

Научная статья

УДК 576.3:612.017.1:616-002.5(048.8)

doi: 10.17223/24135542/26/3

Макрофаги и противотуберкулезный иммунитет (обзор литературы)

**Елена Георгиевна Чурина^{1, 2}, Анжелика Владимировна Попова³,
Ольга Ивановна Уразова⁴, Татьяна Евгеньевна Кононова⁵,
Гульнара Альфридовна Воронова⁶**

^{1, 6} *Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Россия*

^{2, 3, 4, 5} *Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия*

^{1, 2} *Lena1236@yandex.ru*

³ *anjelika.sitnikova@yandex.ru*

⁴ *urazova72@yandex.ru*

⁵ *kononova.te@gmail.com*

⁶ *gulnara.voronova@mail.tsu.ru*

Аннотация. Обзор литературы посвящен анализу роли макрофагов и моноцитов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции. Обобщены сведения о происхождении макрофагов и моноцитов, их фенотипической и функциональной гетерогенности. Механизмы нарушений защитной функции врожденного иммунитета связаны с поляризацией программы созревания и активации макрофагов в направлении толерогенных или иммунорегуляторных клеток с фенотипом М2. Альвеолярные макрофаги выполняют разнообразные функции (от провоспалительной до регенераторной) при развитии воспаления в органах дыхания. Присущая им пластичность свидетельствует, что одни и те же макрофаги могут изменять свой фенотип и функции в зависимости от микроокружения в очаге воспаления на разных стадиях заболевания. Понимание механизмов, которые регулируют пластичность макрофагов, станет важным шагом на пути реализации потенциала персонифицированной иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: макрофаги, моноциты, альвеолярные макрофаги, заболевания легких, врожденный иммунитет, иммунный ответ

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7) и РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90018.

Для цитирования: Чурина Е.Г., Попова А.В., Уразова О.И., Кононова Т.Е., Воронова Г.А. Макрофаги и противотуберкулезный иммунитет (обзор литературы) // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2022. № 26. С. 32–59. doi: 10.17223/24135542/26/3

Original article

doi: 10.17223/24135542/26/3

Macrophages and anti-tuberculosis immunity (literature review)

Elena G. Churina^{1,2}, Angelica V. Popova³, Olga I. Urazova⁴,
Tatiana E. Kononova⁵, Gulnara A. Voronova⁶

^{1,6} National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

^{2,3,4,5} Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

^{1,2} Lenal236@yandex.ru

³ anjelika.sitnikova@yandex.ru

⁴ urazova72@yandex.ru

⁵ kononova.te@gmail.com

⁶ gulnara.voronova@mail.tsu.ru

Abstract. This literature review is devoted to the analysis of the role of macrophages and monocytes in the immunopathogenesis of tuberculosis infection. The article summarizes information about the origin of macrophages and monocytes, their phenotypic and functional heterogeneity. The mechanisms of impaired protective function of innate immunity are associated with the polarization of the program of maturation and activation of macrophages in the direction to tolerogenic or immunoregulatory cells with phenotype of M2. Alveolar macrophages perform a variety of functions (from pro-inflammatory to regenerative) in the development of inflammation in the respiratory organs. Their inherent plasticity suggests that the same macrophages can change their phenotype and function depending on the microenvironment in the inflammatory focus at different stages of the disease. Understanding the mechanisms that regulate macrophage plasticity will be an important step towards realizing the potential of personalized immunomodulatory therapy.

Keywords: macrophages, monocytes, alveolar macrophages, lung diseases, innate immunity, immune response

Acknowledgments: The study was financially supported by the President Council for Grants for leading scientific schools of the Russian Federation (SSh-2690.2018.7) and by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 19-315-90018.

For citation: Churina, E.G., Popova, A.V., Urazova, O.I., Kononova, T.E., Voronova, G.A. Macrophages and anti-tuberculosis immunity (literature review) // *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Chimia – Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2021, 26, 32–59. doi: 10.17223/24135542/26/3

Введение

Макрофаги – главные эффекторные клетки в защите организма от патогенов. Они играют ключевую роль в организации как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций, а также регулируют ремоделирование и процессы репарации поврежденных тканей [1, 2]. Макрофаги универсальны и пластичны, способны к быстрой конверсии функционального фенотипа в тканях [3–5]. Такая гетерогенность определяется свойством макрофагов

реализовывать разные программы активации в ответ на различные стимулы: цитокиновые сигналы и сигналы, связанные с повреждением клетки или проникновением в организм паттернов патогенности. При классической активации макрофаги поддерживают течение острого воспалительного Т-клеточного иммунного ответа, одновременно осуществляя эффекторную функцию (M1-активация). При альтернативной активации макрофаги приобретают толерогенный фенотип, в результате происходит их функциональная перестройка, и они начинают выполнять супрессорную функцию, способствуя фиброгенезу, пролиферативным процессам и регенерации тканей (M2-активация) [6, 7]. В последнем Глобальном докладе ВОЗ о туберкулезе сообщается, что в 2018 г. в целом снизилось число случаев смерти от туберкулеза: умерли 1,5 млн человек по сравнению с 1,6 млн в 2017 г. Тем не менее заболеваемость остается высокой: в 2018 г. около 10 млн человек в мире заболели туберкулезом [8]. Другая проблема – формирование у *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) резистентности к противотуберкулезным средствам (ПТС). Вариант течения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, когда *Mtb* не реагирует ни на один из существующих антибиотиков, зарегистрирован в 117 странах мира [9].

Макрофаги играют важную роль в механизмах успешной реализации иммунной защиты при проникновении *Mtb* в слизистые оболочки дыхательных путей. Они запускают острое воспаление с быстрым включением механизмов врожденного иммунитета, воспалительного и цитотоксического Т-клеточных иммунных ответов [10]. В дальнейшем иммунологический контроль инфекции, вызванной *Mtb*, зависит от направления дифференцировки макрофагов и эффективности воспалительного клеточного иммунного ответа, реализуемого CD4⁺ Т-лимфоцитами-хелперами (Th) первого типа – Th1 [11]. Переключение фенотипа макрофагов на противовоспалительный – M2, способствует хронизации и персистенции туберкулезной инфекции. Возможно, поляризация фенотипа предшественников макрофагов – моноцитов – происходит еще в кровотоке под влиянием комплекса цитокинов и ростовых факторов [12, 13]. Механизмы врожденных иммунных реакций при туберкулезе легких (ТБ) требуют более подробного рассмотрения с помощью анализа рецепторного репертуара макрофагов. Наибольший интерес представляют скавенджер-рецепторы («мусорщики») моноцитов / макрофагов, к которым относят маннозный рецептор CD206, скавенджер-рецептор типа А – SR-A (CD204), мембранный маркер CD163 [13–16]. В структуре цитокинов, секретируемых M1-макрофагами, наиболее значимыми являются провоспалительные медиаторы интерлейкин (IL)-1 β и IL-6, вызывающие развитие острого воспаления. IL-1 β играет решающую роль в успешном иммунном ответе организма на *Mtb* при клинической манифестации ТБ, способствует дифференцировке наивных Т-хелперов в направлении Th1/Th17 и активирует биосинтез белков острой фазы воспаления в печени [17–19]. Известно, что избыточная секреция IL-6 макрофагами при остропрогрессирующем деструктивным ТБ может приводить к развитию «цитокинового шторма» [20, 21].

Цитокиновый профиль M2-макрофагов представлен преимущественно IL-10 и трансформирующим фактором роста (TGF)- β . IL-10 – плеiotропный цитокин, который оказывает как противовоспалительное, так и стимулирующее действие на различные иммунокомпетентные клетки и способствует поддержанию иммунного гомеостаза [22]. TGF- β играет важную роль в контроле над интенсивностью иммунного ответа, пролиферацией клеток, репаративными процессами, ангио- и фиброгенезом [23–25]. Направление дифференцировки макрофагов, вероятно, определяется не только цитокиновым микроокружением и особенностями антигена, но и системным цитокиновым статусом организма. По-прежнему открытыми остаются вопросы, связанные с механизмами, обеспечивающими пластичность, поляризацию и активацию макрофагов при туберкулезной инфекции.

Особенности врожденного противотуберкулезного иммунитета

Макрофаги – самые древние иммунокомпетентные клетки, представляющие собой гетерогенную популяцию резидентных профессиональных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Для борьбы с инфекционными агентами они применяют один из ключевых механизмов уничтожения патогенов – фагоцитоз [26, 27]. Анализ публикаций ведущих научных коллективов свидетельствует, что моноциты и тканевые макрофаги – клетки, которые первыми определяют направление иммунного ответа на стимулы, вызывающие развитие воспалительного процесса при самых разных видах патологии как инфекционного, так и неинфекционного генеза [28–31].

Разрушающее действие макрофагов запускается благодаря активации клеток различными провоспалительными стимулами. Макрофаг является «конечной точкой» для многих фагоцитированных микробов, но в то же время может служить нишей внутриклеточного выживания для некоторых из них. *Mycobacterium tuberculosis* является ярким представителем бактерий, которые разработали тактику выживания внутри макрофага [32, 33]. Возбудитель туберкулеза преимущественно находится в макрофагах хозяина и изменяет их клеточную физиологию, поддерживая при этом собственный рост и размножение [34]. Путем включения модуляции фагоцитарных механизмов макрофага, вмешиваясь в процесс иммунной активации, *Mtb* превосходно уклоняется от гибели в ходе фагоцитоза и таким образом успешно функционирует в течение длительного времени внутри клетки [32].

Mtb распространяются от инфицированных и выделяющих во внешнюю среду бактерии людей через дыхательные пути. Система локального иммунитета органов дыхания представлена бронхоальвеолярной лимфоидной тканью (BALT), морфологическими элементами которой являются дендритные клетки и относящиеся к клеткам врожденного иммунитета лимфоциты и альвеолярные макрофаги, белки внеклеточного матрикса и антимикробные пептиды. Альвеолярные макрофаги, будучи первыми клетками, которые сталкиваются с *Mtb* в легких, играют решающую роль в сдерживании их роста [35]. Для реализации защитной функции иммунной системы против

патогена происходит тесное взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета, а также их взаимная регуляция. После вдыхания микобактерий происходит их распознавание макрофагами и дендритными клетками с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR), к которым относятся и Toll-подобные рецепторы (TLR). Наиболее важную роль в распознавании бактериальных продуктов *Mtb* играет TLR-2 [36]. В очаге воспаления бактериальные компоненты и продукты, взаимодействуя с PRR-рецепторами, индуцируют синтез макрофагами провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, фактора некроза опухоли (TNF) α), стимулирующих дифференцировку наивных Т-хелперов в направлении Th1-клеток, которые связываются с рецепторами на других макрофагах, лимфоцитах и эндотелиальных клетках. Активированные дендритные клетки и макрофаги приступают к фагоцитозу и упаковке бактерий в фаголизосомы, где они подвергаются токсическому лизису [37]. Инфицированные альвеолярные макрофаги проникают в ткани легких, тем самым усиливая провоспалительный ответ, который приводит к образованию ряда хемокинов, важную роль из которых отводят хемокину CCL2 и макрофагальному белку-хемоаттрактанту 3 (*Macrophage Chemotactic Protein-3*, MCP-3). Эти хемокины – основной секреторный продукт интерстициальных макрофагов; именно они обеспечивают наиболее прочную и длительную адгезию макрофагов, пополняемых моноцитами крови [38, 39].

Провоспалительный ответ врожденного иммунитета сохраняется до развития адаптивного иммунного ответа. В то же время макрофаги эмигрируют в средостенные лимфатические узлы, где презентируют бактериальные молекулы через молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС-I и МНС-II CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеткам, после чего происходят активация и клональная пролиферация Т-клеток. Таким образом, реализуется связь врожденного и адаптивного иммунитета при туберкулезе легких.

Активированные Т-клетки подвергаются клональной экспансии и мигрируют из лимфатических узлов в легкие, к очагу инфекции. По прибытии в очаг поражения Т-клетки начинают секретировать интерферон (IFN) γ , который является ключевым цитокином в последующей активации микробицидного механизма макрофагов. IFN- γ индуцирует выработку NO через индуцибельную NO-синтазу (iNOS) [40–42]. На мышинной модели ТБ было изучено, что приобретенный иммунный ответ формируется через 3–4 недели и зависит от скорости переноса антигена *Mtb* макрофагами и дендритными клетками в дренирующие лимфоузлы для инициации ответа Т-клеток [43, 44].

Для элиминации *Mtb* врожденный и адаптивный иммунитеты объединяются и активно взаимодействуют между собой, но это не приводит к полной эрадикации антигена, что связано с особой тактикой уклонения *Mtb* от иммунной системы, которая вырабатывалась многие годы в процессе контакта бактерий с организмом хозяина [44]. Большинство людей остаются латентными носителями *Mtb*, при этом бактерии сдерживаются иммунным ответом макроорганизма. В результате иммунокомпрометации у таких людей в дальнейшем инфекция может перейти в активное состояние и произойти

клиническая манифестация ТБ. У небольшой части инфицированных иммунная система изначально не может сдерживать размножение микобактерий, и ТБ развивается очень быстро в виде остропрогрессирующих деструктивных клинических форм [45].

Mtb уклоняется от иммунитета путем разобщения механизмов внутриклеточного уничтожения и презентации антигена макрофагами [33]. Один из способов, с помощью которого *Mtb* поддерживает стойкую инфекцию в «спящей» гранулеме, заключается в подавлении воспаления и индукции иммунорегуляторного фенотипа в макрофагах [46].

Некоторые исследователи подтверждают способность *Mtb* повреждать фагосомную мембрану и получать доступ к цитозолю клетки, вызывая некротическую гибель макрофага [47, 48]. Микобактерии также могут вызывать апоптоз макрофагов и ингибировать их IFN- γ -опосредованную активацию [21]. Известно, что мыши с дефицитом IFN- γ не в состоянии контролировать туберкулезную инфекцию, особи с генетическими дефектами рецептора IFN- γ чрезвычайно чувствительны к туберкулезу и заражению микобактериями семейства *Bovis*, в том числе при воздействии BCG [49].

Таким образом, *Mtb* – хорошо адаптированная в ходе эволюции факультативная внутриклеточная бактерия, которая научилась управлять стратегиями иммунной защиты хозяина для обеспечения выживания и размножения во враждебной среде. Для понимания ключевых функций макрофагов при ТБ большое значение имеет знание механизмов, которые определяют их активацию, направление дифференцировки и функциональную активность. Особенности взаимодействия *Mtb* с макрофагами углубленно изучаются, и накопленные новые знания свидетельствуют о том, что популяция макрофагов, участвующих в борьбе с микобактериями, неоднородна. Посредством влияния на клеточное и цитокиновое микроокружение в очаге воспаления *Mtb* воздействует на функциональную пластичность макрофагов и может модулировать их поляризацию в провоспалительный (M1) или иммунорегуляторный (M2) фенотип [1, 45].

Пластичность и гетерогенность моноцитов и макрофагов.

Общая характеристика субпопуляций моноцитов

Макрофаги и их клетки-предшественницы – моноциты – обладают высокой пластичностью фенотипических признаков (структурных, метаболических и функциональных). Различия их фенотипа определяются в том числе по экспрессии различного рода иммунологически значимых молекул – мембранных и внутриклеточных, и набору образуемых ими цитокинов, синтез и секреция которых связаны с активацией конкретных ядерных факторов транскрипции и генов в зависимости от природы стимула (антигена), его иммуногенности и локального медиаторного окружения клеток, зависящего от соотношения предсуществующих (до стимуляции) и вновь образованных другими клетками макроорганизма (при стимуляции) гуморальных факторов [7, 50].

Моноциты – мононуклеарные миелоидные клетки, которые развиваются в костном мозге и циркулируют в кровотоке [51]. Показано, что ряд цитокинов влияет на развитие моноцитов, наиболее известным из которых является колониестимулирующий фактор макрофагов (М-CSF), также известный как колониестимулирующий фактор-1. Доказательства, подтверждающие его важность, демонстрируют, что циркулирующие моноциты экспрессируют на поверхности рецептор М-CSF [52].

В популяции людей моноциты неоднородны по своей природе и обладают высокой пластичностью. Методом проточной цитометрии выделили три подгруппы циркулирующих моноцитов, которые классифицировали по уровню экспрессии поверхностных рецепторов CD14 и CD16 [53]. Моноциты CD14⁺⁺CD16⁻, отличающиеся высокой фагоцитарной способностью, называют «классическими»; моноциты CD14⁺CD16⁺, осуществляющие иммунорегуляторную функцию, обозначают как «промежуточные» клетки; в свою очередь, моноциты с фенотипом CD14⁺CD16⁺⁺, обладающие высоким сродством к эндотелию и провоспалительными свойствами, были названы «патрулирующими», или «неклассическими» [54].

Классические моноциты в организме человека считаются воспалительными клетками и отличаются высокой экспрессией хемокинового рецептора CCR2 и рецептора хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1) [55]. Эта популяция клеток составляет наибольший процент циркулирующих моноцитов крови, около 80–95%. Классические моноциты характеризуются высокой фагоцитарной активностью и называются «клетками-мусорщиками». Они реализуют свою бактерицидную функцию путем выработки свободных радикалов кислорода и азота, лизоцима, ферментов (миелопероксидазы и др.), цитокинов-хемокинов (IL-8, CCL2, CCL3) [56].

Промежуточные моноциты составляют около 2–8% циркулирующих клеток и участвуют в воспалительных ответах за счет производства активных форм кислорода (АФК), TNF-α, IL-1β, а также в презентации антигена Т-клеткам и их пролиферации. Эти клетки экспрессируют CCR2 и были идентифицированы во время цитокин-стимулированной дифференцировки *in vitro* от промежуточного до неклассического фенотипа [54]. J. Skrzeczynska-Moncznik и соавт. (2010) сообщили об увеличении секреции противовоспалительного цитокина IL-10 промежуточными моноцитами человека при *in vitro* стимуляции липополисахаридом (ЛПС) [57].

Неклассическая популяция моноцитов составляет от 2 до 11% от общего их числа. Это очень подвижные клетки, которые патрулируют эндотелий в поисках повреждений, обладают провоспалительной активностью и участвуют в регенерации тканей [58]. Провоспалительная активность моноцитов CD14⁺CD16⁺⁺ реализуется путем секреции главных цитокинов воспалительной реакции – TNF-α, IL-1β и IL-12 [56]. Неклассические моноциты характеризуются медленной миграционной активностью за счет отсутствия экспрессии CCR2 на поверхности клеток [59].

Исследования на людях и животных показали, что при развитии воспаления последовательно образуется три субпопуляции моноцитов. При запуске

сигнала воспаления классические моноциты покидают костный мозг и селезенку и в течение нескольких дней могут подвергаться конверсии в промежуточные, а затем и в неклассические моноциты [60]. Предполагается, что промежуточные моноциты могут быть временной стадией конечной дифференцировки клеток [61].

На сегодня остается открытым и до конца не изученным вопрос, какая субпопуляция моноцитов пополняет тот или иной пул резидентных макрофагов. Предполагается, что регуляторные М2-макрофаги происходят из неклассических моноцитов, промежуточные моноциты дифференцируются в равной степени как в дендритные клетки, так и в М2-макрофаги, а провоспалительные М1-макрофаги пополняются за счет классических моноцитов [62].

Участие различных субпопуляций моноцитов в патогенезе туберкулезной инфекции

Моноциты играют значимую роль в иммунном ответе на *Mtb*. Пополнение пула резидентных альвеолярных макрофагов происходит за счет активной миграции моноцитов в очаг воспаления [53]. Три подгруппы моноцитов (классические, промежуточные, неклассические) представляют разные стадии дифференцировки макрофагов и, таким образом, играют разные роли в иммунном ответе на *Mtb*.

В литературе представлены данные об участии различных популяций моноцитов в патогенезе ТБ. В своих исследованиях D. Castano (2011) и L. Balboa (2013) сосредоточили внимание на различиях между тремя подгруппами моноцитов у больных ТБ и здоровых людей. Было обнаружено, что у больных ТБ повышалось содержание в крови промежуточных и неклассических моноцитов, а количество классических моноцитов, напротив, снижалось. Поляризация моноцитов в направлении промежуточных клеток – одна из стратегий ускользания *Mtb* от иммунной защиты, что способствует персистенции инфекции [63, 64].

Установлено, что классические моноциты CD14⁺⁺CD16⁻ отличаются более высоким индексом миграции в легкие в ответ на паттерны микобактерий и высокой продукцией активных форм кислорода (АФК), таким образом усиливая иммунный ответ при развитии ТБ [65]. Изучено, что *Mtb* обладают способностью модулировать ответ макрофагов и индуцировать секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, направляя дифференцировку моноцитов CD14⁺⁺CD16⁻ по пути М2-макрофагов, тем самым создавая благоприятные условия для внутримакрофагального выживания микобактерий [66]. Моноциты CD14⁺CD16⁺⁺ отличаются низкой устойчивостью к *Mtb*, что связано с продукцией ими минимальных уровней АФК и слабой миграционной способностью в силу отсутствия хемокинового рецептора CCR2 [65]. P. Sampath и соавт. (2018) в результате исследования экспрессии молекул CD16⁺CD163⁺ на моноцитах у больных ТБ выявили ее увеличение. Данный фенотип моноцитов может отрицательно влиять на защиту хозяина от *Mtb*-инфекции, поскольку моноциты CD16⁺CD163⁺

характеризуются пониженной продукцией провоспалительных цитокинов и низкой активацией Т-клеток. Также было установлено, что повышение растворимой формы скавенджер-рецептора CD163 в крови и плевральной жидкости у больных с различными формами ТБ коррелирует с тяжестью заболевания и тесно связано с увеличением количества *Mtb* в мокроте [53].

D. Castano и соавт. (2011) в своих исследованиях показали, что инфицирование человеческих моноцитов *Mtb in vitro* влияет на их дифференцировку. Моноциты, инфицированные *Mtb*, имели меньшее количество гранул, низкую экспрессию молекул МНС класса II, рецепторов CD16, CD36, CD86 и демонстрировали пониженное количество цитоплазматических выступов по сравнению с клетками, дифференцированными при отсутствии микобактерий. Инфицированные клетки продуцировали меньше цитокинов IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF- α и высокое количество IL-1 β в ответ на стимуляцию бактериальным липополисахаридом (LPS), а также очищенным белком, полученным из *Mtb* [64].

Фенотипическая и функциональная гетерогенность макрофагов

Макрофаги представляют собой чрезвычайно гетерогенные и пластичные клетки, играющие важную роль как в физиологических условиях, так и при развитии воспаления. В начале 1990-х гг. было описано два разных фенотипа макрофагов. Одни из них назывались классически активированными, или воспалительными, макрофагами (M1), а другие – альтернативно активированными, или «заживляющими», макрофагами (M2). В настоящее время известно, что деление макрофагов на две группы условно и является чрезмерно упрощенным описанием их гетерогенности и пластичности. Многие исследователи подчеркивают необходимость рассматривать континуум функциональных особенностей макрофагов при различных патологических процессах [67].

Уникальная способность макрофагов активировать про- или противовоспалительный ответ врожденного иммунитета обеспечивает первичную защиту хозяина от патогенов и способствует поддержанию гомеостаза организма. Для того чтобы подчеркнуть центральную роль в механизмах врожденного иммунитета и непосредственную связь клеток с адаптивным Т-клеточным иммунным ответом макрофаги были обозначены как M1 и M2. Направление поляризации макрофагов: M1 – уничтожение и M2 – восстановление, – имеет решающее значение в возникновении и течении многих заболеваний, в том числе и туберкулеза легких [68]. Фенотипы M1 / M2 обладают разными метаболическими программами, способными влиять на иммунный ответ противоположным образом [3].

Местное микроокружение способно регулировать фенотип и функции макрофагов. При взаимодействии с липополисахаридом (LPS) клеточной стенки возбудителя, а также под влиянием IFN- γ и GM-CSF макрофаги приобретают фенотип M1 [69]. Такие макрофаги отличаются высокой фагоцитарной способностью и характеризуются выраженной цитотоксической

и антимикробной активностью. Макрофаги первого типа индуцируют Th1-зависимый ответ и в высокой степени экспрессируют на своей поверхности антигены МНС-II, молекулы костимуляции CD80 / CD86 и молекулу CD68, благодаря которым происходит усиление взаимодействия макрофагов с наивными Т-лимфоцитами [70].

Классические макрофаги проявляют цитотоксическую и антипролиферативную активность за счет продукции активных форм кислорода и азота, высокой секреции провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α [67, 71]. Выраженная провоспалительная активность макрофагов направлена на элиминацию патогенов, собственных поврежденных и стареющих клеток, однако эти процессы могут сопровождать тканевую деструкцию [71]. Доказано, что для поляризации макрофагов по пути профиля M1 важна активность преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1 (STAT1) в присутствии IFN- γ . Кроме того, активность ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) необходима для опосредованной LPS-активации M1-макрофагов [72, 73]. Интерферон-регулирующий фактор 5 (IRF5) принимает участие в активации экспрессии генов, связанных с M1-активацией, и, напротив, ингибирует экспрессию генов, связанных с активацией M2 [74].

Благодаря своей высокой пластичности, как только макрофаг принимает определенный фенотип под влиянием соответствующих стимулов, он все еще сохраняет способность изменяться в ответ на новые воздействия микроокружения. Обратимость функционального фенотипа макрофагов является ключевым фактором при заболеваниях, для которых нарушение M1/M2-баланса играет патогенетически значимую роль [67].

Быстрая конверсия фенотипа макрофагов позволила многим микробам и опухолевым клеткам разработать стратегии, позволяющие избегать эрадикации провоспалительными макрофагами. Например, некоторые бактерии способны модулировать соотношение M1 / M2, стимулируя продукцию трансформирующего фактора роста (TGF) β или IL-10 [75, 76]. Установлено, что многие опухоли с помощью продукции серотонина способствуют поляризации макрофагов в M2-клетки [77]. Вероятно, снижение количества противовоспалительных макрофагов и / или избыточная активация M1-макрофагов могут быть причиной развития аутоиммунного воспаления. При этом разрушающие эффекты АФК, продуцируемых M1-макрофагами, в ходе воспаления приводят к тяжелым повреждениям клеток и тканей [13].

Все больше накопленных знаний о гетерогенности популяции макрофагов указывает на то, что своевременное переключение фенотипа с M1 на M2 и наоборот влияет на клинический исход *Mtb*-инфекции [78, 79].

Макрофаги, примированные профильным цитокином Th1-лимфоцитов IFN- γ в присутствии *Mtb*, поляризуются по пути M1-клеток и приобретают фенотипы, типичные для классически активированных макрофагов с повышенной экспрессией индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [80] и ключевых провоспалительных цитокинов: TNF- α и IL-1 β [81]. Макрофаги M1, благодаря хорошо развитым механизмам уничтожения патогенов, могут устранять *Mtb* за счет закисления фагосом и аутофагии [82]. Примечательно,

что выживаемость *Mtb* значительно увеличивается, когда поляризация макрофагов смещена в сторону альтернативно активируемых (M2) макрофагов [83].

Наиболее мощными активаторами макрофагов M2 являются интерлейкины 4 и 13 [80]. M2-макрофаги способны экспрессировать рецепторы к маннозе (CD206), аргиназу-1, активно секретировать противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF- β , CCL17, CCL18), но отличаются незначительной секрецией белков семейства IL-12 [84, 85]. Функции альтернативно активированных макрофагов направлены на подавление реакций воспаления. Они участвуют в заживлении очагов повреждения за счет секреции TGF- β и ростовых факторов – эндотелиального (VEGF) и эпидермального (EGF) [86]. Кроме того, TGF- β считается одним из наиболее важных цитокинов, участвующих в поддержании фенотипа M2 за счет способности медиатора подавлять внутриклеточную продукцию NO в этих клетках [67]. Макрофаги M2 модулируют адаптивные Т-клеточные ответы, способствуют дифференцировке регуляторных Т-клеток и генерации Th-17 лимфоцитов [87].

Большое разнообразие M2-макрофагов стало предпосылкой для их разделения на подгруппы: a, b, c и d. Клетки разделили согласно эффектам следующих стимулов: IL-4 и IL-13 поляризуют макрофаги в фенотип M2a; M2b образуются при действии иммунных комплексов и агонистов Toll-подобных рецепторов; факторами дифференцировки M2c являются IL-10, TGF- β или глюкокортикостероиды; индукторы образования M2d – Toll-подобные рецепторы и агонист аденозинового рецептора A_{2A} [88]. Показано, что транскрипционные факторы STAT-3 / STAT-6 направляют поляризацию макрофагов по фенотипу M2, а экспрессия генов, которые регулируются активностью STAT-6 в присутствии IL-4 / IL-13 способствует высокой экспрессии маннозного рецептора CD206 [89].

Предполагается, что регуляторная популяция макрофагов играет важную роль в поддержании иммунного баланса между острым воспалительным процессом и иммуносупрессией, а также способна контролировать размножение микобактерий [90]. M2-клетки реализуют свои эффекты на поздней стадии воспаления, поскольку они способствуют восстановлению тканей за счет высвобождения факторов роста [85, 91]. Альтернативно активированные макрофаги, обладающие сниженной антигенпрезентирующей функцией, являются клетками-супрессорами Th1-адаптивного ответа за счет продукции TGF- β и IL-10 [45, 92].

Таким образом, различные фенотипы (субпопуляции) макрофагов обладают разнонаправленными свойствами. С одной стороны, они участвуют в деструкции ткани в зоне воспаления при выполнении ими эффекторной функции, с другой – опосредуют процессы регенерации. Выяснение молекулярных и клеточных механизмов, которые определяют судьбу *Mtb* в макрофагах, имеет фундаментальное значение для понимания ключевых характеристик этих клеток, которые первыми вступают в борьбу с туберкулезной инфекцией. Детали взаимодействия *Mtb* и макрофагов продолжают выясняться, и новые данные подтверждают, что популяция макрофагов, участвующих в патогенезе ТБ, функционально и фенотипически неоднородна.

Роль альвеолярных макрофагов в борьбе с *Mycobacterium tuberculosis*

Макрофаги играют центральную роль в патогенезе микобактериальной инфекции, поскольку они являются основной клеточной нишей для *Mtb* [93, 94]. *Mtb* фагоцитируется альвеолярными макрофагами, которые первыми сталкиваются с возбудителем и затем дифференцируются в различные типы макрофагов, пополняемые за счет миграции моноцитов крови в очаг воспаления на ранней стадии инфицирования [82, 95].

В легких описаны две основные популяции макрофагов: альвеолярные макрофаги (АМ) и интерстициальные макрофаги (ИМ). АМ происходят из печени плода во время эмбриогенеза, способны к самообновлению на промежуточной стадии дифференцировки М0 и регулируются GM-CSF [96, 97]. В отличие от АМ, ИМ не очень подробно изучены. Считается, что они возникают из промежуточных моноцитов [98, 99]. Исследование с использованием фенотипических маркеров для определения ИМ через экспрессию молекул-интегринов CD11c и CD11b показало, что эти клетки при *Mtb*-инфекции рекрутируются в очаг воспаления наряду с АМ [100]. В результате изучения свойств ИМ в ткани легких мышей было установлено, что при инфицировании животных *Mtb* они активно продуцируют IL-1 β и TNF- α , а также являются iNOS-позитивными, участвуя таким образом в борьбе с инфекцией [101].

Альвеолярные макрофаги – важная часть первой линии защиты респираторного тракта. Ниша, которую они занимают в альвеолярном пространстве, очень велика и позволяет им быть основными «хранителями» легочного гомеостаза. АМ задействуют сразу несколько различных сигнальных путей активации, поэтому быстро реагируют на проникновение инфекционного агента и повреждение эпителия.

Для распознавания поврежденных клеток организма и связанных с патогенами молекулярных паттернов (DAMPs и PAMPs соответственно) АМ используют Toll-подобные (TLR), лектиновые и скавенджер-рецепторы, после чего запускают процесс фагоцитоза и начинают генерировать активные формы азота и кислорода [102].

Примечательно, что экспрессия рецепторов-«мусорщиков» класса А (CD 204) на АМ увеличивается, чтобы уменьшить повреждение легких после вдыхания оксиданта [103]. Еще одним интересным фактом является то, что АМ по сравнению с дендритными клетками конститутивно экспрессируют меньше костимулирующих молекул В7 (CD80 / CD86) на поверхности и, таким образом, менее эффективны в представлении антигенов Т-клеткам. Возможно, что это позитивная функция АМ, и она нужна для предотвращения чрезмерного ответа на условно-патогенные антигены и компоненты микробиома [82].

Как уже упоминалось выше, АМ, обладая высокой пластичностью, направляют ответ организма на борьбу с *Mtb* по двум основным путям: првоспалительному и противовоспалительному (рис. 1) [104].

Различные популяции макрофагов в легких способны контролировать рост бактерий при инфекции, вызванной *Mtb* [101]. Высокая экспрессия скавенджер-рецепторов на макрофагах свидетельствует об альтернативной

активации клеток. Альвеолярные М2-макрофаги экспрессируют на своей поверхности скавенджер-рецепторы CD36, CD163, CD204, CD206 [105, 106].

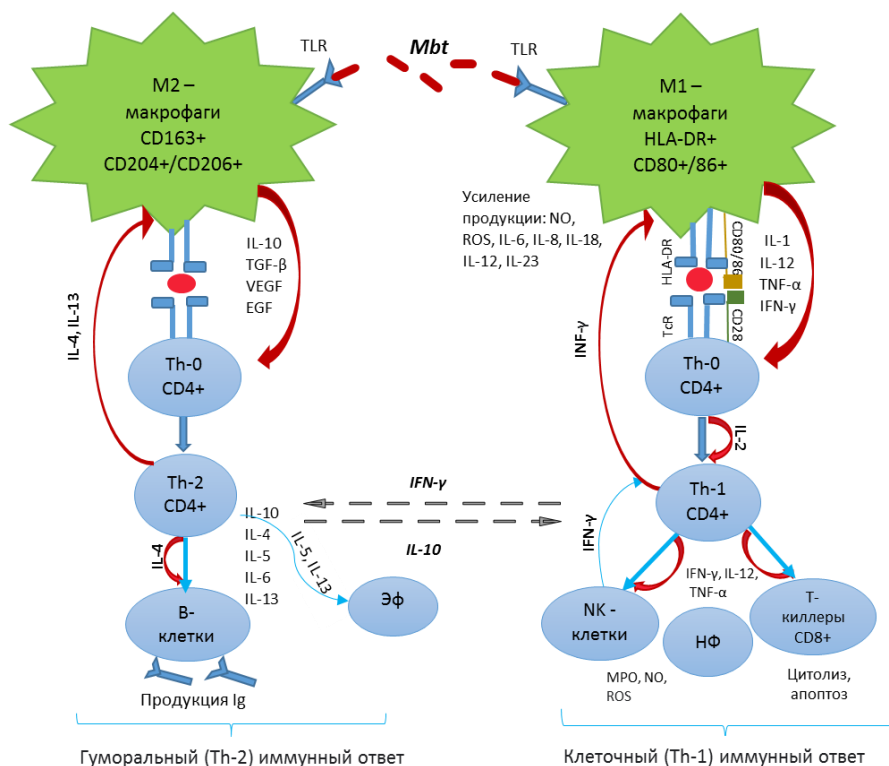


Рис. 1. Участие M1- и M2-макрофагов в противотуберкулезном иммунном ответе: *Mbt* – *Mycobacterium tuberculosis*; Th – Т-лимфоциты-хелперы; ЭФ – эозинофилы; НФ – нейтрофилы; NK – натуральные киллеры; TLR – толл-подобные рецепторы; HLA-DR – молекулы главного комплекса гистосовместимости; CD – кластер дифференцировки иммунокомпетентных клеток; TcR – Т-клеточный рецептор; IL – интерлейкин; TGF- β – трансформирующий фактор роста (β); TNF- α – фактор некроза опухоли (α); IFN- γ – интерферон (γ); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; EGF – эпидермальный фактор роста; MPO – миелопероксидаза; NO – оксид азота; ROS – активные формы кислорода; Ig – иммуноглобулины; сплошные стрелки – активирующее влияние; пунктирные стрелки – ингибирующее влияние

Известно, что при развитии ТБ альвеолярные макрофаги перестают выполнять эффекторные функции и становятся резервуаром, в котором накапливаются микобактерии, возможно, за счет усиленной генерации М2-макрофагов с соответствующим цитокиновым профилем. Изучение фенотипа макрофагов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) показало, что процентное содержание АМ с экспрессией молекул CD163, CD204 и CD206 у пациентов с ХОБЛ на III и IV стадиях заболевания было значительно выше, чем на стадиях I и II. Исследователи предполагают,

что макрофаги с фенотипом M2 в легких могут способствовать развитию тяжелой эмфиземы у больных ХОБЛ [107].

Исследование течения острой пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*, на мышинной модели показало значительное улучшение выживаемости мышей, у которых на АМ отсутствовали костимулирующие молекулы CD80 и CD86. Это сопровождалось значительным снижением количества провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-17 и IL-6, а также увеличением числа жизнеспособных альвеолярных макрофагов [108].

В другой работе по искусственному созданию на мышинной модели инфаркта миокарда к факторам, модулирующим активность макрофагов, относят дендритные клетки. Экспериментально обнаружено, что элиминация дендритных клеток вызвала рост числа моноцитов с провоспалительной активностью и количества M1-макрофагов, что влекло за собой активацию воспалительной реакции и вызывало деградацию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения числа моноцитов с противовоспалительным фенотипом и M2-макрофагов. Следовательно, дендритные клетки выполняют протективную функцию при воспалении, регулируя соотношение субпопуляций моноцитов и макрофагов и стимулируя восстановление структуры ткани [109]. Установлено, что ключевым маркером макрофагов, который регулирует превращение M1 в M2, является «рецептор-поглотитель» гемоглобина CD163. Связывание комплексов гемоглобина с гаптоглобином (Hb/Hp) с CD163 приводит к ядерной транслокации транскрипционного фактора NRF2 (фактор, связанный с NF-2) и усилению продукции цитопротекторного белка гемоксигеназы (HO-1), принимающего участие в регуляции воспаления и окислительного стресса. Он способствует секреции IL-10, который усиливает мембранную экспрессию CD163 на макрофагах [110]. В ткани легких мышей были идентифицированы подгруппы интерстициальных макрофагов, которые в стабильном состоянии дифференциально экспрессировали молекулы CD206, главного комплекса гистосовместимости MHC-II и хемокинового рецептора CCR2 [99].

Клетки врожденного иммунитета, прежде всего макрофаги, являются ключевыми защитниками организма человека от *Mtb*. Они во многом определяют баланс основных иммунных процессов при развитии ТБ – активации и супрессии, повреждения и репарации. Изучение функционального фенотипа макрофагов, а также понимание роли каждой субпопуляции в патогенезе туберкулезной инфекции – M1-макрофагов с провоспалительной активностью или M2-клеток с регуляторной функцией, привлекают все больше внимания исследователей. Наиболее важным представляется поиск патологических фенотипов макрофагов, анализ их цитокинсекреторной активности у пациентов с разными клинико-патогенетическими вариантами туберкулезной инфекции.

Заключение

Вопрос о неоднородности популяции моноцитов / макрофагов хорошо изучен, создана классификация клеток на основе их функциональных

возможностей, но роль определенной популяции клеток в прогрессировании и исходах различных заболеваний до конца еще не раскрыта. Макрофаги – пластичные клетки, и имеется достаточно много данных об изменении их функционального фенотипа в результате воздействия на клетки *in vitro* различных стимулов. Среди разнообразия стимулов определены ключевые, под влиянием которых происходит конверсия фенотипа макрофагов: IFN- γ , TNF- α , LPS – для активации M1-клеток; IL-4, IL-13 – для активации M2-клеток. Имеется ограниченная информация о факторах транскрипции и эпигенетических механизмах, участвующих в поляризационной активности клеток. Остается открытым вопрос о том, как микроокружение может влиять на фенотипическую гетерогенность и функциональную пластичность макрофагов при туберкулезной инфекции. Не раскрыты все механизмы, с помощью которых *Mtb*, особенно в случае лекарственной устойчивости, может модулировать поляризацию макрофагов.

Проведенный анализ сведений литературы о гетерогенности популяций моноцитов и макрофагов, а также их роли в патогенезе воспаления у больных туберкулезом легких не позволил получить исчерпывающих сведений по этому вопросу. При действии *Mtb* воспаление протекает в острой форме с последующим формированием очагов деструкции в окружающих тканях, а также может перейти в хроническую форму с созданием комфортных условий для оптимального внутриклеточного существования *Mtb*. По литературным данным, участие макрофагов в защите организма от *Mtb* является приоритетным и необходимым, так как именно эта популяция клеток первой направляется на борьбу с инфекцией. Обратимость поляризации, также называемая функциональной пластичностью, имеет решающее терапевтическое значение, особенно при заболеваниях, где дисбаланс M1 / M2-макрофагов играет важную роль в патогенезе. До сих пор не установлено, какой именно фенотип макрофагов наиболее эффективен для успешной эрадикации *Mtb*. Предполагается, что макрофаги с фенотипом M2 нивелируют повреждающие эффекты воспаления и способствуют переходу инфекции в латентное состояние. Понимание механизмов, которые контролируют репертуар и секреторную активность макрофагов при туберкулезной инфекции, может открыть перспективы для новых терапевтических стратегий с разработкой программ модуляции иммунобиологических функций макрофагов.

Список сокращений

- АФК – активные формы кислорода
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ММП – металлопротеиназа
- МПК – мононуклеары периферической крови
- ПТС – противотуберкулезные средства
- ТБ – туберкулез легких
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- AM – alveolar macrophages (альвеолярные макрофаги)
- BALT – bronchoalveolar lymphoid tissue (бронхоальвеолярная лимфоидная ткань)
- CCL – C-C motif ligand (хемокиновый лиганд)

CCR – chemokine receptor (хемокиновый рецептор)
CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)
GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (колониестимулирующий фактор макрофагов)
DAMP – damage-associated molecular pattern (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением)
EGF – epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)
IFN – interferon (интерферон)
IL – interleukin (интерлейкин)
IRF – interferon-regulating factor (интерферон-регулирующий фактор)
LPS – bacterial lipopolysaccharide (бактериальный липополисахарид)
MAS – macrophage activation syndrome (синдром активации макрофагов)
MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
MIP – macrophage inflammatory protein (воспалительный белок макрофагов)
MR – mannose receptor (маннозный рецептор)
Mtb – Mycobacterium tuberculosis (микобактерия туберкулеза)
M-CSF – macrophage colony-stimulating factor (колониестимулирующий фактор макрофагов)
MCP – monocyte chemoattractant protein (хемоаттрактантный белок моноцитов)
NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерный фактор каппа)
NK – natural killer cells (натуральные киллеры)
NO – оксид азота
PAMP – pathogen-associated molecular pattern (патоген-ассоциированный молекулярный паттерн)
PRR – pattern-recognition receptor (паттерн-распознающий рецептор)
SR – scavenger receptor (рецептор-мусорщик)
STAT – signal transducer and activator of transcription (преобразователь сигнала и активатор транскрипции)
TGF – transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)
TLR – Toll-like receptor (толл-подобные рецепторы)
TNF – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
T-reg – regulatory T-cells (регуляторные Т-клетки)
VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

Список источников

1. Weiss G., Schaible U.E. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria // Immunol Rev. 2015. Vol. 264, № 1. P. 182–203.
2. Davies L.C., Taylor P.R. Tissue-resident macrophages: then and now // Immunology. 2015. Vol. 144, № 4. P. 541–548.
3. Mills C.D. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages // Front Immunol. 2015. Vol. 6. P. 212.
4. Khan A., Singh V.K., Hunter R.L., Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis // J. Leukoc. Biol. 2019. Vol. 106, № 2. P. 275–282.
5. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis // Immunity. 2016. Vol. 44, № 3. P. 450–462.
6. Swirski F.K., Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure // Science. 2013. Vol. 339, № 6116. P. 161–166.
7. Possamai L.A., Thurs M.R., Wendon J.A., Antoniades C.G. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure // J. Hepatol. 2014. Vol. 61, № 2. P. 439–445.

8. Global tuberculosis report : World Health Organization Report. Geneva, 2018. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
9. Global tuberculosis report : World Health Organization Report. Geneva, 2019. URL: <https://www.who.int/teams/globaltuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>
10. Wager L., Arnett E., Schlesinger L.S. Macrophage nuclear receptors: Emerging key players in infectious diseases // *PLoS Pathog.* 2019. Vol. 15, № 3. e1007585.
11. Santos J.H.A., Bühner-Sékula S., Melo G.C. et al. *Ascaris lumbricoides* coinfection reduces tissue damage by decreasing IL-6 levels without altering clinical evolution of pulmonary tuberculosis or Th1/Th2/Th17 cytokine profile // *Rev. Soc. Bras Med.* 2019. Vol. 52. e20190315.
12. Zhai W., Wu F., Zhang Y. et al. The Immune Escape Mechanisms of *Mycobacterium Tuberculosis* // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 2. P. 340.
13. Shim D., Kim H., Shin S.J. *Mycobacterium tuberculosis* Infection-Driven Foamy Macrophages and Their Implications in Tuberculosis Control as Targets for Host-Directed Therapy // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 910.
14. Maler M.D., Nielsen P.J., Stichling N. et al. Key Role of the Scavenger Receptor MARCO in Mediating Adenovirus Infection and Subsequent Innate Responses of Macrophages // *m. Bio.* 2017. Vol. 8, № 5. e01445–17.
15. PrabhuDas M.R., Baldwin C.L., Bollyky P.L. et al. A Consensus Definitive Classification of Scavenger Receptors and Their Roles in Health and Disease // *J. Immunol.* 2017. Vol. 198, № 10. P. 3775–3789.
16. Wong C.K., Smith C.A., Sakamoto K. et al. Aging Impairs Alveolar Macrophage Phagocytosis and Increases Influenza-Induced Mortality in Mice // *J. Immunol.* 2017. Vol. 199, № 3. P. 1060–1068.
17. Barber D.L., Mayer-Barber K.D., Antonelli L.R. et al. Th1-driven immune reconstitution disease in *Mycobacterium avium*-infected mice // *Blood.* 2010. Vol. 116, № 18. P. 3485–3493.
18. Zhu H., Wang G., Zhou X. et al. miR-1299 suppresses cell proliferation of hepatocellular carcinoma (HCC) by targeting CDK6 // *Biomed Pharmacother.* 2016. Vol. 83. P. 792–797.
19. Gleeson L.E., Sheedy F.J., Palsson-McDermott E.M. et al. Cutting Edge: *Mycobacterium tuberculosis* Induces Aerobic Glycolysis in Human Alveolar Macrophages That Is Required for Control of Intracellular Bacillary Replication // *J. Immunol.* 2016. Vol. 196, № 6. P. 2444–2449.
20. Mihara M., Hashizume M., Yoshida H. et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions // *Clin. Sci. (London).* 2012. Vol. 122, № 4. P. 143–159.
21. Gupta A., Kaul A., Tsolaki A.G. et al. *Mycobacterium tuberculosis*: immune evasion, latency and reactivation // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217, № 3. P. 363–374.
22. Kumar R., Loughland J.R., Ng S.S. et al. The regulation of CD4⁺ T-cells during malaria // *Immunol. Rev.* 2020. Vol. 293, № 1. P. 70–87.
23. Morikawa M., Derynck R., Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology // *Cold Spring 1Harb Perspect. Biol.* 2016. Vol. 8, № 5. a021873.
24. Haque S., Morris J.C. Transforming growth factor- β : A therapeutic target for cancer // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017. Vol. 13, № 8. P. 1741–1750.
25. Zhang J., Li H., Yi D. et al. Knockdown of vascular cell adhesion molecule 1 impedes transforming growth factor beta 1-mediated proliferation, migration, and invasion of endometriotic cyst stromal cells // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019. Vol. 17, № 1. P. 69.
26. Bose Dasgupta S., Pieters J. Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen *Mycobacterium tuberculosis* // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40, № 6. P. 577–591.
27. Upadhyay S., Mittal E., Philips J.A. Tuberculosis and the art of macrophage manipulation // *Pathogens and Disease.* 2018. Vol. 76, № 4. fty037.

28. Riabov V., Gudima A., Wang N. et al. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis // *J. Front Physiol.* 2014. Vol. 5. P. 75.
29. 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.
30. Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy // *Immunity.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 49–61.
31. Ginhoux F., Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies // *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* 2015. Vol. 7, № 8. P. 23–41.
32. Bose Dasgupta S., Pieters J. Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen *Mycobacterium tuberculosis* // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40, № 6. P. 577–591.
33. Hmama Z., Peña-Díaz S., Joseph S., Av-Gay Y. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis* // *Immunol. Rev. Actions.* 2015. Vol. 264, № 1. P. 220–232.
34. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W. et al. The immune response in tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 31. P. 475–527.
35. Auld S.C., Staitieh B.S. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease // *Retrovirology.* 2015. Vol. 17, № 1. P. 32.
36. Casanova J.L., Abel L., Quintana-Murci L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics // *Annu. Rev. Immunol.* 2011. Vol. 29. P. 447–491.
37. Cohen S.B., Gern B.H., Delahaye J.L. et al. Alveolar Macrophages Provide an Early *Mycobacterium tuberculosis* Niche and Initiate Dissemination // *Cell. Host Microbe.* 2018. Vol. 24, № 3. P. 447–491.
38. Antonelli L.R., Gigliotti Rothfuchs A., Roffè E. et al. Intranasal poly-IC treatment exacerbates tuberculosis in mice through the pulmonary recruitment of a pathogen-permissive monocyte/macrophage population // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. P. 1674–1682.
39. Samstein M., Schreiber H.A., Leiner I.M. et al. Essential yet limited role for CCR2⁺ inflammatory monocytes during *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming // *Immunology.* 2013. Vol. 2. e01086.
40. Casanova J.L., Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory // *EMBO Journal.* 2007. Vol. 26. P. 915–922.
41. Al-Muhsen S., Casanova J.L. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases // *J. Allerg Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. P. 1043–1051.
42. Rezaei N., Aghamohammadi A., Mansouri D. et al. Tuberculosis: a new outlook at an old disease // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7, № 2. P. 129–131.
43. Wolf A.J., Desvignes L., Linas B. et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs // *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205. P. 105–115.
44. Handzel B.Z.T. The Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Humans Additional information is available at the end of the chapter // Submitted. 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/54986/>
45. Arshad K., Singh V.K., Hunter R.L., Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis // *J. Leukoc Biol.* 2019. Vol. 106, № 2. P. 275–282.
46. Refai A., Gritli S., Barbouche M.R., Essafi M. *Mycobacterium tuberculosis* Virulent Factor ESAT-6 Drives Macrophage Differentiation Toward the Pro-inflammatory M1 Phenotype and Subsequently Switches It to the Anti-inflammatory M2 Phenotype // *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2018. Vol. 8. P. 327.
47. Simeone R., Bobard A., Lippmann J. et al. Phagosomal rupture by *Mycobacterium tuberculosis* results in toxicity and host cell death // *Epub.* 2012. Vol. 8, № 2. e1002507.
48. Van der Wel N., Hava D., Houben D. et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells // *Cell.* 2007. Vol. 129, № 2. P. 1287–1289.

49. Clifford V., He Y., Zufferey C. et al. Interferon gamma release assays for monitoring the response to treatment for tuberculosis: a systematic review // *Tuberculosis (Edinb)*. 2015. Vol. 95. P. 639–650.
50. Schenk M., Fabri M., Krutzik S.R. et al. Interleukin-1 β triggers the differentiation of macrophages with enhanced capacity to present mycobacterial antigen to T cells // *Immunology*. 2014. Vol. 141, № 2. P. 174–180.
51. Mitchell A.J., Roediger B., Weninger W. Monocyte homeostasis and the plasticity of inflammatory monocytes // *Cell. Immunol*. 2014. Vol. 291, № 1/2. P. 22–31.
52. Ingersoll M.A., Spanbroek R., Lottaz C. et al. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 3. P. e10–e19.
53. Sampath P., Moideen K., Ranganathan U.D., Bethunaickan R. Monocyte Subsets: Phenotypes and Function in Tuberculosis Infection // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1726.
54. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 16. P. e74–e80.
55. Gautier E.L., Jakubzick C., Randolph G.J. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009. Vol. 29. P. 1412–1418.
56. Stansfield B.K., Ingram D.A. Clinical significance of monocyte heterogeneity // *Clin. Transl. Med*. 2015. Vol. 4, № 5. URL: <https://doi.org/10.1186/s40169-014-0040-3/>
57. Skrzeczynska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke J. et al. Peripheral blood CD14high CD16 + monocytes are main producers of IL-10 // *Scand. J. Immunol*. 2008. Vol. 67, № 2. P. 152–159.
58. Chimen M., Yates C.M., Helen M. et al. Monocyte Subsets Coregulate Inflammatory Responses by Integrated Signaling through TNF and IL-6 at the Endothelial Cell Interface // *J. Immunol*. 2017. Vol. 198, № 7. P. 2834–2843.
59. 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. 153, № 2. P. 362–375.
60. Young D.B., Gideon H.P., Wilkinson R.J. Eliminating latent tuberculosis // *Trends Microbiol*. 2009. Vol. 17, № 5. P. 183–188.
61. Franca C.N., Izar M.C.O., Hortêncio M.N.S. et al. Monocyte subtypes and the CCR2 chemokine receptor in cardiovascular disease // *Clin. Sci. (London)*. 2017. ol. 131, № 12. P. 1215–1224.
62. Shahid F., Lip G.Y.H., Shantsila E. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation // *J. Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, № 3. e007849.
63. Balboa L., Romero M.M., Laborde E. et al. Impaired dendritic cell differentiation of CD16-positive monocytes in tuberculosis: role of p38 MAPK // *Eur. J. Immunol*. 2013. Vol. 43, № 2. P. 335–347.
64. Castano D., Garcia L.F., Rojas M. Increased frequency and cell death of CD16+ monocytes with Mycobacterium tuberculosis infection / *Tuberculosis (Edinburgh)*. 2011. Vol. 91, № 5. P. 348–360.
65. Balboa L., Barrios-Payan J., Gonzalez-Dominguez E. et al. Diverging biological roles among human monocyte subsets in the context of tuberculosis infection // *Clin Sci (London)*. 2015. Vol. 129, № 4. P. 319–330.
66. Lastrucci C., Bénard A., Balboa L. et al. Tuberculosis is associated with expansion of a motile, permissive and immunomodulatory CD16(+) monocyte population via the IL-10/STAT3 axis // *Cell. Res*. 2015. Vol. 25, № 12. P. 1333–1351.
67. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J., Kalergis A.M. Implications of macrophage polarization in autoimmunity // *Immunology*. 2018. Vol. 154, № 2. P. 186–195.
68. Dudley C. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages // *Front Immunol*. 2015. Vol. 6. P. 212.
69. Cassetta L., Fragiogianni S., Sims A.H. et al. Human Tumor-Associated Macrophage and Monocyte Transcriptional Landscapes Reveal Cancer-Specific Reprogramming, Biomarkers, and Therapeutic Targets // *Cancer Cell*. 2019. Vol. 35, № 4. P. 588–602.
70. Podinovskaia M., Lee W., Caldwell S., Russell D.G. Infection of macrophages with Mycobacterium tuberculosis induces global modifications to phagosomal function // *Cell. Microbiol*. 2013. Vol. 15, № 6. P. 843–859.
71. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H. et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease // *J. Cell. Physiol*. 2018. Vol. 233, № 9. P. 6425–6440.

72. Trugal D., Liao X., Jain M.K. Transcriptional control of macrophage polarization // *AtertioThrombVasc. Biol.* 2013. Vol. 33, № 6. P. 1135–1144.
73. Zhou D., Huang C., Lin Z. et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways // *Cell. Signal.* 2014. Vol. 26, № 2. P. 192–197.
74. Krausgruber T., Blazek K., Smallie T., Alzabin S. et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses // *Nat. Immunol.* 2011. Vol. 12. P. 231–238.
75. Gabrilovich, D.I. Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours // *Nat. Rev. Immunol.* 2012. Vol. 12, № 4. P. 253.
76. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181, № 6. P. 3733–3739.
77. Domínguez-Soto Á., Usategui A., de las Casas-Engel M. et al. Serotonin drives the acquisition of a profibrotic and anti-inflammatory gene profile through the 5-HT7R-PKA signaling axis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 1–15.
78. Lugo-Villarino G., Vérollet C., Maridonneau-Parini I., Neyrolles O. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV // *Front Immunol.* 2011. Vol. 2. P. 43.
79. Dorhoi A., Reece S.T., Kaufmann S.H. For better or for worse: the immune response against mycobacterium tuberculosis balances pathology and protection // *Immunol. Rev.* 2011. Vol. 240, № 1. P. 235–251.
80. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11, № 10. P. 889–896.
81. Bacher P., Scheffold A. Flow-cytometric analysis of rare antigen-specific T-cells // *Cytometry A.* 2013. Vol. 83, № 8. P. 692–701.
82. Cadena A.M., Flynn J.L., Fortune S.M. The importance of first impressions: early events in Mycobacterium tuberculosis infection influence outcome // *MBio.* 2016. Vol. 7, № 2. e00342–16.
83. Ahluwalia P.K., Pandey R.K., Sehajpal P.K., Prajapati V.K. Perturbed micro RNA expression by Mycobacterium tuberculosis promotes macrophage polarization leading to pro-survival foam cell // *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 107.
84. Martinez F.O., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177, № 10. P. 7303–7311.
85. Van Rhijn I., Moody D.B. CD1 and mycobacterial lipids activate human T cells // *Immunol. Rev.* 2015. Vol. 264. P. 138–153.
86. Laskin D.L., Sunil V.R., Gardner C.R., Laskin J.D. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2011. Vol. 51. P. 267–288.
87. Haribhai D., Ziegelbauer J., Jia S. et al. Alternatively activated macrophages boost iTreg and Th17 cell responses during immunotherapy for colitis // *J. Immunol.* 2016. Vol. 196, № 8. P. 3305–3317.
88. Ferrante C.J., Pinhal-Enfield G., Elson G. et al. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor α (IL-4R α) signaling // *Inflammation.* 2013. Vol. 36, № 4. P. 921–931.
89. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective // *Annu Rev. Immunol.* 2009. Vol. 27. P. 451–483.
90. Duque-Correa M.A., Kühl A.A., Rodriguez P.C. et al. Macrophage arginase-1 controls bacterial growth and pathology in hypoxic tuberculosis granulomas // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111, № 38. P. E4024–E4032.
91. Gold M.C., Napier R.J., Lewinsohn D.M. MR1-restricted mucosal associated invariant T (MAIT) cells in the immune response to Mycobacterium tuberculosis // *Immunol. Rev.* 2015. Vol. 264, № 1. P. 154–166.

92. Sica A., Erreni M., Allavena P., Porta C. Macrophage polarization in pathology // *Cell. Mol. Life Sci.* 2015. Vol. 72, № 1. P. 4111–4126.
93. McClean C.M., Tobin D.M. Macrophage form, function, and phenotype in mycobacterial infection: lessons from tuberculosis and other diseases // *Pathog. Dis.* 2016. Vol. 74, № 7. ftw068.
94. Miranda M.S., Breiman A., Allain S. et al. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? // *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012. Art. 139127.
95. Nigsch A., Glawischnis W., Bagó Z., Greber N. Mycobacterium caprae Infection of Red Deer in Western Austria-Optimized Use of Pathology Data to Infer Infection Dynamics // *Front Vet. Sci.* 2018. Vol. 5. P. 530.
96. Williams M., De Kleer I., Set H. et al. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF // *J. Exp. Med.* 2013. Vol. 210. P. 1977–1992.
97. Perdiguero E.G., Klapproth K., Schulz C. et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors // *Nature.* 2015. Vol. 518. P. 547–551.
98. Tan S.Y., Krasnow M.A. Developmental origin of lung macrophage diversity // *Development.* 2016. Vol. 143, № 8. P. 1318–1327.
99. Gibbings S.L., Thomas S.M., Atif S.M. et al. Three Unique Interstitial Macrophages in the Murine Lung at Steady State // *Am J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2017. Vol. 57, № 1. P. 66–76.
100. Srivastava S., Ernst J.D., Desvignes L. Beyond macrophages: the diversity of mononuclear cells in tuberculosis // *Immunol Rev.* 2014. Vol. 262, № 1. P. 179–192.
101. Huang L., Nazarova E.V., Tan S. Growth of Mycobacterium tuberculosis in vivo segregates with host macrophage metabolism and ontogeny // *J. Exp. Med.* 2018. Vol. 15, № 4. P. 1135–1152.
102. Zhang X., Mosser D.M. Macrophage activation by endogenous danger signals // *J. Pathol.* 2008. Vol. 214. P. 161–178.
103. Rajaram M.V.S., Arnett E., Azad A.K. et al. M. tuberculosis-initiated human mannose receptor signaling regulates macrophage recognition and vesicle trafficking by FcRgamma-chain, Grb2, and SHP-1 // *Cell. Rep.* 2017. Vol. 21. P. 126–140.
104. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar Macrophages in the Resolution of Inflammation, Tissue Repair, and Tolerance to Infection // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1777.
105. Akila P., Prashant V., Suma M.N. et al. CD163 and its expanding functional repertoire // *Clin. Chim. Acta.* 2012. Vol. 13, № 7/8. P. 669–674.
106. Martinez-Pomares L. The mannose receptor // *J. Leukoc. Biol.* 2012. Vol. 92, № 6. P. 1177–1186.
107. Kaku Y., Imaoka H., Morimatsu Y. et al. Overexpression of CD163, CD204 and CD206 on alveolar macrophages in the lungs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 1. e87400.
108. Parker D. A live vaccine to Staphylococcus aureus infection // *Virulence.* 2018. Vol. 9, № 1. P. 700–702.
109. Anzai A., Anzai T., Nagai S. et al. Regulatory role of dendritic cells in postinfarction healing and left ventricular remodeling // *Circulation.* 2012. Vol. 125, № 10. P. 1234–1245.
110. Landis R.C., Quimby K.R., Greenidge A.R. M1/M2 Macrophages in Diabetic Nephropathy: Nrf2/HO-1 as Therapeutic Targets // *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24, № 20. P. 2241–2249.

References

1. Weiss, G. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria / G. Weiss, U.E. Schaible // *Immunol Rev.* – 2015. – Vol. 264, N 1. – P 182 – 203.
2. Davies, L.C. Tissue-resident macrophages: then and now / L.C. Davies, P.R. Taylor // *Immunology.* – 2015. – Vol. 144, N 4. – P. 541–548.

3. Mills, C.D. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages / C.D. Mills // *Front Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 212.
4. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis / A. Khan, V.K. Singh, R.L. Hunter, C. Jagannath // *J. Leukoc. Biol.* – 2019. – Vol. 106, N 2. – P. 275–282.
5. Wynn, T.A. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis / T.A. Wynn, K.M. Vannella // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44, N 3. – P. 450–462.
6. Swirski, F.K. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure / F.K. Swirski, M. Nahrendorf // *Science.* – 2013. – Vol. 339, N 6116. – P. 161–166.
7. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure / L.A. Possamai, M.R. Thursz, J.A. Wendon, C.G. Antoniadis // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61, N 2. – P. 439–445.
8. Global tuberculosis report [Electronic resource] / World Health Organization Report. Geneva. – 2018. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>.
9. Global tuberculosis report [Electronic resource] / World Health Organization Report. Geneva. – 2019. – URL: <https://www.who.int/teams/globaltuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>.
10. Wager, L. Macrophage nuclear receptors: Emerging key players in infectious diseases / L. Wager, E. Arnett, L.S. Schlesinger // *PLoS Pathog.* – 2019. – Vol. 15, N 3. – P. e1007585.
11. *Ascaris lumbricoides* coinfection reduces tissue damage by decreasing IL-6 levels without altering clinical evolution of pulmonary tuberculosis or Th1/Th2/Th17 cytokine profile / J.H.A. Santos, S. Bühner-Sékula, G.C. Melo et al. // *Rev. Soc. Bras Med.* – 2019. – Vol. 52. – P. e20190315.
12. The Immune Escape Mechanisms of *Mycobacterium Tuberculosis* / W. Zhai, F. Wu, Y. Zhang et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 2. – P. 340.
13. Shim, D. *Mycobacterium tuberculosis* Infection-Driven Foamy Macrophages and Their Implications in Tuberculosis Control as Targets for Host-Directed Therapy / D. Shim, H. Kim, S.J. Shin // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 910.
14. Maler, M. D. «Key Role of the Scavenger Receptor MARCO in Mediating Adenovirus Infection and Subsequent Innate Responses of Macrophages» / M.D. Maler, P.J. Nielsen, N. Stichling et al. // *m. Bio.* – 2017. – Vol. 8, N 5. – P. e01445–17.
15. A Consensus Definitive Classification of Scavenger Receptors and Their Roles in Health and Disease / R. Mercy, PrabhuDas, L. Cynthia et al. // *J. Immunol.* – 2017. Vol. 198, N 10. – P. 3775–3789.
16. Aging Impairs Alveolar Macrophage Phagocytosis and Increases Influenza-Induced Mortality in Mice / C.K. Wong, C.A. Smith, K. Sakamoto et al. // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199, N 3. – P. 1060–1068.
17. Th1-driven immune reconstitution disease in *Mycobacterium avium*-infected mice / D.L. Barber, K.D. Mayer-Barber, L.R. Antonelli et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, N 18. – P. 3485–3493.
18. miR-1299 suppresses cell proliferation of hepatocellular carcinoma (HCC) by targeting CDK6 / H. Zhu, G. Wang, X. Zhou et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2016. – Vol. 83. – P. 792–797.
19. Cutting Edge: *Mycobacterium tuberculosis* Induces Aerobic Glycolysis in Human Alveolar Macrophages That Is Required for Control of Intracellular Bacillary Replication / L.E. Gleeson, F.J. Sheedy, E.M. Palsson-McDermott et al. // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196, N 6. – P. 2444–2449.
20. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida et al. // *Clin. Sci. (Lond).* – 2012. – Vol. 122, N 4. – P. 143–159.
21. *Mycobacterium tuberculosis*: immune evasion, latency and reactivation / A. Gupta, A. Kaul, A.G. Tsolaki et al. // *Immunobiology.* – 2012. – Vol. 217, N. 3. – P. 363–374.
22. The regulation of CD4⁺ T-cells during malaria / R. Kumar, J.R. Loughland, S.S. Ng et al. // *Immunol. Rev.* – 2020. – Vol. 293, N 1. – P. 70–87.

23. Morikawa, M. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology / M. Morikawa, R. Derynck, K. Miyazono // *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* – 2016. – Vol. 8, N 5. – P. a021873.
24. Haque, S. Transforming growth factor- β : A therapeutic target for cancer / S. Haque, J.C. Morris // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2017. – Vol. 13, N 8. – P. 1741–1750.
25. Knockdown of vascular cell adhesion molecule 1 impedes transforming growth factor beta 1-mediated proliferation, migration, and invasion of endometriotic cyst stromal cells / J. Zhang, H. Li, D. Yi et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – P.69.
26. BoseDasgupta, S. Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen *Mycobacterium tuberculosis* / S. BoseDasgupta, J. Pieters // *Semin. Immunopathol.* – 2018. – Vol. 40, N 6. – P. 577–591.
27. Upadhyay, S. Tuberculosis and the art of macrophage manipulation / S. Upadhyay, E. Mittal, J. A. Philips // *Pathogens and Disease.* – 2018. – Vol. 76, N 4. – P. fty037.
28. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis / V. Riabov, A. Gudima, N. Wang et al. // *J. Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 75.
29. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines / P. J. Murray, J. E. Allen, S. K. Biswas et al. // *Immunity.* – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 14–20.
30. Noy, R. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy / R. Noy, J. W. Pollard // *Immunity.* – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 49–61.
31. Ginhoux, F. Origin of microglia: current concepts and past controversies / F. Ginhoux, M. Prinz // *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* – 2015. – Vol. 7, N 8. – P. 23–41.
32. BoseDasgupta, S. Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen *Mycobacterium tuberculosis* / S. BoseDasgupta, J. Pieters // *Semin. Immunopathol.* – 2018. – Vol. 40, N 6. – P. 577–591.
33. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis* / Z. Hmama, S. Peña-Díaz, S. Joseph, Y. Av-Gay // *Immunol. Rev. Actions.* – 2015. – Vol. 264, N 1. – P. 220 – 232.
34. The immune response in tuberculosis / A. O'Garra, P. S. Redford, F. W. McNab et al. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 475–527.
35. Auld, S.C. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease / S.C. Auld, / B.S. Staitieh // *Retrovirology.* – 2015. – Vol. 17, N. 1. – P. 32.
36. Casanova, J.L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics. / J.L. Casanova, L. Abel, L. Quintana-Murci // *Annu. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 447–491.
37. Alveolar Macrophages Provide an Early *Mycobacterium tuberculosis* Niche and Initiate Dissemination / S.B. Cohen, B.H. Gern, J.L. Delahaye et al. // *Cell. Host Microbe.* – 2018. – Vol. 24, N. 3. – P. 447 – 491.
38. Intranasal poly-IC treatment exacerbates tuberculosis in mice through the pulmonary recruitment of a pathogen-permissive monocyte/macrophage population / L.R. Antonelli, A. Gigliotti Rothfuchs, E. Roffè et al. // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120. – P. 1674–1682.
39. Essential yet limited role for CCR2⁺ inflammatory monocytes during *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming / M. Samstein, H.A. Schreiber, I.M. Leiner et al. // *Immunolog.* – 2013. – Vol. 2. – P. e01086.
40. Casanova, J.L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory / J.L. Casanova, L. Abel // *EMBO Journal.* – 2007. – Vol. 26. – P. 915–922.
41. Al-Muhsen, S. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. / S. Al-Muhsen, J.L. Casanova // *J. Allerg Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 1043 – 1051.
42. Tuberculosis: a new outlook at an old disease / N. Rezaei, A. Aghamohammadi, D. Mansouri et al. // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 7, N. 2. – P. 129 – 131.

43. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs / A.J. Wolf, L. Desvignes, B. Linas, et al. // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205 – P. 105 – 115.
44. Handzel, B. Z. T. The Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Humans Additional information is available at the end of the chapter [Electronic resource] / B. Z. T. Handzel // Submitted. 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/54986/>.
45. Arshad, K. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis / K. Arshad, V. K. Singh, R. L. Hunter, C. Jagannath // *J. Leukoc Biol.* – 2019. – Vol. 106, N 2. – P. 275–282.
46. *Mycobacterium tuberculosis* Virulent Factor ESAT-6 Drives Macrophage Differentiation Toward the Pro-inflammatory M1 Phenotype and Subsequently Switches It to the Anti-inflammatory M2 Phenotype / A. Refai, S. Gritli, MR. Barbouche, M. Essafi // *Front Cell. Infect. Microbiol.* – 2018. – Vol.8. – P. 327.
47. Phagosomal rupture by *Mycobacterium tuberculosis* results in toxicity and host cell death / R. Simeone, A. Bobard, J. Lippmann et al. // *Epub.* – 2012. – Vol.8, N. 2, – P. e1002507.
48. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells / N. Van der Wel, D. Hava, D. Houben et al. // *Cell.* – 2007. – Vol. 129, N. 2. – P. 1287 – 1289.
49. Interferon gamma release assays for monitoring the response to treatment for tuberculosis: a systematic review / V. Clifford, Y. He, C. Zufferey et al. // *Tuberculosis (Edinb).* – 2015. – Vol. 95. – P. 639 – 650.
50. Interleukin-1 β triggers the differentiation of macrophages with enhanced capacity to present mycobacterial antigen to T cells / M. Schenk, M. Fabri, S. R. Krutzik et al. // *Immunology.* – 2014. – Vol. 141, N 2. – P. 174–180.
51. Mitchell, A.J. Monocyte homeostasis and the plasticity of inflammatory monocytes / A.J. Mitchell, B. Roediger, W. Weninger // *Cell. Immunol.* – 2014. – Vol. 291, N 1/2. – P. 22–31.
52. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets / M.A. Ingersoll, R. Spanbroek, C. Lottaz et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. 115, N 3. – P. e10–e19.
53. Monocyte Subsets: Phenotypes and Function in Tuberculosis Infection / P. Sampath, K. Moideen, U.D. Ranganathan, R. Bethunaickan // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1726.
54. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood / L. Ziegler-Heitbrock, P. Ancuta, S. Crowe et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, N 16. – P. e74–80.
55. Gautier, E.L. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis / E.L. Gautier, C. Jakubzick, G.J. Randolph // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1412–1418.
56. Stansfield, B.K. Clinical significance of monocyte heterogeneity [Electronic resource] / B.K. Stansfield, D.A. Ingram // *Clin. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 4, N 5. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40169-014-0040-3/>.
57. Peripheral blood CD14^{high} CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10 / J. Skrzeczynska-Moncznik, M. Bzowska, J. Loseke et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 67, N 2. – P. 152–159.
58. Monocyte Subsets Coregulate Inflammatory Responses by Integrated Signaling through TNF and IL-6 at the Endothelial Cell Interface / M. Chimen, C.M. Yates, M. Helen et al. // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 198, N 7. – P. 2834–2843.
59. Nr4a1-dependent ly6c(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal / L.M. Carlin, E.G. Stamatiades, C. Auffray et al. // *Cell.* – 2013. – Vol. 153, N 2. – P. 362–375.
60. Young, D.B. Eliminating latent tuberculosis / D.B. Young, H.P. Gideon, R.J. Wilkinson // *Trends Microbiol.* – 2009. – Vol. 17, N 5. – P. 183–188.

61. Monocyte subtypes and the CCR2 chemokine receptor in cardiovascular disease / C. N. França, M.C.O. Izar, M.N.S. Hortêncio et al. // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2017. – Vol. 131, N 12. – P. 1215–1224.
62. Shahid, F. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation / F. Shahid, G.Y.H. Lip, E. Shantsila // *J. Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7, N 3. – P. e007849.
63. Impaired dendritic cell differentiation of CD16-positive monocytes in tuberculosis: role of p38 MAPK / L. Balboa, M. M. Romero, E. Laborde et al. // *Eur. J. Immunol*. – 2013. – Vol. 43, N 2. – P. 335–347.
64. Castano, D. Increased frequency and cell death of CD16+ monocytes with Mycobacterium tuberculosis infection / D. Castano, L.F. Garcia, M. Rojas // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2011. – Vol. 91, N 5. – P. 348–360.
65. Diverging biological roles among human monocyte subsets in the context of tuberculosis infection / L. Balboa, J. Barrios-Payan, E. Gonzalez-Dominguez et al. // *Clin Sci (Lond)*. – 2015. – Vol. 129, N4. – P. 319–330.
66. Tuberculosis is associated with expansion of a motile, permissive and immunomodulatory CD16(+) monocyte population via the IL-10/STAT3 axis / C. Lastrucci, A. Bénard, L. Balboa et al. // *Cell. Res*. – 2015. – Vol. 25, N 12. – P. 1333–1351.
67. Implications of macrophage polarization in autoimmunity / S.C. Funes, M. Rios, J. Escobar-Vera, A. M. Kalergis // *Immunology*. – 2018. – Vol. 154, N 2. – P. 186–195.
68. Dudley, C. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages / C. Dudley // *Front Immunol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 212.
69. Human Tumor-Associated Macrophage and Monocyte Transcriptional Landscapes Reveal Cancer-Specific Reprogramming, Biomarkers, and Therapeutic Targets / L. Cassetta, S. Fragkogian, A.H. Sims et al. // *Cancer Cell*. – 2019. – Vol. 35, N 4. – P. 588–602.
70. Infection of macrophages with Mycobacterium tuberculosis induces global modifications to phagosomal function / M. Podinovskaia, W. Lee, S. Caldwell, D.G. Russell // *Cell. Microbiol*. – 2013. – Vol. 15, N 6. – P. 843–859.
71. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease / A. Shapouri-Moghaddam, S. Mohammadian, H. Vazini et al. // *J. Cell. Physiol*. – 2018. – Vol. 233, N 9. – P. 6425–6440.
72. Trugal, D. Transcriptional control of macrophage polarization / D. Trugal, X. Liao, M.K. Jain // *ArterioThrombVasc. Biol*. – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 1135–1144.
73. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways / D. Zhou, C. Huang, Z. Lin et al. // *Cell. Signal*. – 2014. – Vol. 26, N 2. – P. 192–197.
74. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses / T. Krausgruber, K. Blazek, T. Smallie, Alzabin S, et al. // *Nat Immunol*. – 2011. – Vol. 12. – P. 231–238.
75. Gabrilovich, D.I. Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours / D.I. Gabrilovich, S. Ostrand-Rosenberg, V. Bronte // *Nat. Rev. Immunol*. – 2012. – Vol. 12, N 4 – P. 253.
76. Benoit, M. Macrophage polarization in bacterial infections / M. Benoit, B. Desnues, J.L. Mege // *J. Immunol*. – 2008. – Vol. 181, N 6. – P. 3733–3739.
77. Serotonin drives the acquisition of a profibrotic and anti-inflammatory gene profile through the 5-HT7R-PKA signaling axis / Á. Domínguez-Soto, A. Usategui, M. de las Casas-Engel, et al. // *Sci. Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–15.
78. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV / G. Lugo-Villarino, C. Vérolet, I. Maridonneau-Parini, O. Neyrolles // *Front Immunol*. – 2011. – Vol. 2. – P. 43.
79. Dorhoi, A. For better or for worse: the immune response against mycobacterium tuberculosis balances pathology and protection / A. Dorhoi, S.T. Reece, S.H. Kaufmann // *Immunol. Rev*. – 2011. – Vol. 240, N 1. – P. 235–251.

80. Biswas, S.K. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm / S.K. Biswas, A. Mantovani // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, N 10. – P. 889–896.
81. Bacher, P. Flow-cytometric analysis of rare antigen-specific T-cells / P. Bacher, A. Scheffold // *Cytometry A.* – 2013. – Vol. 83, N 8. – P. 692–701.
82. Cadena, A.M. The importance of first impressions: early events in *Mycobacterium tuberculosis* infection influence outcome / A.M. Cadena, J.L. Flynn, S.M. Fortune // *MBio.* – 2016. – Vol. 7, N 2. – P. e00342–16.
83. Perturbed micro RNA expression by *Mycobacterium tuberculosis* promotes macrophage polarization leading to pro-survival foam cell / P.K. Ahluwalia, R.K. Pandey, P.K. Sehajpal, V.K. Prajapati // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 107.
84. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression / F.O. Martinez, S. Gordon, M. Locati, A. Mantovani // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, N 10. – P. 7303–7311.
85. Van Rhijn, I. CD1 and mycobacterial lipids activate human T cells / I. Van Rhijn, D.B. Moody // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – P.138–153.
86. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? / D.L. Laskin, V.R. Sunil, C.R. Gardner, J.D. Laskin // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2011. – Vol. 51. – P. 267–288.
87. Alternatively activated macrophages boost iTreg and Th17 cell responses during immunotherapy for colitis / D. Haribhai, J. Ziegelbauer, S. Jia, et al. // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196, N 8. – P. 3305–3317.
88. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor α (IL-4R α) signaling / C.J. Ferrante, G. Pinhal-Enfield, G. Elson et al. // *Inflammation.* – 2013. – Vol. 36, N 4. – P. 921–931.
89. Martinez, F.O. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective / F.O. Martinez, L. Helming, S. Gordon // *Annu Rev. Immunol.* – 2009. – Vol 27. – P. 451–483.
90. Macrophage arginase-1 controls bacterial growth and pathology in hypoxic tuberculosis granulomas / M.A. Duque-Correa, A.A. Kühl, P.C. Rodriguez et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111, N 38. – P. E4024–4032.
91. Gold, M.C. MR1-restricted mucosal associated invariant T (MAIT) cells in the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* / M.C. Gold, R.J. Napier, D.M. Lewinsohn // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264, N 1. – P. 154–166.
92. Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology / A. Sica, M. Erreni, P. Allavena, C. Porta // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2015. – Vol. 72, N 1. – P. 4111–4126.
93. McClean, C.M. Tobin DM. Macrophage form, function, and phenotype in mycobacterial infection: lessons from tuberculosis and other diseases / C.M. McClean, D.M. Tobin // *Pathog. Dis.* – 2016. – Vol. 74, N 7. – P. ftw068.
94. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? / M.S. Miranda, A. Breiman, S. Allain et al. // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 139127.
95. *Mycobacterium caprae* Infection of Red Deer in Western Austria-Optimized Use of Pathology Data to Infer Infection Dynamics / A. Nigsch, W. Glawischnig, Z. Bagó, N. Greber // *Front Vet. Sci.* – 2018. – Vol. 5. – P. 530.
96. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF / M. Guillems, I. De Kleer, H. Set al. // *J. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 210. – P. 1977–1992.
97. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors / E. G. Perdiguero, K. Klapproth, C. Schulz et al. // *Nature.* – 2015. – Vol. 518. – P. 547–551.

98. Tan, S.Y. Developmental origin of lung macrophage diversity / S.Y. Tan, M.A. Krasnow // Development. – 2016. – Vol. 143, N 8. – P. 1318–27.
99. Three Unique Interstitial Macrophages in the Murine Lung at Steady State / S.L. Gibbings, S.M. Thomas, S.M. Atif et al. // Am J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 57, N 1. – P. 66–76.
100. Srivastava, S. Beyond macrophages: the diversity of mononuclear cells in tuberculosis / S. Srivastava, J.D. Ernst, L. Desvignes // Immunol Rev. – 2014. – Vol. 262, N 1. – P. 179–192.
101. Growth of Mycobacterium tuberculosis in vivo segregates with host macrophage metabolism and ontogeny / L. Huang, E.V. Nazarova, S. Tan // J. Exp. Med. – 2018. – Vol. 15, N 4. – P. 1135–1152.
102. Zhang, X. Macrophage activation by endogenous danger signals / X. Zhang, D.M. Mosser // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 161–178.
103. M. tuberculosis-initiated human mannose receptor signaling regulates macrophage recognition and vesicle trafficking by FcRgamma-chain, Grb2, and SHP-1 / M.V.S. Rajaram, E. Arnett, A.K. Azad et al. // Cell. Rep. – 2017. – Vol. 21. – P. 126–140.
104. Allard, B. Alveolar Macrophages in the Resolution of Inflammation, Tissue Repair, and Tolerance to Infection / B. Allard, A. Panariti, J.G. Martin // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1777.
105. CD163 and its expanding functional repertoire / P. Akila, V. Prashant, M.N. Suma et al. // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 13, N 7/8. – P. 669–674.
106. Martinez-Pomares, L. The mannose receptor / L. Martinez-Pomares // J. Leukoc. Biol. – 2012. – Vol. 92, N 6. – P. 1177–1186.
107. Overexpression of CD163, CD204 and CD206 on alveolar macrophages in the lungs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease / Y. Kaku, H. Imaoka, Y. Morimatsu et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. e87400.
108. Parker, D. A live vaccine to Staphylococcus aureus infection / D. Parker // Virulence. – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 700–702.
109. Regulatory role of dendritic cells in postinfarction healing and left ventricular remodeling / A. Anzai, T. Anzai, S. Nagai et al. // Circulation. – 2012. – Vol. 125, N 10. – P. 1234–1245.
110. Landis, R.C. M1/M2 Macrophages in Diabetic Nephropathy: Nrf2/HO-1 as Therapeutic Targets / R.C. Landis, K.R. Quimby, A.R. Greenidge // Curr. Pharm. Des. – 2018. – Vol. 24, N 20. – P. 2241–2249.

Сведения об авторах:

Чурина Елена Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; профессор кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия. E-mail: Lena1236@yandex.ru

Попова Анжелика Владимировна – аспирант кафедры патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия. E-mail: anjelika.sitnikova@yandex.ru

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия. E-mail: urazova72@yandex.ru

Кононова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия. E-mail: kononova.te@gmail.com

Воронова Гульнара Альфридовна – канд. хим. наук, доцент кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия. E-mail: gulnara.voronova@mail.tsu.ru

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Churina Elena G. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Natural Compounds, Pharmaceutical and Medical Chemistry, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia. E-mail: Lena1236@yandex.ru

Popova Angelica V. – Postgraduate Student of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia. E-mail: anjelika.sitnikova@yandex.ru

Urazova Olga I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia. E-mail: urazova72@yandex.ru

Kononova Tatiana E. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia. E-mail: kononova.te@gmail.com

Voronova Gulnara A. – assistant professor, PhD, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia. E-mail: gulnara.voronova@mail.tsu.ru

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 29.04.2022; принята к публикации 17.05.2022

The article was submitted 29.04.2022; accepted for publication 17.05.2022