескольких публикациях альтернативную активацию макрофагов связывают с активацией именно этого рецептора [8].

Макрофаги у людей, страдающих ожирением, имеют совершенно иную физиологию. Известно, что ожирение связано с хроническими воспалительными процессами, и макрофаги жировой ткани в этом случае могут быть источником провоспалительных цитокинов [56]. Они со временем накапливаются в жировой ткани и продуцируют цитокины, которые вызывают невосприимчивость к инсулину и диабет типа 2 [55, 56]. Возможно, при воспалении, сопровождающем ожирение, макрофаги используют те же механизмы, что и при удалении некротических тканей. У людей, не страдающих ожирением, низкий уровень обмена адипоцитов не может индуцировать продукцию воспалительных цитокинов. Удаление апоптотных клеток макрофагами, присутствующими в жировой ткани, поддерживает их противовоспалительный статус. Напротив, ожирение сопровождается интенсивным некрозом адипоцитов, что может привести к выделению большого количества активаторов клеток, отвечающих за врожденный иммунитет [57]. В ответ на эти стимулы макрофаги жировой ткани секретируют цитокины, особенно TNF- α и IL-6, которые могут влиять на реакцию адипоцитов на инсулин и вызывать диабет типа 2 [58]. Возможна также миграция дополнительных макрофагов в жировую ткань, что усиливает хроническое воспаление. Таким образом, популяция макрофагов жировой ткани постепенно меняет свои свойства от ранозаживляющих к тем, которые больше соответствуют классически активированным макрофагам. Повышенная экспрессия белков, способствующих свертываемости крови этими воспалительными макрофагами, также повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [59].

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Можно предположить, что подобное изменение фенотипа макрофагов происходит и при атеросклерозе [2]. Атеросклеротические повреждения образуются в местах накопления липидов, поступающих из крови и концентрирующихся на внутренней оболочке сосудов [59]. Макрофаги постепенно сосредотачиваются в этих местах, которые характеризуются повышенным содержанием окисленных липопротеинов низкой плотности и протеогликанов внеклеточного матрикса, и прилипают к утолщениям на внутренней поверх-

ности сосудов [60]. По мере роста атеросклеротических повреждений макрофаги становятся воспалительными и продуцируют цитокины, которые связаны с их классической активацией [61]. Точно не известно, какие именно факторы стимулируют такое изменение фенотипа макрофагов, но, предположительно, это – высокая концентрация фрагментов внеклеточного матрикса, окисленные липопротеины низкой плотности и обломки клеток. Продукция провоспалительных цитокинов макрофагами, связанными с атеросклеротическими повреждениями, является причиной того, что атеросклероз считается воспалительным заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные свойства макрофагов паразитально разнообразны. Многие исследователи пытались охарактеризовать макрофаги, выделив их в различные субпопуляции, например M1 и M2, подобно тому, как T-клетки были разделены на субпопуляции Th1 и Th2 [62]. Также предлагалось классифицировать макрофаги в соответствии с их свойствами (воспалительные и противовоспалительные) или фазами классического воспалительного иммунного ответа (цитотоксические, ранозаживляющие, регуляторные). Однако воспалительные реакции макрофагов сильно отличаются друг от друга: известны некротическое, фиброзное, гранулематозное и другие виды воспаления.

Классификация макрофагов в соответствии с фазами иммунного ответа (цитотоксические, ранозаживляющие и регуляторные макрофаги) кажется наиболее логичной, но в нее не включены многие свойства нормально функционирующих тканеспецифических макрофагов (например, клеток Купфера и микроглии, остеокластов, альвеолярных макрофагов и др.). В итоге, ни одна из предложенных классификаций не позволила учесть все разнообразие свойств макрофагов. В последние годы для характеристики активности макрофагов применяют термин “функциональный фенотип”, который означает всю совокупность физиологических свойств и активностей данной популяции, субпопуляции или группы макрофагов. Функциональный фенотип макрофагов – это не статическое состояние; и любые популяции макрофагов могут плавно изменять свои свойства в зависимости от их микроокружения и конкретной биологической ситуации. Для описания этого процесса предложен термин “функциональная пластичность” [6].

Пластичность макрофагов затрудняет определение специфических биохимических маркеров для каждой отдельной их популяции. Определение механизмов, благодаря которым макрофаги достигают и поддерживают свой функциональный фенотип, очень важно для направленной регуляции

их функций в условиях хронических патологий. Решение данной задачи позволило бы использовать эти клетки для терапии многих инфекционных, аллергических и опухолевых заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nathan C. // Nature Immunol. 2008. V. 9. P. 695–698.
- Mosser D.M., Edwards J.P. // Nature Reviews Immunology. 2008. V. 8. P. 958–969.
- Erwig L.P., Henson P.M. // Am. J. Pathol. 2007. V. 171. P. 2–8.
- Zhang X., Mosser D.M. // J. Pathol. 2008. V. 214. P. 161–178.
- Ma J., Chen T., Mandelin J., Ceponis A., Miller N.E., Hukkanen M., Ma J.F., Kottinen Y.T. // Cell Mol. Life Sci. 2003. V. 60. P. 2334–2346.
- O'Shea J.J., Murray P.J. // Immunity. 2008. V. 28. P. 477–487.
- Mosser D.M. // J. Leukoc. Biol. 2003. V. 73. P. 209–212.
- Puddu P., Carollo M., Pietraforte I., Spadaro F., Tombesi M., Ramoni C., Belardelli F., Gessani S. // J. Leukoc. Biol. 2005. V. 78. P. 686–695.
- Vasselton T., Detmers P.A. // Infection and Immunity. 2002. V. 70(3). P. 1033–1041.
- Taylor P.R., Martinez-Pomares L., Stacey M., Lin H.-H., Brown G.D., Gordon S. // Annu. Rev. Immunol. 2005. V. 23. P. 901–944.
- Hume D.A., Underhill D.M., Sweet M.J., Ozinsky A.D., Liew F.Y., Aderem A. // BMC Immunology. 2001. V. 2(11). P. 1–12.
- Tschopp J., Martinon F., Hofmann K. // Curr. Biol. 1999. V. 9. P. R381–384.
- Brown R.D., Hostalger B.S., Bishop G.A. // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 19433–19438.
- Juo P., Kuo C.J., Yuan J., Blenis J. // Curr. Biol. 1998. V. 8. P. 1001–1008.
- Timmer A.M., Nizet V. // J. Exp. Med. 2008. V. 205(6). P. 1255–1259.
- Hellman C., Lonkqvist K., Hedlin J., Hallden G., Lundahl J. // Allergy. 2003. V. 57. P. 323–328.
- Ehrt S., Schnappinger D., Bekiranov S., Drenkow J., Shi S., Gingeras T.R., Gaasterland T., Schoolnik G., Nathan C. // J. Exp. Med. 2001. V. 194. P. 1123–1140.
- Zhao A., Urban J., Rob A., Sun R., Stiltz J., van Rooijen N., Wynn T., Gauge W., Shea-Dijnhove T. // Gastroenterology. 2008. V. 135. P. 217–225.
- Pu Z., Carrero J.A., Unanue E.R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. V. 99. P. 8844–8849.
- Kluth D., Erwig L.-P., Rees A.J. // Kidney International. 2004. V. 66. P. 542–557.
- Clynes R., Maizes J.S., Guinamard R., Ono M., Ta Kai T., Ravetch J.V. // J. Exp. Med. 1999. V. 189. P. 179–185.
- Latour S., Tanaka H., Demeure C., Mateo V., Rubio H., Brown E.J., Maliszewski Ch., Lindberg F.P., Oldenborg A., Ulrich A., Delespesse G., Sarfati M. // J. Immunol. 2001. V. 167. P. 2547–2554.
- Wang M.H., Zhou Y.Q., Chen Y.Q. // Scan. J. Immunol. 2002. V. 56. P. 545–553.
- Rickard A.J., Young M.J. // J. Mol. Endocrinol. 2009. V. 42(6). P. 449–459.
- Li Q., Verma I.M. // Nature Rev. Immunol. 2002. V. 2. P. 725–734.
- Chiao P.J., Miyamoto S., Verma I.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P. 28–32.
- Yasukawa H., Sasaki A., Yoshimura A. // Ann. Rev. Immunol. 2000. V. 18. P. 143–164.
- Straus D.S., Glass C.K. // Trends Immunol. 2007. V. 28. P. 551–558.
- Bonfield T.L., Thomassen M.J., Farver C.F., Abraham S., Koloze M.T., Zhang X., Mosser D.M., Culver D.A. // J. Immunol. 2008. V. 181(1). P. 235–242.
- Stein M., Keshav S., Harris N., Gordon S. // J. Exp. Med. 1992. V. 176. P. 287–292.
- Yeramian A., Martin L., Serrat N., Arpa L., Soler C., Bertran J., McLeod C., Palacin M., Modolell M., Lloberas J. // J. Immunol. 2006. V. 176(10). P. 5918–5924.
- Gratchev A., Guillot P., Hakiy N., Politz O., Orfanos C.E., Schledzewski K., Goerdts S. // Scand. J. Immunol. 2001. V. 53. P. 386–392.
- Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G., van Herwijnen M.J.S., John S., Taams L.S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. V. 104. P. 19446–19451.
- Schebesch C., Kodelia V., Muller C., Hakij N., Bisson S., Orfanos C.E., Goerdts S. // Immunology. 1997. V. 92. P. 478–486.
- Liu Z., Liu Q., Pesce J., Antony R.M., Lamb E., Whitmire J., Hamed H., Morimoto M., Urban J.F., Jr., Gause W.C. // Immunol. Rev. 2004. V. 201. P. 57–74.
- Sutterwala F.S., Noel G.J., Clynes R., Mosser D.M. // J. Exp. Med. 1997. V. 185. P. 1977–1985.
- Sternberg E.M. // Nature Rev. Immunol. 2006. V. 6. P. 318–328.
- Strassmann G., Patil-Koota V., Finkelman F., Fong M., Kambayashi T. // J. Exp. Med. 1994. V. 180. P. 2365–2370.
- Erwig L.P., Henson P.M. // Am. J. Pathol. 2007. V. 171. P. 2–8.
- Edwards J.P., Zhang X., Frauwirth K.A., Mosser D.M. // J. Leukoc. Biol. 2006. V. 80. P. 1298–1307.
- Gerber J.S., Mosser D.M. // J. Immunol. 2001. V. 166. P. 6861–6868.
- Brem-Exner B.G., Sattler Ch., Hutchinson J.A., Koehl G.E., Kronenberg K., Farkas S., Inoue S., Blank Ch., Knechtle S.J., Schlitt H.J., Fändrich F., Geissler E.K. // J. of Immunology. 2008. V. 180. P. 335–349.
- Anderson C.F., Mosser D.M. // J. Leukoc. Biol. 2002. V. 72. P. 101–106.
- Klimp A.H., de Vries E.G., Scherphof G.L., Daemen T.A. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2002. V. 44. P. 143–161.
- Lin E.Y., Pollard J.W. // Cancer Res. 2007. V. 67. P. 5064–5066.
- Swann J.B., Vesely M.D., Silva A., Sharkey J., Akira Sh., Schreiber R.D., Smyth M.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. P. 652–656.
- Stout R.D., Jiang C., Matta B., Tietzel I., Watkins S.K., Suttles J. // J. Immunol. 2005. V. 175(1). P. 342–349.

48. Stout R.D., Watkins S.K., Suttles J. // *J. Leukoc. Biol.* 2009. V. 86(5). P. 1105–1109.
49. Pollard J.W. // *J. Leukoc. Biol.* 2008. V. 84. P. 623–630.
50. Lord S., Harris A. // *Breast Cancer Res.* 2010. V. 12(4). P. S19.
51. Hagemann T., Biswas S.K., Lawrence T., Sica A., Lewis C.E. // *Blood.* 2009. V. 113(14). P. 3139–3146.
52. Biswas S.K., Gandhi L., Paul S., Schioppa T., Saccani A., Sironi M., Botazzi B., Doni A., Vincenzo B., Pasqualini F., Vago L., Nebuloni M., Mantovani A., Sica A. // *Blood.* 2006. V. 107. P. 2112–2122.
53. Lin E. Y., Li G.-F., Gnatovskiy L., Deng Y., Zhu L., Grzesik D.A., Quan H., Xue X., Pollard Z.W. // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 11238–11246.
54. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117. P. 175–184.
55. Straus D.S., Glass C.K. // *Trends Immunol.* 2007. V. 28. P. 551–558.
56. Zeyda M., Stulnig T.M. // *Immunol. Lett.* 2007. V. 112. P. 61–67.
57. Cinti S., Mitchell L., Barbatelly G., Murano J., Ceresi E., Faloia E., Wang Sh., Fortier M., Greenberg A.S., Obin M.S. // *J. Lipid Res.* 2005. V. 46. P. 2347–2355.
58. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. // *Eur. Cytokine Netw.* 2006. V. 17. P. 4–12.
59. Hansson G.K., Robertson A.K., Soderberg-Naucler C. // *Annu. Rev. Pathol.* 2006. V. 1. P. 297–329.
60. Fernandez A.Z. // *PPAR Res.* 2008. V. 285. P. 842.
61. Martin-Fuentes P., Cliveira F., Recalde D., Carcia-Otin A.L., Jarauta E., Marzo I., Cenarro A. // *J. Immunol.* 2007. V. 179. P. 3242–3248.
62. Mills Ch.D., Kincaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M. // *J. Immunol.* 2000. V. 164. P. 6166–6173.

Molecular Mechanisms Regulating the Activity of Macrophages

L. V. Onoprienko

Phone: +7 (495) 335-53-66; e-mail: onolv@mail.ru

Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, B-437 Moscow, 117997 Russia

This article reviews modern concepts of the most common types of macrophage activation: classical, alternative, and type II. Molecular mechanisms of induction and regulation of these three types of activation are discussed. Any population of macrophages was shown to change its properties depending on its microenvironment and concrete biological situation (the “functional plasticity of macrophages”). Many intermediate states of macrophages were described along with the most pronounced and well-known activation types (classical activation, alternative activation, and type II activation). These intermediate states are characterized by a variety of combinations of their biological properties, including elements of the three afore mentioned types of activation. Macrophage activity is regulated by a complex network of interrelated cascade mechanisms.

Keywords: classical macrophage activation, alternative activation, type II activation, functional phenotype of macrophages, *IFN- γ* , *TNF- α* , *IL-1*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-10*, *IL-12*.