

# Современная концепция поляризации макрофагов и ее значение для пародонтологии (обзор литературы)

В.А. РУМЯНЦЕВ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой  
Ш.Л. ШИМАНСКИЙ, к.м.н., научный сотрудник  
Е.И. БУДАШОВА, аспирант  
Ю.И. ЮСУПОВА, аспирант  
В.С. АФОНЕНКОВА, аспирант  
Д.А. МОИСЕЕВ, ординатор  
Кафедра пародонтологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ

## Modern concept of polarization of macrophages and its importance for periodontology (literature review)

V.A. RUMYANTSEV, Sh.L. SHIMANSKY, E.I. BUDASHOVA, Yu.I. YUSUPOVA, V.S. AFONENKOVA, D.A. MOISEYEV

### Резюме

В пародонтологии успешно применяется методика плазмолифтинга, основанная на применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Еще один перспективный метод лечения воспалительных заболеваний пародонта — репрограммирование макрофагов. В обзоре проведен анализ информации о способности тканевых макрофагов под влиянием стимулов окружающей среды приобретать разные фенотипы, включая классический M1 и альтернативный M2. Первый из них продуцирует провоспалительные факторы и способствует развитию воспалительной реакции. Фенотип M2 продуцирует противовоспалительные факторы и стимулирует репаративные процессы в ткани. Описана методика репрограммирования макрофагов с целью получения лечебного эффекта, механизм ее действия на ткани пародонта и возможные пути применения.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, фенотипы макрофагов, репрограммирование, аутологичная плазма.

### Abstract

In periodontology, the plasmolifting technique is successfully used, based on the use of platelet-enriched autoplasm. Another promising method for the treatment of inflammatory periodontal diseases is programming of macrophages. The review analyzed information on the ability of tissue macrophages under the influence of environmental stimuli to acquire different phenotypes, including the classical M1 and the alternative M2. The first of them produces pro-inflammatory factors and promotes the development of an inflammatory reaction. The M2 phenotype produces anti-inflammatory factors and stimulates reparative processes in the tissue. A technique for reprogramming macrophages with a view to obtaining a therapeutic effect is described, the mechanism of its action.

**Key words:** periodontal diseases, macrophage phenotypes, reprogramming, autologous plasma.

При комплексном лечении хронического пародонтита легкой и средней степени тяжести в настоящее время успешно используется методика плазмолифтинга — инъекции аутологичной тромбоцитарной плазмы [2]. Такая аутоплазма позволяет ускорить заживление при проведении пародонтологических, имплантологических и других вмешательств в полости рта. Происходит более быстрая минерализация коллагена в области дефекта, ранняя стабилизация костного материала. Впервые использование инъекционной формы тромбоцитарной аутоплазмы было предложено Ахмеровым Р.Р. и Зарудием Р.Ф. в 2006 году. В других областях медицины уже проводились подобные исследования и получены положительные результаты. Так, например, отмечена эффективность метода при пластике дефектов нижней челюсти от 5 см и более с использованием ее в виде подсадки на аутогенную кость, а при синус-лифтинге — на аллогенную кость [53].

Обогащенная тромбоцитами и фибрином аутоплазма является аутогенным источником факторов роста, получаемым в результате разделения цельной крови по градиенту плотности. Было выявлено, что при этом тромбоциты выделяют особые белки — факторы роста, которые представляют собой биологически активные молекулы полипептидного происхождения. Они испускают специальные сигналы, воспринимаемые рецепторами, которые расположены на поврежденных клетках. Те, в свою очередь, получают сигнал и приступают к стимулированию деления таких клеток. Увеличение уровня тромбоцитов в крови ведет к увеличению интенсивности их влияния на регенерацию тканей. Плазма, богатая тромбоцитами, стимулирует репаративные процессы, тем самым уменьшая сроки эпителизации [17]. Механизм действия факторов роста изучался еще десятки лет назад в лабораториях многих зарубежных стран. В ходе исследований было

выявлено, что в организме деление клеток фибробластов происходит в сотни раз чаще и быстрее, чем размножение этой же культуры клеток в пробирке, что доказывает стимулирующее влияние тромбоцитарных факторов роста на обновление тканей [20]. Таким образом, плазмалифтинг является одним из эффективных и не очень трудоемких методов лечения воспалительных заболеваний пародонта, основанных на использовании факторов роста [6]. Однако в последнее время внимание пародонтологов обращено на еще одну методику, теоретически достаточно обоснованную, но еще не нашедшую широкого практического применения. Эта методика основана на явлении репрограммирования собственных макрофагов.

В тканях пародонта, как и в других тканях организма человека, имеется система мононуклеарных фагоцитирующих клеток, к которым относят дендритные клетки, моноциты и макрофаги. Моноциты являются крупными зрелыми одноядерными лейкоцитами из группы агранулоцитов с диаметром 18–20 мкм и полиморфным несегментированным ядром, расположенным эксцентрично и имеющим рыхлую хроматиновую сеть. В кровеносное русло они переходят из костного мозга, где циркулируют в течение 12–24 часов, а затем постепенно перемещаются в ткани, одновременно преобразуясь в макрофаги. Размер последних колеблется от 15 до 80 мкм, то есть они больше моноцитов. Форма у них неправильная, меняющаяся, а оболочка часто образует ложноножки. Внутри макрофага находится ядро, в нем могут обнаруживаться фрагменты бактерий, эритроцитов и других клеток, капельки жира.

Основной функцией макрофагов является защита от инфекции [48]. Она реализуется благодаря способности этих клеток фагоцитировать антигены и выделять как про-, так и противовоспалительные медиаторы и эффекторные молекулы, такие как цитокины, протеазы и их ингибиторы. Макрофаги способны не только развитию воспалительной реакции, но и заживлению поврежденных тканей, они участвуют в реакциях адаптивного иммунитета за счет своей способности презентовать антиген [40]. Макрофаги фагоцитируют даже в кислой среде, когда нейтрофилы теряют свою активность.

Макрофаги способны дифференцироваться под влиянием окружающей их среды [1, 7, 55]. Это так называемый процесс их активации или поляризации [21]. Известны два основных вида активации макрофагов: в фенотипы M1 и M2 (классическая и альтернативная активация), а также дополнительные «регуляторные» типы макрофагов и их субпопуляции, происходящие из первых двух видов [46]. Термины «классической» и «альтернативной» активации были предложены в конце прошлого века [26, 56]. В то же время сейчас считается, что эта классификация устарела и вместо нее была предложена новая, в которой учитывается стимулятор, активирующий макрофагальные клетки. Например: M(IL-4), M(IL-10), M(IFN- $\gamma$ ) и т.д. Другая новая предложенная классификация основана на функциональных особенностях разных фенотипов макрофагов в процессе регуляции гомеостаза в ткани. По ней выделяют макрофаги с преобладанием защитной, восстановительной или иммунорегуляторной функции [45]. То есть, согласно этой классификации, макрофаги можно подразделять на классически активированные, восстановительные и регуляторные [32].

В своих публикациях Малышев И. Ю., говоря об иммунной системе, использует термин «иммунная матрица». Ее он определяет как шаблон биологического механизма взаимодействия иммунных клеток в ответ на появление патогенного фактора в целях удаления этого фактора и восстановления гомеостаза. В специализированных «ячейках» такой матрицы находятся разные иммунные клетки: макрофаги M0, M1 и M2, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, Th0-, Th1- и Th2-клетки, В-лимфоциты. Понятие «иммунная матрица» может помочь конкретизировать клеточный состав и клеточные взаимосвязи при развитии адекватного и нарушенного иммунного ответа на самые разные патогенные факторы [14].

Классическая активация макрофагов из M0 в фенотип M1 происходит под влиянием трех видов стимулов:

- гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), секретируемого такими клетками, как цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы (Th1), и натуральные киллеры (NK);
- липополисахаридов (LPS) или компонентов клеточной мембраны грамотрицательных бактерий;
- гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), который способствует продукции провоспалительных цитокинов [23].

В обзоре, посвященном факторам репрограммирования макрофагов в легких, Лямина С. В. с соавт. (2011) привели сведения о том, что таким уникальным и универсальным фактором является сурфактантный белок D [11]. В исследованиях *in vitro* было показано, что поляризованные макрофаги могут быть вновь деполяризованы до M0 при культивации в течение 12 суток в среде без цитокинов. И, наоборот, поляризованы в другой фенотип после культивации в среде с соответствующими факторами активации [57].

Макрофаги фенотипа M1 секретируют провоспалительные цитокины: IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-18, фактор некроза опухоли (TNF), главный комплекс гистосовместимости II класса (MHC-II), CD68 маркер и костимуляторные молекулы CD80 и CD86. Такие макрофаги увеличивают экспрессию супрессора цитокинового сигналинга — внутриклеточного белка SOCS3 и активируют индуцибельную синтазу оксида азота (NOS2 или iNOS), производящую NO [30, 49]. Поэтому они усиливают воспалительный процесс в ткани [9]. Обменные процессы в них проходят по гликолитическому пути. В воспаленной ткани пародонта макрофаги M1-типа преимущественно имеют округлую форму.

Альтернативная активация макрофагов приводит к формированию их фенотипа M2. В качестве стимуляторов такой активации могут выступать IL-4, IL-10 и IL-12, IL-13, CSF-1, TGF- $\beta$ , а также грибковая и гельминтная инфекция [38]. Эта популяция макрофагов фенотипически характеризуется экспрессией макрофагального маннозного рецептора (MMR или CD206) [37], а также представителей макрофагального галактозного С-типа лектиновых рецепторов MGL1 и MGL2 [52].

Таким образом, сигналы из микроокружения регулируют метаболизм и функцию макрофагов [31, 58]. Было определено, что различный метаболизм фенотипов макрофагов M1 и M2 необходим для удовлетворения их биоэнергетических потребностей [59]. Активация макрофагов при помощи таких стимулов, как липополисахариды [41] и интерферон I типа [50], вызывает в них переход метаболизма от окислительного фосфорилирования к гликолизу.

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), облегчает этот метаболический сдвиг, присовокупляясь к элементам, ответственным за гипоксию в его генах-мишенях [43], таких как, например, транспортер глюкозы GLUT1 [28] и гены ферментов гликолиза. В результате активность цикла трикарбоновых кислот снижается [50], а продукция лактата через пентозофосфатный путь увеличивается [34]. Соответственно усиливается продукция пуринов и пиримидинов. Последние включаются в биосинтез в активированной клетке, а также обеспечивают продукцию НАДФ для фермента НАДФ-оксидазы, что в конечном итоге приводит к образованию в ткани свободных радикалов [25].

Макрофаги фенотипа M2, в противоположность гликолитическому метаболизму макрофагов фенотипа M1, используют окислительный метаболизм [59]. Альтернативную активацию макрофагов в фенотип M2 поддерживают при  $\beta$ -окислении жирные кислоты в случае их соединения с такими рецепторами ядер, как PPAR $\gamma$  и PPAR $\delta$ . Именно они вместе с сигнальным преобразователем и активатором транскрипции участвуют в транскрипционном контроле альтернативной активации макрофагов [27]. В макрофагах фенотипа M2 продуктами метаболизма аргинина являются орнитин и полиамины, в то время как в макрофагах M1-типа — оксид азота и цитруллин [15]. M2-макрофаги, продуцирующие орнитин, активируют пролиферацию клеток и заживление ткани посредством полиаминов, фиброза или иных регенеративных функций [51]. Они способны в тканях пародонта активировать ангиогенез, фибробласты и гладкомышечные клетки, привлекать в зону воспаления эозинофилы. Различие между двумя типами макрофагов также заключается в метаболизме железа и глюкозы [24].

Популяция макрофагов M2 более гетерогенна [16]. Ряд авторов выделяют M2-подобные макрофаги: M2 $\alpha$  и M2 $\beta$  и т.д., имеющие много общего с макрофагами M2-типа. Известно, что M2 $\alpha$  способны избирательно активировать индукцию хемокиновых лигандов CCL24, CCL27, CCL18 и CCL22, ингибируя в то же время гамма-интерферон. А макрофаги M2 $\beta$  экспрессируют высокий уровень IL-10 и низкий IL-12 [47]. Также существенно различается фагоцитарная и миграционная активность M1 и M2 фенотипов макрофагов [10].

Современные данные литературы говорят о том, что разделение активированных макрофагов на две категории — M1 и M2 является все же условным. Неактивированные макрофаги, присутствующие в здоровой неповрежденной ткани, будут находиться между этих двух полюсов. Фенотипическая пластичность макрофагов отражает высокую их способность адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды с одновременным перепрограммированием в нужную сторону защитных эффекторных и секреторных ответов этих клеток [13].

При сравнительном изучении фагоцитарной способности и миграционной активности альвеолярных макрофагов Лямина С.В. с соавт. (2011) в эксперименте на мышах определили, что эти показатели существенно зависят от природы фагоцитируемого агента, а также от концентрации и мощности хемоаттрактантных молекул в ткани. В то же время было установлено, что фагоцитарная и миграционная активность разных фенотипов макрофагов

существенно отличается у мышей разных генетических линий, то есть она генетически детерминирована [10].

Для проведения репрограммирования макрофагов мононуклеарные клетки выделяют из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина [60]. Макрофаги получают путем культивирования прилипающей фракции моноцитов в среде RPMI-1640, дополненной 0,3 мг/мл L-глутамина, 5 мМ HEPES-буфера, 100 мкг/мл гентамицина, 2-меркаптоэтанолом, пируватом Na, 1% раствором незаменимых аминокислот, в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF, 50 нг/мл) в течение 6 суток. По данным проточной цитометрии, во фракции адгезивных клеток содержание моноцитов CD14+ составляет 93–95%. Для генерации M2-макрофагов в культуральную среду добавляют 2% аутоплазмы и выдерживают еще в течение суток [16]. Полученную культуру макрофагов инъекционным методом вводят подслизисто в области переходной складки с интервалом 7–10 суток, обеспечивая тем самым повышенную концентрацию макрофагов фенотипа M2 в области тканей пародонта.

Шиманский Ш.Л. с соавт. (2015) в экспериментальном исследовании на модели гингивита у мышей разных генетических линий также пришли к выводу, что генетическая предрасположенность к воспалительным заболеваниям пародонта обусловлена тенденцией макрофагов к формированию провоспалительного M1 фенотипа [19]. Тот же автор в клиническом исследовании (2016) при использовании методики репрограммирования макрофагов у больных хроническим генерализованным пародонтитом обнаружил, что эта методика приводит к статистически значимому уменьшению показателей зубного налета и кровоточивости десны [18]. В похожем клиническом исследовании Будашова Е.И. с соавт. (2017) помимо выраженного уменьшения кровоточивости десны у больных хроническим пародонтитом обнаружили также снижение уровня неоптерина в смешанной слюне — маркера высокой активности провоспалительных макрофагов [3].

Существует гипотеза, согласно которой моноциты *in vivo* к месту воспаления добиваются не одномоментно, а волнообразно. Вследствие этого моноциты, попавшие в ткань на разных этапах развития воспалительной реакции, подвергаются действию микроокружения с разными сигналами, что и обуславливает их поляризацию в фенотип M1 на ранних стадиях и в фенотип M2 на поздних [33].

В процесс репрограммирования макрофагов активно участвует так называемая механическая мишень рапамицина (mTOR) в зависимости от вида действующего стимула: киназа под воздействием липополисахаридов обеспечивает приобретение макрофагами гликолитического метаболизма, обуславливая переход к формированию фенотипа M1. А фактор, индуцируемый гипоксией (Hif-1 $\alpha$ ), соединяясь с целевыми генами, усиливает продукцию провоспалительных цитокинов и других молекул, играющих роль в патогенезе воспаления. Под воздействием IL4 и IL 13 mTOR обеспечивает экспрессию и активность PPAR- $\gamma$  и PGC-1 $\beta$ , факторов транскрипции, необходимых для поддержания окислительного метаболизма в макрофагах M2 [54]. Группой исследователей было показано, что в процессе регуляции активности макрофагов способен участвовать поверхностно-активный белок D (SP-D) [4].

Сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT) являются одними из решающих при формировании фенотипа макрофагов. Сигнализация IFN $\gamma$  приводит к активации STAT1. Макрофаги, лишенные этого медиатора, не могут экспрессировать фенотип M1, так как не в состоянии продуцировать NO и у них снижена экспрессия IL-12. Дефицит STAT1 у макрофагов приводит к снижению накопления липидов и апоптозу. Индукторы фенотипа M2, такие как IL-4 и IL-13, активируют STAT6. Этот сигнальный путь необходим для экспрессии многих маркеров M2, таких как, например, аргиназа-1 [9].

Важная роль в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, а также повышенные антимикробные свойства макрофагов, активированных антигенами бактерий, подталкивают к мысли, что поведение патогенов будет подчинено стремлению осуществить реполяризацию макрофагов в выгодный для их выживания фенотип. В результате нескольких исследований транскриптома было установлено, что макрофаги принимают участие в общем ответе на внедрение патогена, в частности, в ткани пародонта, что включает в себя активацию общего профиля экспрессии генов [39]. Так, в исследовании, изучившем транскриптом макрофагов в ответ на обработку бактериями и их компонентами и фокусирующийся на генах, которые вовлечены в поляризацию макрофагов, была обнаружена общая программа ответа, которая включает повышенную экспрессию M1-ассоциированных генов, а также цитокины IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$ , TNF, рецепторы цитокинов IL-7R и IL-15 $\alpha$ , хемокины CCL2, CCL5, CXCL8 и хемокиновый рецептор CCR7 [22]. Обычно такую программу активации макрофагов в фенотип M1 ассоциируют с защитой от бактериальной инфекции. Однако несколько патогенных бактерий, особенно с внутриклеточной локализацией, уже выработали механизм, препятствующий поляризации макрофагов в фенотип M1, для того чтобы повысить свою жизнеспособность [42].

Смена фенотипа одного типа клеток влияет на фенотип других клеток матрицы. Например, макрофаги M1 способствуют программированию клеток Th0 в фенотип Th1, а макрофаги M2 — в фенотип Th2. После этого цитокины Th1 могут усиливать программирование M1, а цитокины Th2 — фенотипа M2. Такой процесс поступательно-возвратного репрограммирования клеток иммунной матрицы Малышев И. Ю. (2012) обозначил термином «матричное репрограммирование» [12].

Как показано в исследовании на крысах Freitas M. S. с соавт. (2016), грибковый патоген человека *Paracoccidioides brasiliensis*, содержащий многодоменный белок паракокцин, который имеет активность лектина и N-ацетилглюкозаминидазы, в присутствии толл-подобного рецептора (TLR4) индуцирует M1-поляризацию макрофагов. Показано, что паракокцин действует как агонист TLR, способный модулировать иммунитет и проявляет биологическую активность, которая способствует его применению в качестве иммунотерапевтического средства для борьбы с системными грибковыми инфекциями [35].

В настоящее время идентификация разных популяций макрофагов основана на анализе специфичных для фенотипов M1 и M2 транскрипции генов и экспрессии белков. Эти маркеры включают трансмембранные гликопротеины, скэвенджер-рецепторы, ферменты, гормоны, хемокины,

цитокины и их рецепторы. Информативным остается иммуногистохимическое исследование [8]. Факультативным дифференциальным признаком фенотипов макрофагов может служить их форма при гистологическом исследовании. Макрофаги M1-фенотипа, как правило, имеют округлую форму, а фенотипа M2 — фибробластоподобную. Kapellos T. S. с соавт. (2016) разработали новый способ визуализации в реальном времени макрофагов и количественной оценки их фагоцитирующей активности методом флуоресценции в кислой среде, содержащей антигены микроорганизмов [40]. В здоровых тканях морфологический индекс, то есть соотношение числа макрофагов фенотипа M2 к фенотипу M1, колеблется от 0,09 до 1,13.

Активация макрофагов и врожденный иммунный ответ обеспечивают только первую, неспецифическую реакцию организма на вторжение патогенных микроорганизмов. Для успешного удаления патогена необходим запуск специфического адаптивного иммунного ответа либо по клеточному Th1, либо по гуморальному Th2 типу. При реализации Th1 звена иммунного ответа в основном обезвреживаются вирусы, бактерии и раковые клетки, а Th2 — экстраклеточные паразиты и токсины [46]. Данные литературы позволяют считать, что фенотип макрофагов не только определяет характер врожденного иммунного ответа, но и в значительной мере предопределяет выбор между развитием Th1 или Th2 иммунными ответами. То есть M1 фенотип макрофагов и их провоспалительные цитокины стимулируют развитие Th0-клеток в Th1-клетки, а M2-фенотип макрофагов и их противовоспалительные цитокины — в Th2 [12].

Таким образом, макрофаги — это гетерогенная популяция клеток, которые обладают пластичностью и активно реагируют на изменения в системе микроокружения. IFN- $\gamma$ , LPS и GM-CSF индуцируют приобретение макрофагом свойств и метаболизма, характерных для M1 фенотипа (в том числе секреции провоспалительных цитокинов), а CSF-1, IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  и IL-13 индуцируют приобретение макрофагами характеристик фенотипа M2.

Метод репрограммирования макрофагов может быть полезен не только в лечении воспалительных заболеваний пародонта, но и при проведении ортодонтического лечения. Известно, что повышенная механическая нагрузка на зубы во время их ортодонтического перемещения может способствовать резорбции корней. Это одно из серьезных и крайне нежелательных осложнений. Не D. с соавт. (2015) в эксперименте на крысах показали, что искусственное увеличение пропорции макрофагов фенотипа M2 в их популяции в области тканей пародонта на верхней челюсти существенно замедляет процесс резорбции корней. Для репрограммирования макрофагов в фенотип M2 использовали аутологичную сыворотку, содержащую ингибитор фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и IL-4. Авторы убедительно продемонстрировали это с применением гистологического, гистохимического и иммуноферментного исследований [36].

Таким образом, методика репрограммирования макрофагов, как показывает анализ литературы, может успешно использоваться в лечении разных хронических заболеваний, в патогенезе которых участвует иммунная система. Это хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, саркоидоз, атеросклероз кровеносных сосудов [29], ишемический и геморрагический инсульт [44],

ревматоидный артрит [5], онкологические заболевания и др. Применение метода в составе комплексного пародонтологического лечения — это еще одно перспективное и патогенетически обоснованное направление в развитии современной пародонтологии. Оно позволит управлять иммунным ответом организма в процессе лечения, что наиболее актуально в случае с хроническим пародонтитом или его агрессивными формами.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Архипов С.А., Шкурूपий В.А., Соломатина М.В., Ахраменко Е.С., Ильин Д.А. Исследование макрофагов в БЦЖ-гранулемах и различных компартментах системы мононуклеарных фагоцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154. № 10. С. 462–465.
- Arkhipov S.A., Shkurupiy V.A., Solomatina M.V., Akhramenko E.S., Il'in D.A. Issledovanie makrofagov v BCZh-granulemakh i razlichnikh kompartmentakh systemi mononuklearnikh fagocitov // Bulletin eksperimentalnoy biologii i mediciny. 2012. T. 154. № 10. S. 462–465.
- Ахмеров Р.Р., Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э., Воробьев А.А., Мансурова Г.Т. Технология Plasmolifting — инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических пародонтитов I–II степени тяжести // Пародонтология. 2013. № 1 (66). С. 45–52.
- Akhmerov R.R., Ovechkina M.V., Ciplakov D.E., Vorob'ev A. A., Mansurova G.T. Tekhnologiya Plasmolifting — in'ekcionnaya forma trombocitarnoy autoplazmy dlya lecheniya khronicheskikh parodontitov I–II stepeni tyazhesti // Parodontologiya. 2013. № 1 (66). S. 45–52.
- Будашова Е.И., Юсупова Ю.И., Шиманский Ш.Л., Румянцев В.А. Аутосеротерапия при лечении больных хроническим пародонтитом: клиническая и иммунологическая эффективность / Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста (Материалы III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов). — Рязань, 2017. — С. 48–50.
- Budashova E.I., Usupova U.I., Shimansky Sh. L., Rumyanцев V.A. Autoseroterapiya pri lechenii bolnikh khronicheskim parodontitom: klinicheskaya i immunologicheskaya effektivnost / Innovacionnie thechnologii v medicine: vzglyad mladogo specialista (Materialy III Vserossiyskoy nauchnoy konferencii molodikh specialistov, aspirantov, ordinatorov). — Ryzan, 2017. — S. 48–50.
- Вассерман Е.Н., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л. и др. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов // Фундаментальные исследования. 2010. № 6. С. 28–36.
- Vasserman E.N., Lyamina S.V., Shimshelashvily Sh. L. i dr. SP-D kontroliрует balans Th1 i Th2 citokinov i obladaet priznakami endogenogo faktora reprogramirovaniya makrofagov // Fundamentalnie issledovaniya. 2010. № 6. S. 28–36.
- Галкина О.П. Распространенность воспалительных заболеваний тканей пародонта у больных ювенильным ревматоидным артритом // Пародонтология. 2016. Т. 21. № 3. С. 53–60.
- Galkina O.P. Rasprostranennost vospalitelnykh zabolevaniy tkaney parodonta u bolnikh uvenilnim revmatoidnim artritom // Parodontologiya. 2016. T. 21. № 3. S. 53–60.
- Гуляева О.А., Тухватулина Д.Н., Солодкий В.Г. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в комплексном лечении и профилактике гингивита у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями // Пародонтология. 2016. Т. 21. № 2. С. 29–34.
- Gulyaeva O.A., Tuxvatulina D.N., Solodkiy V.G. Primenenie trombocitarnoy autologichnoy plazmy v kompleksnom lechenii i profilaktike gingivita u pacientov s nes'emnimi ortodonticheskimi konstrukciyami // Parodontologiya. 2016. T. 21. № 2. S. 29–34.
- Крошкина Н.В. Направленность дифференцировки M1 и M2 популяций децидуальных макрофагов в ранние сроки гестации // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2. С. 38–39.
- Kroshkina N.V. Napravlennost differencirovki M1 i M2 populyaciy decidualnykh makrofagov v rannye sroki gestacii // Vestnik Uralskoy medicinskoj akademicheskoy nauki. 2011. № 2. S. 38–39.
- Луста К.А., Муратов Н.Ф., Орехов А.Н. Иммуногистохимическое исследование функциональной активности гетерогенной макрофагальной системы при развитии атеросклероза аорты у человека // Клиническая и экспериментальная морфология. 2013. № 1. С. 9–14.
- Lusta K.A., Muratov N.F., Orekhov A.N. Immunogistokhimicheskoe issledovanie funktsionalnoy aktivnosti geterogennoy makrofagalnoy systemy pri razviti ateroskleroza aorty u cheloveka // Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologia. 2013. № 1. S. 9–14.
- Луста К.А., Орехов А.Н. Роль провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в атерогенезе // Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. № 3. С. 64–76.
- Lusta K.A., Orekhov A.N. Rol provospalitelnykh i protivovospalitelnykh mediatorov v atherogeneze // Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologia. 2014. № 3. S. 64–76.
- 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. С. 536–539.
- Lyamina S.V., Vedenikin T.U., Kruglov S.V., Shimshelashvily Sh. L., Budanova O.P., Malishev I.U. Osobennosti fagocitarnoy i migracionnoy aktivnosti alveolyarnykh makrofagov M1 i M2 fenotipov // Fundamentalnie issledovaniya. 2011. № 11. S. 536–539.
- 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. № 11. С. 90–97.
- Lyamina S.V., Kruglov S.V., Vedenikin T.U., Malishev I.U. Novaya strategiya upravleniya immunnim otvetom pri zabolevaniyakh legkikh — rol surfaktantnogo belka D, kak bivalentnogo faktora reprogramirovaniya makrofagov // Fundamentalnie issledovaniya. 2011. № 11. S. 90–97.
- Лямина С.В., Круглов С.В., Калиш С.В., Малышев И.Ю. Репрограммирование альвеолярных макрофагов — новая возможность управления иммунным ответом // Вестник Волгоградского ГМУ. 2011. № 43. Вып. 4. С. 42–46.
- Lyamina S.V., Kruglov S.V., Kalish S.V., Malishev I.U. Reprogrammirovanie alveolyarnykh makrofagov — novaya vozmozhnost upravleniya immunnim otvetom // Vestnik Volgogradskogo GМУ. 2011. № 43. Vyp. 4. S. 42–46.
- Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 930–935.
- Lyamina S.V., Malishev I.U. Polyarizaciya makrofagov v sovremennoy koncepcii formirovaniya immunnogo otveta // Fundamentalnie issledovaniya. 2014. № 10. S. 930–935.
- Малышев И.Ю. Матричное репрограммирование иммунных клеток и роль его нарушения в патогенезе опухолей // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23. № 2. С. 21–33.
- Malishev I.U. Matrichnoe reprogrammirovanie immunnikh kletok i rol ego narusheniya v patogeneze opukholey // Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN. 2012. T. 23. № 2. S. 21–33.
- Никонова А.А., Хайтов М.Р., Хайтов Р.М. Характеристика различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 6. С. 657–672.
- Nikonova A.A., Khaitov M.P., Khaitov R.M. Kharakteristika razlichnykh populyaciy makrofagov v patogeneze ostrich i khronicheskikh zabolevaniy legkikh // Medicinsraya immunologiya. 2017. T. 19. № 6. S. 657–672.

16. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Шевела Е.Я. и др. Фенотипические и функциональные особенности M2-подобных макрофагов человека // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т. 34. № 4. С. 18–24.
- Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Shevela E.Ya. i dr. Fenotipicheskie i funktsionalnye osobennosti M2-podobnykh makrofagov cheloveka // Bulletin SO RAMN. 2014. T. 34. № 4. S. 18–24.
17. Солодкий В.Г. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в практике хирургической стоматологии // Пародонтология. 2016. Т. 21. № 3. С. 62–66.
- Solodkiy V.G. Primenenie trombocitarnoy autologichnoy plazmy v praktike khirurgicheskoy stomatologii // Parodontologiya. 2016. T. 21. № 3. S. 62–66.
18. Шиманский Ш.Л. Оценка клинической эффективности методики репрограммирования макрофагов в комплексной терапии хронического пародонтита // Клиническая стоматология. 2016. № 4. С. 34–37.
- Shimanskiy Sh.L. Ocenka klinicheskoy effektivnosti metodiki reprogramirovaniya makrofagov v kompleksnoy terapii khronicheskogo parodontita // Klinicheskaya stomatologiya. 2016. № 4. S. 34–37.
19. Шиманский Ш.Л., Суворова И.А., Чиликин В.Н. и др. Роль фенотипа и пластичности макрофагов в развитии воспалительной реакции при экспериментальном гингивите у мышей разных генетических линий // Dental forum. 2015. № 1. С. 21–24.
- Shimanskiy Sh.L. Suvorova I.A., Chilikin V.N. i dr. Rol fenotipa i plastichnosti makrofagov v razvitiy vospalitelnoy reakcii pri eksperimental'nom gingivite u mishey raznykh geneticheskikh liniy // Dental forum. 2015. № 1. S. 21–24.
20. Шихнабиева Э.Д. Плазмолifting как инновационный метод лечения хронического генерализованного пародонтита // Вестник ДГМА. 2015. № 4 (17). С. 27–30.
- Shakhnabieva E.D. Plazmolifting kak innovatsionnyy method lecheniya khronicheskogo generalizovannogo parodontita // Vestnik DGMA. 2015. № 4 (17). S. 27–30.
21. Шишкина В.С. Роль про- и противовоспалительных макрофагов M1 и M2 в развитии атеросклеротического поражения: Дис. ... к.б.н.— М.: МГУ, 2014.— 168 с.
- Shishkina V.S. Rol pro- i protivospalitelnykh makrofagov M1 i M2 v razvitiy ateroskleroticheskogo porajeniya: Dis. ... k.b.n.— M.: MGU, 2014.— 168 s.
22. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections // J. Immunol. 2008. Vol. 181. № 6. P. 3733–3739.
23. Billiau A., Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective // Cytokine Growth Factor Rev. 2009. Vol. 20. № 2. P. 97–113.
24. Biswas S.K., Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages // Cell Metab. 2012. Vol. 15. № 4. P. 432–437.
25. Calvani M., Comito G., Giannoni E., Chiarugi P. Time-dependent stabilization of hypoxia inducible factor-1 by different intracellular sources of reactive oxygen species // PLoS One. 2012. Vol. 7. e38388.
26. Carlin L.M., Stamatiades E.G., Auffray C. et al. Nr4a1-dependent Ly6C (low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal // Cell. 2013. Vol. 53. № 2. P. 36237–5.
27. Chawla A., Nguyen K.D., Goh Y.P. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. Nature reviews // Immunology. 2011. Vol. 11. № 11. P. 738–749.
28. Chen C., Pore N., Behrooz A. et al. Regulation of mRNA by hypoxia-inducible factor. 1. Interaction between H-ras and hypoxia // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 9519–9525.
29. Cho K.Y., Miyoshi H., Kuroda S. et al. The phenotype of infiltrating macrophages influences arteriosclerotic plaque vulnerability in the carotid artery // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2013. Vol. 22. № 7. P. 910–918.
30. Collins P.E., Carmody R.J. The regulation of endotoxin tolerance and its impact on macrophage activation // Crit. Rev. Immunol. 2015. Vol. 35. № 4. P. 293–323.
31. Covarrubias A.J., Aksoylar H.I., Horng T. Control of macrophage metabolism and activation by mTOR and Akt signaling // Seminars in Immunol. 2015. Vol. 27. № 4. P. 286–296.
32. Fleming B.D., Mosser D.M. Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy // Eur. J. Immunol. 2011. Vol. 41. № 9. P. 2498–2502.
33. Franks T.J., Chang P.Y., Chui P. et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore // Hum. Pathol. 2003. Vol. 34. № 8. P. 743–748.
34. Freemerman A.J., Johnson A.R., Sacks G.N. et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype // J. Biol. Chem. 2014. Vol. 289. P. 7884–7896.
35. Freitas M.S., Oliveira A.F., da Silva Th. A. et al. Paracoccin induces M1 polarization of macrophages via interaction with TLR4 // Front. Microbiol. 2016. Vol. 7. P. 1003.
36. He D., Kou X., Luo Q. et al. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption // J. Dent. Res. 2015. Vol. 94. № 1. P. 129–139.
37. Jaguin M., Houlbert N., Fardel O., Lecureur V. Polarization profiles of human M-CSF-generated macrophages and comparison of M1-markers in classically activated macrophages from GM-CSF and M-CSF origin // Cell Immunol. 2013. Vol. 281. № 1. P. 51–61.
38. Jenkins S.J., Ruckerl D., Thomas G.D. et al. IL-4 directly signals tissue-resident macrophages to proliferate beyond homeostatic levels controlled by CSF-1 // J. Exp. Med. 2013. Vol. 210. № 11. P. 2477–2491.
39. Jenner R.G., Young R.A. Insights into host responses against pathogens from transcriptional profiling // Nat. Rev. Microbiol. 2005. Vol. 3. № 4. P. 281–294.
40. Kapellos T.S., Taylor L., Lee H. et al. A novel real time imaging platform to quantify macrophage phagocytosis // Biochem. Pharmacol. 2016. Vol. 15. № 116. P. 107–119.
41. Krawczyk C.M., Holowka T., Sun J. et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation // Blood. 2010. Vol. 115. P. 4742–4749.
42. Lugo-Villarino G., Verollet C., Maridonneau-Parini I., Neyrolles O. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV // Front. Immunol. 2011. Vol. 2. P. 43.
43. Mole D.R., Blancher C., Copley R.R. et al. Genome-wide association of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha DNA binding with expression profiling of hypoxia-inducible transcripts // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284. P. 16767–16775.
44. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // Cell. 2011. Vol. 145. P. 341–355.
45. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol. 8. № 12. P. 958–969.
46. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K. et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines // Immunity. 2014. Vol. 41. № 1. P. 14–20.
47. Murray P.J., Wynn T.A. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization // J. Leukoc. Biol. 2011. Vol. 89. № 4. P. 557–563.
48. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets // Nat. Rev. Immunol. 2011. Vol. 11. P. 723–737.
49. Okamoto T., Gohil K., Finkelstein E.I. et al. Multiple contributing roles for NOS2 in LPS-induced acute airway inflammation in mice // Am. J. Physiol. Lung Cell. Molec. Physiol. 2004. Vol. 286. № 1. P. 198–209.

• Полный список литературы находится в редакции

**Поступила 23.02.2018**

Координаты для связи с авторами:  
170000, г. Тверь, Советская улица, 4  
E-mail: rummyancev\_v@tvergma.ru