

ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ ПРИ САРКОИДОЗЕ

Мальшева И.Е.¹, Тихонович Э.Л.², Олейник Е.К.¹, Топчиева Л.В.¹,
Балан О.В.¹

¹ Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Россия

² Республиканская больница имени В.А. Баранова, г. Петрозаводск, Россия

Резюме. Саркоидоз представляет собой системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидно-клеточных гранул, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов, преимущественно легких (до 90% наблюдений). За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза саркоидоза, установлена важная роль иммунологических, генетических и средовых факторов в развитии данной патологии. Полагают, что ведущим механизмом в патогенезе саркоидоза является aberrантная активация врожденного и адаптивного иммунного ответа на неустановленный антиген(ы), что приводит к развитию гранулематозного воспаления и образованию гранул. Однако, несмотря на огромное количество проведенных исследований, до конца не определены механизмы и сигнальные пути, контролирующие развитие воспалительного процесса при образовании гранулемы и прогрессировании патологии.

В представленном обзоре литературы рассматривается важная роль различных цитокинов и субпопуляций Т-хелперов при саркоидозе. Особое внимание уделяется клеткам врожденного иммунитета – макрофагам в патогенезе данного заболевания. Указанные клетки играют ключевую роль в процессе формирования саркоидных гранул и в патогенезе саркоидоза. Популяция макрофагов характеризуется пластичностью и функциональной гетерогенностью. В ответ на различные сигналы микроокружения, макрофаги способны приобретать определенные фенотипы. В обзоре рассмотрены вопросы поляризации макрофагов, изменение фенотипа этих клеток до субпопуляций M1 (M1-фенотип; классически активированные; провоспалительные) и M2 (M2-фенотип; альтернативно активированные, противовоспалительные). Эти две популяции клеток характеризуются экспрессией разных маркеров на своей поверхности, которые позволяют дифференцировать эти клетки друг от друга. Проведен анализ данных литературы об уровнях ключевых поляризационных для макрофагов цитокинов и клетках-продуцентах этих цитокинов у больных саркоидозом, при остром и хроническом течении заболевания.

Отмечены важные аспекты альтернативной активации макрофагов фенотипа M2 и подразделение их на подтипы: M2a, M2b, M2c, M2d. Рассмотрены особенности активации различных подтипов макрофагов при данном гранулематозе и их важное значение при развитии и прогрессировании патологии. Изучение роли фенотипов макрофагов, понимание механизмов, посредством которых происходит активация и модуляция фенотипов этих клеток в различных условиях микроокружения, может

Адрес для переписки:

Мальшева Ирина Евгеньевна
Институт биологии
185910, Россия, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11.
Тел.: 8 (8142) 57-31-07.
Факс: 8 (8142) 76-98-10.
E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Address for correspondence:

Malysheva Irina E.
Institute of Biology
185910, Russian Federation, Petrozavodsk,
Pushkinskaya str., 11.
Phone: 7 (8142) 57-31-07.
Fax: 7 (8142) 76-98-10.
E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Образец цитирования:

И.Е. Мальшева, Э.Л. Тихонович, Е.К. Олейник,
Л.В. Топчиева, О.В. Балан «Поляризация макрофагов
при саркоидозе» // Медицинская иммунология, 2021.
Т. 23, № 1. С. 7–16.
doi: 10.15789/1563-0625-MPI-2083
© Мальшева И.Е. и соавт., 2021

For citation:

I.E. Malysheva, E.L. Tikhonovich, E.K. Oleinik,
L.V. Topchieva, O.V. Balan “Macrophage polarization
in sarcoidosis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 7–16.
doi: 10.15789/1563-0625-MPI-2083
DOI: 10.15789/1563-0625-MPI-2083

способствовать разработке и внедрению в клиническую практику новых терапевтических подходов для лечения саркоидоза и многих других форм патологий.

Ключевые слова: саркоидоз, воспаление, гранулема, макрофаги, фенотипы макрофагов, поляризация

MACROPHAGE POLARIZATION IN SARCOIDOSIS

Malysheva I.E.^a, Tikhonovich E.L.^b, Oleinik E.K.^a, Topchieva L.V.^a,
Balan O.V.^a

^a Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russian Federation

^b V. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

Abstract. Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology, characterized by the formation of epithelioid cell granulomas, multisystem lesions with a certain frequency of involvement of various organs, mainly the lungs (up to 90% of cases). Over the past decade, significant progress has been made in understanding the pathogenesis of sarcoidosis, the important role of immunological, genetic and environmental factors in the development of this pathology has been established. It is believed that the leading mechanism in the pathogenesis of sarcoidosis is the aberrant activation of the innate and adaptive immune response to unidentified antigen(s), which leads to the development of granulomatous inflammation and the formation of granulomas. However, despite the huge number of studies that has been carried out, the mechanisms and signaling pathways that control the development of the inflammatory process during the formation of granulomas and the progression of pathology have not been fully determined.

This literature review examines the important role of various cytokines and T helper subpopulations in sarcoidosis. Particular attention is paid to the cells of innate immunity – macrophages in the pathogenesis of this disease. These cells play a key role in the formation of sarcoid granulomas and in the pathogenesis of sarcoidosis. The macrophage population is characterized by plasticity and functional heterogeneity. In response to various signals from the microenvironment, macrophages are able to acquire certain phenotypes. The review considers the issues of polarization of macrophages, changes in the phenotype of these cells to subpopulations M1 (M1 phenotype; classically activated; pro-inflammatory) and M2 (M2 phenotype; alternatively activated, anti-inflammatory). These two cell populations are characterized by the expression of different markers on their surface, which allow these cells to differentiate from each other. The analysis of literature data on the levels of key polarizing cytokines for macrophages and cells-producers of these cytokines that patients with sarcoidosis have, in acute and chronic course of the disease, was carried out.

Important aspects of the alternative activation of macrophages of the M2 phenotype and their division into subtypes: M2a, M2b, M2c, M2d are noted. The features of various subtypes' activation of macrophages in this granulomatosis and their importance in the development and progression of pathology are considered. Studying the role of macrophages' phenotypes, understanding the mechanisms by which the phenotypes of these cells are activated and modulated in various microenvironmental conditions, can contribute to the development and implementation into clinical practice of new therapeutic approaches for the treatment of sarcoidosis and many other forms of pathologies.

Keywords: sarcoidosis, inflammation, granuloma, macrophages, macrophage phenotypes, polarization

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Карельского научного центра Российской академии наук (тема № 0218-2019-0077).

Результаты исследования последних лет свидетельствуют о важной роли макрофагов в патогенезе различных многофакторных заболеваний, таких как онкологические заболевания, атеро-

склероз, ожирение, саркоидоз и многих других. Саркоидоз (болезнь Бенье–Бека–Шаумана) представляет собой системное воспалительное гранулематозное заболевание, характерным признаком которого является образование эпителиоидно-клеточных гранул [63]. Наиболее часто поражаются легкие (до 90% случаев). Также наблюдается поражение сердца, печени и других органов [28].

В настоящее время этиология заболевания не установлена. Ни одна из существующих теорий о природе происхождения данного заболевания не дала убедительного подтверждения. Полагают, что образование гранулем и развитие воспаления возникает у генетически восприимчивых людей в ответ на воздействие неустановленного этиологического фактора [19]. В качестве причин развития саркоидоза могут выступать бактериальные антигены (например, присутствие микобактерий, пропионобактерий и др.). Среди факторов неинфекционной природы выделяют асбест, бериллий, пары металлов, а также другие факторы, которые рассматриваются как потенциальные причины развития заболевания [13, 18, 38, 43, 71].

Развитие и прогрессирование патологического процесса при данном заболевании сопровождается абберантными иммунными реакциями со стороны иммунной системы. В очаге поражения происходит скопление активированных пролиферирующих Т-лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, которые продуцируют провоспалительные цитокины и костимулирующие молекулы, что приводит к развитию гранулематозного воспалительного ответа [12, 39, 51]. У больных саркоидозом, на поверхности Т-лимфоцитов в легких повышена экспрессия маркеров активации, например, таких как IL-2R (CD25), CD69, CD26 [33, 73]. Активация лимфоцитов сопровождается их поляризацией до фенотипа Т-лимфоцитов хелперов I типа (Th1). Активированные Т-лимфоциты продуцируют целый ряд провоспалительных цитокинов, среди которых IL-2, IFN γ , TNF α , IL-12, IL-18 и другие, а также хемотаксические факторы для моноцитов, что способствует миграции этих клеток из крови в легочную ткань [23, 47]. Мононуклеарные фагоциты, в частности моноциты и образующиеся из них макрофаги, играют важную роль в развитии и поддержании воспалительной реакции при саркоидозе. Эти клетки инициируют активацию Т-лимфоцитов, вырабатывая цитокины и хемокины. На активированное состояние клеток моноцитарно-макрофагального ряда указывает их способность к спонтанному *ex vivo* освобождению IL-1 β , TNF α , IL-6, MIP-1, MCP-1, RANTES [3]. Выделяемые активированными Т-клетками цитокины, в свою очередь, активируют моноциты и макрофаги [69]. Указанные мононуклеарные фагоциты вносят значимый вклад в образование саркоидных гранулем [36]. Накопление Th1-клеток в легких характерно при саркоидозе. Наблюдается повышенная продукция Т-клетками и альвеолярными макрофагами TNF α . Экспрессия мРНК TNF α повышена в клетках ЖБАЛ у больных саркоидозом [25]. Высвобождение этого

цитокина значительно выше при активном саркоидозе (синдром Лефгрена, острое течение саркоидоза), чем при хроническом течении заболевания [76]. Данный цитокин играет важную роль в патогенезе саркоидоза, участвуя в развитии и прогрессировании воспалительного процесса, а также в формировании саркоидных гранулем [54, 62]. Кроме того, Th1-клетки вырабатывают повышенное количество IFN γ и IL-2, что было установлено при исследовании мононуклеарных клеток бронхоальвеолярного лаважа [48, 56]. Функциональная значимость продуцируемого Т-клетками IFN γ при саркоидозе показана в экспериментальной модели гиперчувствительного пневмонита. Было установлено, что у мышей с нокаутом гена IFN γ после соответствующей антигенной стимуляции не наблюдалось образование гранулем при развитии гиперчувствительного пневмонита [24]. IFN γ совместно с TNF α играют важную роль в процессе воспаления, а также в процессе формирования и поддержания саркоидных гранулем [54]. Спонтанно вырабатываемый Т-лимфоцитами IL-2 поддерживает развитие Th1-опосредованного иммунного ответа. Указанный цитокин способствует пролиферации Т-клеток, дифференцировке в эффекторные клетки [54, 61]. Развитие фенотипа Th1-клеток зависит от цитокинов IL-12 и IL-18, повышенная концентрация которых наблюдается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у больных саркоидозом [14]. IL-12 индуцирует дифференцировку предшественников Т-клеток (Th0) в активные клетки Th1 [76]. IL-18 усиливает действие IL-12 на развитие Th1-клеток. Повышенный уровень IL-18 вырабатывается в клетках ЖБАЛ при активном саркоидозе. Количество CD4⁺Т-лимфоцитов, экспрессирующих альфа-цепь рецептора IL-18 (IL-18 α) в ЖБАЛ и в периферической крови повышена у больных саркоидозом [31]. Данные цитокины (IL-12 и IL-18) стимулируют выработку IFN γ , а также TNF α , IL-1 β , IL-2 цитокинов Т-лимфоцитами и NK-клетками [9, 61]. У больных с признаками активного течения заболевания наблюдается повышение в крови уровня IL-12, а при хронизации воспалительного процесса увеличивается концентрация IFN γ [7]. У больных саркоидозом в клетках ЖБАЛ и лейкоцитах периферической крови значительно повышена экспрессия мРНК IL-13. Данный цитокин, продуцируемый Th2-клетками, подавляет выработку TNF α моноцитами крови, оказывая противовоспалительное действие [25]. IL-13 способствует поляризации макрофагов до M2-фенотипа [40]. Авторами исследования не выявлено различий в уровне экспрессии мРНК IL-4 и IL-10, по сравнению с контролем (здоровые люди) [25]. В то же время

в сыворотке крови больных регистрируется повышенный уровень IL-4 и IL-13 [10]. Продукция IL-4 влияет на развитие ответа клона клеток с фенотипом Th2 [26]. У больных с саркоидозом легких, при остром развитии заболевания в ЖБАЛ повышено количество клеток, экспрессирующих мРНК IL-2, IL-12, IL-10, IFN γ , по сравнению с неактивным саркоидозом. Кроме того, не выявлено значимых различий в процентном содержании мРНК-положительных клеток IL-3, IL-4 и IL-5 у больных с активным и неактивным саркоидозом [46].

Важную роль в патогенезе саркоидоза играет недавно идентифицированная популяция CD4⁺ эффекторных Т-клеток Th17 [21]. Данная субпопуляция лимфоцитов характеризуется выраженной провоспалительной активностью и ассоциирована с развитием ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, и других патологий [17, 32, 35, 68]. Клетки Th17 и продуцируемые ими провоспалительные цитокины, в частности IFN γ , IL-17 (IL-17A), могут содействовать развитию и поддержанию воспалительного процесса [15]. Лимфоциты Th17 характеризуются пластичностью и способны дифференцироваться в Th1-клетки, продуцируя IFN γ [16]. Кроме того, лимфоциты Th17 экспрессируют транскрипционный фактор, известный как орфаный рецептор, связанный с ретиноевой кислотой (ROR) γ t и высвобождают ряд цитокинов, таких как фактор TNF α , IL-6 [45]. У больных саркоидозом, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также в периферической крови, повышено количество клеток Th17 [72]. При синдроме Лефгена отмечено снижение экспрессии мРНК IL-17 в лейкоцитах периферической крови [1, 22]. Недавние исследования показали участие Т-хелперов 17 в процессе формирования гранулем [16, 40]. Клетки Th17 участвуют в развитии альвеолита с последующим образованием гранулем, а также в процессе фиброзирования. Лимфоциты Th17 были обнаружены в гранулемах у больных как с активным, так и с хроническим течением саркоидоза [21]. На основе проведенных исследований высказано предположение (Moller и соавт.) о ключевой роли IFN γ , Th1- и Th17-клеток в иммунопатогенезе саркоидоза [1]. Кроме того, при саркоидозе наблюдается дисбаланс Th17 и регуляторных Т-клеток (Tregs) [50]. Уменьшение количества Treg-клеток и увеличение Th17-клеток регистрируется в периферической крови и ЖБАЛ пациентов с саркоидозом [27, 52]. Treg-клетки в месте локализации воспалительного процесса секретируют цитокины, включая IL-4, который поддерживает образование гранулемы за счет

пролиферации фибробластов и активации тучных клеток [60].

У больных саркоидозом повышение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ отмечено в легких, лимфатических узлах, конъюнктиве и других тканях [11]. При саркоидозе наблюдается снижение Т-клеток (лимфопения) в периферической крови [30]. В то время как в ЖБАЛ у больных саркоидозом легких регистрируется повышенное содержание CD3⁺CD4⁺Т-клеток с повышенным соотношением CD4⁺/CD8⁺Т-лимфоцитов [29, 30]. Вовлеченные CD4⁺Т-клетки выделяют цитокины, стимулирующие скопление макрофагов, которые организуются с образованием гранулем [5, 76]. Саркоидная гранулема представляет собой компактное скопление макрофагов, а также производных этих клеток — гигантских многоядерных клеток, эпителиоидных клеток, окруженных лимфоцитами [39, 49, 64]. Следует отметить, что механизмы формирования саркоидной гранулемы достаточно сложны и в настоящее время остаются плохо изученными. В формировании гранулемы и развитии гранулематозного воспаления важная роль принадлежит макрофагам, которые образуют ядро гранулемы [67]. Макрофаги, вследствие высокого морфологического сходства, до недавнего времени рассматривались как единая клеточная популяция [53]. Однако было установлено, что популяция макрофагов неоднородна. Эти клетки характеризуются пластичностью и функциональной поляризацией в субпопуляции с фенотипом M1 (классически активированные, провоспалительные) и M2 (альтернативно активированные или противовоспалительные) [74, 75]. Эти две популяции клеток характеризуются экспрессией разных маркеров на своей поверхности, которые позволяют дифференцировать эти клетки друг от друга [5]. Активация макрофагов фенотипа M1 наблюдается в присутствии IFN γ , TNF α , микробных продуктов (например, липополисахара (LPS)) и сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IL-12, IL-18, TNF α и хемокинов [8, 41, 44]. При взаимодействии указанных цитокинов с НК-клетками увеличивается продукция этими клетками IFN γ , а провоспалительные цитокины IL-12 и IL-18 обеспечивают аутокринную стимуляцию продукции макрофагами IFN γ [4]. Макрофаги фенотипа M1 обладают цитотоксическими свойствами. Основными функциям этих клеток является также уничтожение патогенных микроорганизмов, индукция воспалительных реакций, посредством выработки различных провоспалительных цитокинов, хемокинов и других факторов. Этот фенотип характеризуется высокой способностью презентировать антигены и продуцировать IL-12

(стимулирующий ответы Th1) и IL-23 (ускоренное созревание и выживание Т-клеток, продуцирующих IL-17), а также реактивные формы кислорода, оксид азота [74]. Альтернативная активация макрофагов (фенотип M2) может быть индуцирована IL-13, IL-4, IL-10, глюкокортикоидными гормонами, иммунными комплексами [70, 75]. Для M2-макрофагов характерна высокая фагоцитарная активность. Этим клеткам принадлежит иммунорегуляторная функция, они участвуют в Th2-иммунных реакциях, стимулируют процессы пролиферации и ангиогенеза [75]. Этот фенотип макрофагов характеризуется выработкой повышенного количества IL-10, сниженной продукцией IL-12 и IL-23, а также экспрессией неопсонических рецепторов (рецепторы макрофагов, участвующие в фагоцитозе), к которым относятся лектины, рецепторы β -глюкана (дектин-1), семейство паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR) и другие [6, 74]. Как было отмечено ранее, саркоидоз является заболеванием с Th1-опосредованным иммунным ответом [24]. Активированные макрофаги M1, экспрессирующие молекулы HLA класса II, способствуют активации Т-лимфоцитов хелперов I типа, что приводит к развитию интерферон-опосредованного провоспалительного гранулематозного ответа [40]. Клиническим доказательством того, что саркоидоз является патологией с Th1-опосредованным иммунным ответом, является развитие у больных, например с такой патологией как гепатит, саркоидных реакций и саркоидоза на фоне лечения INF α [2, 59]. Кроме того, исследования транскриптома у больных саркоидозом подтверждают ключевую роль Th1-иммунного ответа в патогенезе данного заболевания [49, 65]. В то же время установлено, что макрофаги саркоидной ткани экспрессируют маркеры, такие как CD163 (transmembrane scavenger receptor, Cluster of Differentiation 163) и MMP-12 (matrix metalloproteinase 12), указывающие на наличие альтернативно активированного, иммуносупрессивного M2-фенотипа. Действительно, слияние макрофагов с образованием многоядерных гигантских клеток, гистологический признак гранулем саркоидоза, опосредуется, по крайней мере частично, макрофагами M2 [40]. Сдвиг поляризации макрофагов в направлении от M1- к M2-фенотипу и снижение активации Т-лимфоцитов наблюдаются после образования саркоидной гранулемы [47]. Так, в исследовании Prasse и соавт. показано повышение экспрессии хемокина CCL18 (Chemokine (C-C motif) ligand 18) в клетках альвеолярных макрофагов при саркоидозе легких. Автором высказано предположение о том, что повышение уровня этого хемокина может привлекать Т-клетки в легкие на ранних

стадиях заболевания и проявлять профибротическую роль при более поздних стадиях развития патологии [57]. В исследовании Shamaei и соавт. показано, что поляризация макрофагов до фенотипа M2 более характерна при саркоидозе, чем при туберкулезе. Кроме того, после образования гранулемы наблюдается увеличение экспрессии цитокинов IL-4 и IL-10, которые, в свою очередь, могут индуцировать экспрессию хемокина CCL18 в клетках гранулемы [67]. Известно, что хемокин CCL18 действует как хемоаттрактант Т-клеток и может также индуцировать выработку коллагена в фибробластах [66]. В работе Prokor и соавт. показано, что у больных нейромышечным саркоидозом в клетках мышечной ткани наблюдается активация CCL18 и развитие фиброза. При этом макрофаги в саркоидных гранулемах скелетных мышц демонстрируют фенотип альтернативной активации (M2) на основании экспрессии на поверхности клеток таких маркеров, как CD301 (human glycoreceptor C-type lectin domain 10, member A (CLEC10A)), CD206 (mannose receptor C-type 1 (MRC1)), аргиназы-1 [58].

Поляризация фенотипа макрофагов в направлении от M1 к M2 не является окончательным процессом. В зависимости от стадии воспалительной реакции, от условий микроокружения, может изменяться профиль экспрессии молекулярных маркеров на поверхности макрофагов. Дифференцированная экспрессия генов позволяет макрофагам переключаться с одной популяции на другую, в ответ на изменения в микроокружении. Хемокины привлекают макрофаги, которые взаимодействуют с другими клетками, в частности с Т-клетками. Секретируемые клетками микроокружения цитокины и другие сигнальные молекулы могут способствовать трансформации макрофагов от M1- к M2-фенотипу [75]. Кроме того, показано, что макрофаги фенотипа M2, в зависимости от функционального состояния и индукторов альтернативной активации, могут быть дополнительно подразделены на субпопуляции M2a, M2b, M2c и M2d. Макрофаги M2a и M2b выполняют иммунные регуляторные функции, а также стимулируют Th2-иммунный ответ. Субпопуляция макрофагов M2a может быть индуцирована в ответ на IL-4 и IL-13. Данная субпопуляция клеток характеризуется высоким уровнем экспрессии CD206, секрецией профибротических факторов, таких как: фибронектин, трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и других [20]. Макрофаги M2b могут быть индуцированы при одновременной стимуляции Toll-подобных рецепторов (TLRs) и иммунных комплексов, а также кортикостероидами, IL-10 или TGF- β [44, 53, 70]. Преобладающая роль макрофагов M2c заключается в стимулировании ре-

моделирования тканей и подавлении иммунных реакций. Макрофаги M2c индуцируются в ответ на противовоспалительные факторы, например IL-10, а также активируются глюкокортикоидами. Вместе с макрофагами M2b, макрофаги M2c называют «регуляторными макрофагами» [20, 37, 43, 44]. Субпопуляция макрофагов M2d, так называемые опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor associated macrophages, TAM), индуцируются при костимуляции с агонистами рецептора A2A TLR и аденозина. Эти макрофаги характеризуется высоким уровнем секреции IL-10 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF—Vascular Endothelial Growth Factor), а также низким уровнем IL-12 и TNF. Экспрессия маннозного рецептора, наблюдаемая в других подтипах макрофагов M2, не обнаружена в макрофагах M2d [20, 37]. В настоящее время активно обсуждаются вопросы о факторах, ответственных за хоминг макрофагов, механизмах преобразования TAMs M1 в M2, а также возможных способах активного воздействия на функции M2 TAMs [42]. Так, например, субпопуляции макрофагов M2a и M2c были гистологически определены в области развития миофиброза при нервно-мышечном саркоидозе. Значение фенотипа M2a-макрофагов при активном саркоидозе, который развивается по типу Th1-опосредованного воспалительного иммунного ответа, неясна. В исследовании Patterson и соавт. предполагают, что фенотип M2c, индуцированный IL-10, может участвовать в ремоделировании и фиброзе тканей, поскольку дан-

ные макрофаги экспрессируют высокие уровни хемокина CCL18, индуцирующего экспрессию коллагена в фибробластах легких [55]. Авторами отмечено, что у больных с фиброзными заболеваниями легких, включая саркоидоз легких, регистрируется высокий уровень CCL18.

Таким образом, поляризация макрофагов играет решающую роль при хронических воспалительных заболеваниях. В развитие гранулематозного воспалительного ответа при саркоидозе и в патогенез данного заболевания вовлечены как M1-, так и M2-фенотипы макрофагов. Поддержание баланса между различными регуляторными, воспалительными стимулами и поляризацией макрофагов играет важную роль для спонтанного разрешения заболевания, либо дальнейшего прогрессирования патологического процесса, при котором саркоидные гранулемы претерпевают фиброзные изменения, что в конечном итоге может приводить к развитию дыхательной недостаточности [34, 67]. Исследование пластичности макрофагов, понимание механизмов, посредством которых происходит активация этих клеток, может способствовать разработке и внедрению в клиническую практику новых терапевтических подходов для лечения различных патологий, в том числе саркоидоза.

Конфликт интересов

Авторы статьи не имеют финансовых или других взаимоотношений, которые могут привести к конфликту интересов.

Список литературы / References

1. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016) // Русский медицинский журнал, 2017. № 3. С. 206-210. [Vizel A.A., Vizel I.Yu. Sarcoidosis in talks and publications at the annual conference of the American Thoracic Society (ATS 2016). *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*, 2017, no. 3, pp. 206-210. (In Russ.)]
2. Визель А.А., Созинов А.С., Визель Е.А. Саркоидное гранулематозное воспаление при проведении противовирусной терапии // Пульмонология, 2009. Т. 3. С. 119-123. [Vizel A.A., Sozinov A.S., Vizel E.A. Sarcoid granulomatous inflammation during antiviral therapy. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2009, Vol. 3, pp. 119-123. (In Russ.)]
3. Сесь Т.П. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких // Цитокины и воспаление, 2002. № 3. С. 3-6. [Ses' T.P. Features of the inflammatory process in pulmonary sarcoidosis. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2002, no. 3, pp. 3-6. (In Russ.)]
4. Лямина С.В., Мальшев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа // Медицинские науки, 2014. № 10. С. 930-935. [Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Macrophage polarization in the modern concept of immune response development. *Meditsinskie nauki = Medical Sciences*, 2014, no. 10, pp. 930-935. (In Russ.)]
5. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Мальшев И.Ю. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. Патогенез, 2008. Т. 6, № 4. С. 31-39. [Monastyrskaya E.A., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology. *Patogenez = Pathogenesis*, 2008, Vol. 6, no. 4, pp. 31-39. (In Russ.)]
6. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А., Лебедева А.М. Преодоление защитных функций макрофагов факторами вирулентности *Streptococcus pyogenes* // Бюллетень сибирской медицины, 2019. Т. 18, № 1. С. 109-118. [Freydlin I.S., Starikova E.A., Lebedeva A.M. Overcoming the protective functions of macrophages by *Streptococcus pyogenes* virulence factors. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 109-118. (In Russ.)]

7. Фролова Т.И., Дорошенкова А.Е., Шаповалова Т.В., Ставицкая Н.В. Значение иммунопатогенетических исследований для ранней диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Пермский медицинский журнал, 2012. Т. 29, № 4. С. 78-84. [Frolova T.I., Doroshenkova A.E., Shapovalova T.V., Stavitskaya N.V. Significance of immunopathogenetic investigations for early diagnosis of respiratory sarcoidosis and tuberculosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* = *Perm Medical Journal*, 2012, Vol. 29, no. 4, pp. 78-84. (In Russ.)]
8. Шварц Я.Ш., Свистельник А.В. Функциональные фенотипы макрофагов и концепция M1-M2 поляризации. Ч. I. провоспалительный фенотип // Биохимия, 2012. Т. 77, № 3. С. 312-329. [Schwartz Ya.Sh., Svistelnik A.V. Functional phenotypes of macrophages and the M1-M2 polarization concept. Part I. Proinflammatory phenotype. *Biokhimiya* = *Biochemistry*, 2012, Vol. 77, no. 3, pp. 312-329. (In Russ.)]
9. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7, № 4. С. 355-364. [Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Meditsinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 7, no. 4, pp 355-364. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2005-4-355-364.
10. Abedini A., Naderi Z., Kiani A., Marjani M., Mortaz E., Ghorbani F. The evaluation of interleukin-4 and interleukin-13 in the serum of pulmonary sarcoidosis and tuberculosis patients. *J. Res. Med. Sci.* 2020, Vol. 25, 24. doi: 10.4103/jrms.JRMS_74_19.
11. Agostini C., Basso U., Semenzato G. Cells and molecules involved in the development of sarcoid granuloma. *J. Clin. Immunol.*, 1998, no. 18, pp. 184-192.
12. Agostini C., Meneghin A., Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2002, Vol. 8, no. 5, pp. 435-440.
13. Akimoto J., Nagai K., Ogasawara D., Tanaka Y., Izawa H., Kohno M., Uchida K., Eishi Y. Solitary Tentorial Sarcoid Granuloma Associated With Propionibacterium Acnes Infection: Case Report. *J. Neurosurg.*, 2017, Vol. 127, no. 3, pp. 687-690.
14. Antoniou K., Tzouveleki A., Alexandrakis M., Tsiligianni I., Tzanakis N., Sfridaki K., Rachiotis G., Bouros D., Siafakas N. Upregulation of Th1 cytokine profile (IL-12, IL-18) in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2006, Vol. 26, no. 6, pp. 400-405.
15. Bennett D., Bargagli E., Refini R., Rottoli P. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2019, Vol. 13, no. 10, pp. 981-991.
16. Bettelli E., Korn T., Jukka M., Kuchroo V. Induction and effector functions of TH17 cells. *Nature*, 2008, Vol. 453, no. 7198, pp. 1051-1057.
17. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 55, no. 3, pp. 379-390.
18. Brownell I., Ramirez-Valle F., Sanchez M., Prystowsky S. Evidence for Mycobacteria in Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, Vol. 45, no. 5, pp. 899-905.
19. Chen E.S. Innate immunity in sarcoidosis pathobiology. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2016, Vol. 22, no. 5, pp. 469-475.
20. Colin S., Chinetti-Gbaguidi G., Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunol. Rev.*, 2014, Vol. 262, no. 1, pp. 153-166.
21. Facco M., Cabrelle A., Teramo A., Olivieri V., Gnoato M., Teolato S., Ave E., Gattazzo C., Fadini G., Calabrese F., Semenzato G., Agostini C. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*, 2011, Vol. 66, no. 2, pp. 144-150.
22. Furusawa H., Suzuki Y., Miyazaki Y., Inase N., Eishi Y. Th1 and Th17 immune responses to viable Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis. *Respir. Investig.*, 2012, Vol. 50, no. 3, pp. 104-109.
23. Grunewald J., Eklund A. Role of CD4⁺ T cells in sarcoidosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2007, Vol. 4, no. 5, pp. 461-464.
24. Gudmundsson G., Hunninghake G. Interferon-gamma is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. *J. Clin. Invest.*, 1997, Vol. 99, no. 10, pp. 2386-2390.
25. Hauber H., Gholami D., Meyer A., Pforte A. Increased interleukin-13 expression in patients with sarcoidosis. *Thorax*, 2003, Vol. 58, no. 6, pp. 519-524.
26. Hill T., Lightman S., Pantelidis P., Abdallah A., Spagnolo P., du Bois. Intracellular cytokine profiles and T cell activation in pulmonary sarcoidosis. *Cytokine*, 2008, Vol. 42, no. 3, pp. 289-292.
27. Huang H., Lu Z., Jiang C., Liu J., Wang Y., Xu Z. Imbalance between Th17 and regulatory T-Cells in sarcoidosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, Vol. 14, no. 11, pp. 21463-21473.
28. Judson M. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2015., Vol. 49, no. 1, pp. 63-78.
29. Kantrow S., Meyer K., Kidd P., Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 1997, Vol. 10, no. 12, pp. 2716-2721.
30. Kataria Y., Holter J. Immunology of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.*, 1997, Vol. 18, no. 4, pp. 719-739.
31. Kieszko R., Krawczyk P., Jankowska O., Chocholska S., Król A., Milanowski J. The clinical significance of interleukin 18 assessment in sarcoidosis patients. *Respir. Med.*, 2007, Vol. 101, no. 4, pp. 722-728.
32. Kotake S., Yago T., Kobashigawa T., Nanke Y. The plasticity of Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 7, 67. doi: 10.3390/jcm6070067.

33. Lawrence E., Brousseau K., Berger M., Kurman C., Marcon L., Nelson D. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, Vol. 137, no. 4, pp. 759-764.
34. Le V., Crouser E.D. Potential immunotherapies for sarcoidosis. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2018, Vol. 18, no. 4, pp. 399-407.
35. Leipe J., Grunke M., Dechant C., Reindl C., Kerzendorf U., Schulze-Koops H., Skapenko A. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 62, no. 10, pp. 2876-2885.
36. Lepzien R., Rankin G., Pourazar J., Muala A., Eklund A., Grunewald J., Blomberg A., Smed-Sörensen A. Mapping mononuclear phagocytes in blood, lungs, and lymph nodes of sarcoidosis patients. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, Vol. 105, no. 4, pp. 797-807.
37. Li Y., Cai L., Wang H., Wu P., Gu W., Chen Y., Hao H., Tang K., Yi P., Liu M., Miao S., Ye D. Pleiotropic regulation of macrophage polarization and tumorigenesis by formyl peptide receptor-2. *Oncogene*, 2011, Vol. 30, no. 36, pp. 3887-3899.
38. Li L., Silveira L.J., Hamzeh N., Gillespie M., Mroz P.M., Mayer A.S., Fingerlin T.E., Maier L.A. Beryllium-induced lung disease exhibits expression profiles similar to sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, Vol. 47, no. 6, pp. 1797-808.
39. Llanos O., Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med. Clin. North Am.*, 2019, Vol. 103, no. 3, pp. 527-534.
40. Locke L., Crouser E., White P., Julian M., Caceres E., Papp A., Le V., Sadee W., Schlesinger L. IL-13-regulated Macrophage Polarization during Granuloma Formation in an *In Vitro* Human Sarcoidosis Model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2019, Vol. 60, no. 1, pp. 84-95.
41. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: *in vivo* veritas. *Blood*, 2006, Vol. 108, no. 2, pp. 408-409.
42. Mantovani A., F. Marchesi A., Malesci L., Laghi P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2017, Vol. 14, no. 7, pp. 399-416.
43. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, pp. 677-686.
44. Martinez F., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage Activation and Polarization. *Front. Biosci.*, 2008, Vol. 13, pp. 453-461.
45. Mills K. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2008, Vol. 38, no. 10, pp. 2636-2649.
46. Minshall E., Tsiocopoulos A., Yasruel Z., Wallaert B., Akoum H., Vorng H., Tonnel A., Hamid Q. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 1997, Vol. 10, no. 9, pp. 2034-2039.
47. Möllers M., Aries S., Drömann D., Mascher B., Braun J., Dalhoff K. Intracellular cytokine repertoire in different T cell subsets from patients with sarcoidosis. *Thorax*, 2001, Vol. 56, no. 6, pp. 487-493.
48. Moller D., Forman J., Liu M., Noble P., Greenlee B., Vyas P., Holden D., Forrester J., Lazarus A., Wysocka M., Trinchieri G., Karp C. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 156, no. 12, pp. 4952-4960.
49. Moller D.R., Rybicki B.A., Hamzeh N.Y., Montgomery C.G., Chen E.S., Drake W., Fontenot A.P. Genetic, immunologic, and environmental basis of sarcoidosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, Vol. 14, Suppl. 6, pp. 429-436.
50. Mortaz E., Rezayat F., Amani D., Kiani A., Garssen J., Adcock I., Velayati A. The roles of T helper 1, T helper 17 and regulatory T cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, Vol. 15, no. 4, pp. 334-339.
51. Newman L.S., Rose C.S., Maier L.A. Medical progress: sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.*, 1997, Vol. 336, pp. 1224-1234.
52. Noor A., Knox K. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin. Dermatol.*, 2007, Vol. 25, no. 3, pp. 250-258.
53. Osińska I., Wołosz D., Domagała-Kulawik J. Association between M1 and M2 macrophages in bronchoalveolar lavage fluid and tobacco smoking in patients with sarcoidosis. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2014, Vol. 124, no. 7-8, pp. 359-364.
54. Ostadkarampour M., Eklund A., Moller D., Glader P., OlgartHöglund C., Lindén A., Grunewald J., Wahlström J. Higher levels of interleukin IL-17 and antigen-specific IL-17 responses in pulmonary sarcoidosis patients with Löfgren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, Vol. 178, no. 2, pp. 342-352.
55. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. Recent advances in chest medicine. *Chest*, 2018, Vol. 153, no. 6, pp. 1432-1442.
56. Prasse A., Georges C., Biller H., Hamm H., Matthys H., Luttmann W., Virchow J. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, Vol. 122, no. 2, pp. 241-248.
57. Prasse A., Pechkovsky D.V., Toews G.B., Schäfer M., Eggeling S., Ludwig C., Germann M., Kollert F., Zissel G., Müller-Quernheim J. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, no. 5, pp. 1685-1693.
58. Prokop S., Heppner F.L., Goebel H.H., Stenzel W. M2 polarized macrophages and giant cells contribute to myofibrosis in neuromuscular sarcoidosis. *Am. J. Pathol.*, 2011, Vol. 178, pp. 1279-1286.
59. Ramos-Casals M., Mañá J., Nardi N., Brito-Zerón P., Xaubet A., Sánchez-Tapias J.M., Cervera R., Font J.; HISPAMEC Study Group. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2005, Vol. 84, pp. 69-80.

60. Rappl G., Pabst S., Riemann D., Schmidt A., Wickenhauser C., Schütte W., Hombach A., Seliger B., Grohé C., Abken H. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. *Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 140, no. 1, pp. 71-83.
61. Ringkowski S., Paul S., Thomas., Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis. *Front. Pharmacol.*, 2014, no. 5, 233. doi: 10.3389/fphar.2014.00233
62. Rivera N., Hagemann-Jensen M., Ferreira M., Kullberg S., Eklund A., Martin N., Padyukov L., Grunewald J. Common variants of T-cells contribute differently to phenotypic variation in sarcoidosis. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 5623. doi: 10.1038/s41598-017-05754-7
63. Salah S., Abad S., Monnet D., Brézin A.P. Sarcoidosis. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2018, Vol. 41, no. 10, pp. 451-467.
64. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, Vol. 24, no. 1, pp. 59-65.
65. Schupp J.C., Vukmirovic M., Kaminski N., Prasse A. Transcriptome profiles in sarcoidosis and their potential role in disease prediction. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2017, Vol. 23, no. 5, pp. 487-492.
66. Schutyser E., Richmond A., van Damme J. Involvement of CC chemokine ligand 18 (CCL18) in normal and pathological processes. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, Vol. 78, pp. 14-26.
67. Shamaei M., Mortaz E., Pourabdollah M., Garssen J., Tabarsi P., Velayati A., Adcock I.M. Evidence for M2 macrophages in granulomas from pulmonary sarcoidosis: a new aspect of macrophage heterogeneity. *Hum. Immunol.*, 2018, Vol. 79, no. 1, pp. 63-69.
68. Shi T., Zhang T., Zhang L., Yang Y., Zhang H., Zhang F. The distribution and the fibrotic role of elevated inflammatory Th17 Cells in patients with primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, Vol. 94, no. 44, e1888. doi: 10.1097/MD.0000000000001888.
69. Shu U., Kuniwa M., Wu C., Maliszewski C., Vezzio N., Hakimi J., Gately M., Delespesse G. Activated T cells induce interleukin-12 production by monocytes via CD40-CD40 ligand interaction. *Eur. J. Immunol.*, 1995, Vol. 25, no. 4, pp. 1125-1128.
70. Standiford T.J. Macrophage polarization in sarcoidosis: an unexpected accomplice? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2019, Vol. 60, no. 1, pp. 9-10.
71. Tanabe T., Yamaguchi N., Okuda M., Ishimaru Y., Takahashi H. Immune system reaction against environmental pollutants. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 2015, Vol. 70, no. 2, pp. 115-119.
72. Tøndell A., Moen T., Børset M., Salvesen Ø., Rø A.D., Sue-Chu M. Bronchoalveolar lavage fluid IFN- γ ⁺ Th17 cells and regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis. *Mediators Inflamm.*, 2014, Vol. 2014, 438070. doi: 10.1155/2014/438070.
73. Wahlstrom J., Berlin M., Skold C., Wigzell H., Eklund A., Grunewald J. Phenotypic analysis of lymphocytes and monocytes/macrophages in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax*, 1999, Vol. 54, no. 4, pp. 339-346.
74. Wikén M., Idali F., Al Hayja M.A., Grunewald J., Eklund A., Wahlström J. No evidence of altered alveolar macrophage polarization, but reduced expression of TLR2, in bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *Respir. Res.*, 2010, Vol. 11, no. 1, 121121. doi: 10.1186/1465-9921-11-121.
75. Wojtan P., Mierzejewski M., Osińska I., Domagała-Kulawik J. Macrophage polarization in interstitial lung diseases. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol. 41, no. 2, pp. 159-164.
76. Ziegenhagen M., Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J. Intern. Med.*, 2003, Vol. 253, no. 1, pp. 18-30.

Авторы:

Малышева И.Е. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии — обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Россия

Тихонович Э.Л. — к.м.н., заведующая отделением респираторной терапии, Республиканская больница имени В.А. Баранова, г. Петрозаводск, Россия

Authors:

Malysheva I.E., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russian Federation

Tikhonovich E.L., PhD (Medicine), Head, Department of Respiratory Therapy, V. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

Олейник Е.К. — д.б.н., главный научный сотрудник, руководитель группы иммунологии, Институт биологии — обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Россия

Топчиева Л.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии — обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Россия

Балан О.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики Институт биологии — обособленное подразделение ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Россия

Oleinik E.K., PhD, MD (Biology), Chief Research Associate, Head of the Immunology Group, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russian Federation

Topchieva L.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russian Federation

Balan O.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russian Federation

Поступила 23.06.2020
Отправлена на доработку 01.10.2020
Принята к печати 28.11.2020

Received 23.06.2020
Revision received 01.10.2020
Accepted 28.11.2020