

Для цитирования: Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Стахеева М.Н. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 124–136. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

For citation: Fedorov A.A., Ermak N. A., Gerashchenko T.S., Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Rodionov E.O., Stakheyeva M.N. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 124–136. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ: МЕХАНИЗМЫ, МАРКЕРЫ И ФАКТОРЫ ИНДУКЦИИ

А.А. Федоров¹, Н.А. Ермак², Т.С. Геращенко¹, Е.Б. Топольницкий^{2,4},
Н.А. Шефер³, Е.О. Родионов^{1,2}, М.Н. Стахеева¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия³

Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 115³

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Россия⁴

Россия, 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96⁴

Аннотация

Макрофаги являются ключевыми компонентами врожденной иммунной системы. Вариативность участия макрофагов в различных патологических процессах, определяемая их функциональной поляризацией, открывает широкую перспективу для модуляции их функционального профиля для использования в терапевтических целях. **Цель исследования** – предоставить современные данные о процессе поляризации макрофагов, механизмах его регуляции, маркерах поляризации и факторах индукции. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базах данных Web of Science, Scopus и др. Найдено более 160 источников, посвященных изучению процесса поляризации макрофагов, из которых 121 включен в данный обзор. **Результаты.** В обзоре представлены данные о молекулярных механизмах и генных сигнатурах, ассоциированных с M1- и M2-поляризацией макрофагов, информация о метаболических, фенотипических признаках и цитокиновом профиле M1- и M2-макрофагов, а также освещены данные о факторах поляризации и мишенях их воздействия. **Заключение.** Представленные в обзоре сведения могут послужить информационной базой для разработки экспериментальных и клинических подходов для редактирования функционального профиля макрофагов с целью управления патологическими процессами с их участием.

Ключевые слова: макрофаги, пластичность, факторы поляризация.

POLARIZATION OF MACROPHAGES: MECHANISMS, MARKERS AND FACTORS OF INDUCTION

A.A. Fedorov¹, N.A. Ermak², T.S. Gerashchenko¹, E.B. Topolnitskiy^{2,4},
N.A. Shefer³, E.O. Rodionov^{1,2}, M.N. Stakheyeva¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny St., 634050, Tomsk, Russia. E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia²

Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia³

115, Lenina Ave., 634009, Tomsk, Russia³

Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia⁴

96, Ivana Chernykh St., 63406, Tomsk, Russia⁴

Abstract

Macrophages are key components of the innate immune system. The variability of the macrophage's participation in tumor progression, determined by their functional polarization, opens up a wide prospect for modulating their functional profile, primarily in the direction of increasing antitumor activity. **The purpose of the study** was to provide up-to-date data on the process of macrophage polarization, mechanisms of its regulation, polarization markers and induction factors. **Material and Methods.** A search was made for available literature sources published in Web of Science, Scopus and other databases. More than 160 sources devoted to the study of the process of macrophage polarization were found, of which 121 were included in this review. **Results.** This review presents data on the molecular mechanisms and gene signatures associated with M1 and M2 polarization of macrophages. We displayed information on metabolic, phenotypic characteristics and cytokine profile of M1- and M2-macrophages, as well as highlighted data on polarization factors and targets of their action. **Conclusion.** The information presented in the review can serve as an information base for the development of experimental and clinical approaches for editing the functional profile of macrophages in order to control their involvement in various pathological processes.

Key words: macrophages, plasticity, polarization factors.

Макрофаги являются ключевыми компонентами врожденной иммунной системы [1, 2]. Многообразие функций и вовлечение в разнообразные физиологические и патологические реакции организма, в т. ч. в воспаление и злокачественный рост, обусловлены таким свойством клеток моноцитарно-макрофагального звена, как пластичность. Пластичность макрофагов – способность клеток изменять свой фенотип и функциональную активность под влиянием различных факторов внутренней и внешней среды, в частности микроокружения. Пластичность макрофагов проявляется в процессе поляризации – обретения определенного функционального статуса [3]. Изучение роли макрофагов в феномене воспаления позволило открыть два функционально противоположных состояния данной клеточной популяции – M1- и M2-поляризованные макрофаги, реализующих опозитные активности цитотоксичности и регенерации.

Подобная функциональная амбивалентность присуща макрофагам и при вовлечении в патогенез злокачественного роста. Провоспалительные M1-макрофаги способны выступать как эффекторы противоопухолевой защиты [4], в то время как

M2-популяция содействует развитию опухоли как в первичных, так и в метастатических очагах благодаря своему вкладу в разрушение базальной мембраны, индукции ангиогенеза, рекрутированию лейкоцитов и общей иммуносупрессии [4]. По литературным данным, в опухолевой ткани M2-макрофаги преобладают над M1-популяцией, при этом инфильтрация опухоли M2-макрофагами связана с худшими показателями выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций [5–10]. Выявление признаков, факторов и условий поляризации, а также механизмов, опосредующих данный феномен, позволит определить пути направленной модуляции функциональным статусом макрофагов с целью управления их участием в патологических процессах.

Молекулярные механизмы M1-и M2-поляризации макрофагов

В основе поляризации лежит каскад молекулярных событий, начинающихся со связывания индуктора с соответствующим рецептором, с последующим внутриклеточным преобразованием сигнала через активацию молекулярных

мессенджеров, цитоплазматических и ядерных, индукцией экспрессии генов, перестройкой метаболизма клетки, аранжировкой поверхностных молекул, секрецией цитокинов и, в целом, изменением функционального статуса клетки [11]. Молекулы, вовлеченные в осуществление каждого из перечисленных этапов, являются потенциальными маркерами принадлежности макрофагов к M1- или M2-поляризации.

При воздействии провоспалительных стимулов, например, при взаимодействии интерферона гамма (IFN γ) с соответствующим рецептором IFN- γ R или липополисахарида (ЛПС) с TLR4, в макрофагах активируются IRF/STAT-канонические пути передачи сигналов. Данный каскад вовлекает следующие факторы транскрипции: NF- κ B, STAT1, STAT3, AP-1, SREBP-1 и HIF1 α , AP-1, PU.1, CCAAT/энхансер-связывающий белок- α (C/EBP- α), а также регуляторный фактор интерферона 5 (IRF5) [12], что приводит к M1-поляризации. Активация данных транскрипционных факторов запускает экспрессию таких функциональных молекул, как iNOS, COX-2, CD80, CD86 и MHC-II, и секрецию воспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12 и IL-23 [13–15].

Взаимодействие IL-4 и IL-13 с рецепторами IL-4/IL-13 активирует транскрипционный фактор STAT6, который, в свою очередь, запускает транскрипцию генов, типичных для поляризации M2, например, рецептора маннозы (Mrc), резистин-подобного белка α и хитины типа 3 (CHI3L3). Интересно, что STAT6 координирует и взаимодействует как с PPAR γ , так и с Крюппел-подобным фактором 4 (KLF4), членом семейства белков, которые вносят вклад в функциональную активность макрофагов. KLF4 взаимодействует со STAT6, индуцирует гены M2 (Arg-1, Mrc1, Fizz1, PPAR γ) и ингибирует гены M1 (TNF α , Cox-2, CCL5, iNOS) через секвестрацию коактиваторов, необходимых для активации NF- κ B. Ядерные рецепторы PPAR γ и PPAR δ контролируют подмножества генов, ассоциированных с активацией M2-макрофагов и с окислительным метаболизмом. KLF2 регулирует активацию макрофагов путем ингибирования активности NF- κ B/HIF-1 α . IL-4 также индуцирует активность с-Myc в макрофагах человека, которая контролирует гены активации M2 (Scarb1, Alox15 и Mrc1), а также активацию STAT6 и PPAR γ [14, 16–18]. IL-10 активирует STAT3-опосредованную экспрессию генов (Il-10, TGFB1, Mrc1), связанных с M2-подобным фенотипом [19]. STAT-опосредованная активация макрофагов регулируется членами семейства SOCS. IL-4 и IFN- γ (последний в сочетании со стимуляцией TLR) активируют SOCS1 и SOCS3, которые, в свою очередь, оказывают ингибирующее действие на STAT1 и STAT3 соответственно [19, 20]. Ядерный фактор NF- κ B играет важную и амбивалентную роль в M1/M2-поляризации. Несмотря на то, что его активация при взаимодей-

ствии соответствующего лиганда с TLR приводит к продукции медиаторов воспаления, связанных с M1-макрофагами, этот же фактор активирует генетическую программу, необходимую для разрешения воспаления и поляризации M2-OAM [21, 22]. Более того, индукция гомодимеров p50 NF- κ B необходима для поляризации M2 *in vitro* и *in vivo* [23].

Генные сигнатуры, ассоциированные с M1- и M2-поляризацией макрофагов

P. Italiani et al. [24] разработана модель *in vitro*, которая дала понимание процессов регуляции функциональной дифференцировки и поляризации моноцитов/макрофагов. В данной модели моноциты периферической крови человека подвергались последовательным изменениям в условиях микроокружения. С помощью транскриптомного анализа микрочипов были идентифицированы кластеры генов, которые имели отличия в экспрессии при разных фазах воспаления. При M1-поляризации, характерной для острой фазы воспаления, активировались следующие гены: *IL12B*, *PTX3*, *CCL4*, *IL1RN*, *TNF*, *IL6*, *CCL20*, *IL1A*, *ICAM1*, *NFKB1*, *TRAF1*, *SERPINB9*, *IL1F9*, *MAFF*, *CXCL1*, *DRAM*, *TNIP3*, *CCL2*, *SLAMF7*, *CCR7*, *TNFAIP6*, тогда как гены *P2RY5*, *FGL2*, *CD1D* ингибировались. При M2-поляризации, отмечаемой в фазу разрешения воспаления, отмечена активация генов *TREM2*, *A2M*, *NUPR1*, *CIQA*, *MS4A4A*, *APOE*, *APOC1*, *ADORA3*, *ADAMDEC1*, *CD59*, *TFPI*, *CCL3*, в то время как гены *FCER1A*, *LGALS2*, *PF4*, *CD69*, *CD93*, *NR4A2*, *VCAN*, *CD62L*, *ICAM3*, *NLRP3*, *ERG1* были ингибированы [24]. В экспериментальном исследовании G. Raes et al. (2002) выявлена связь M2-поляризации макрофагов с повышенной экспрессией генов *Arg1*, *Mrc1*, резистиноподобная молекула α (*FIZZ1*) и *Ym1* [25].

Метаболические признаки M1/M2-макрофагов

В зависимости от типа поляризации макрофаги проявляют различную метаболическую активность. Активация сигнальных путей, связанных с M1-поляризацией, вызывает метаболическое перепрограммирование клеток в сторону гликолиза, пентозофосфатного пути и синтеза жирных кислот.

Главной особенностью провоспалительных макрофагов является индукция гликолиза за счет повышенной регуляции транспортера глюкозы (GLUT1), который опосредует поглощение глюкозы [26]. Сверхэкспрессия GLUT1, члена семейства GLUT, в макрофагах связана с повышенным гликолизом и промежуточными продуктами пентозофосфатного пути, которые индуцируют продукцию активных форм кислорода (АФК) и экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как TNF α и IL-6 [27]. GLUT в макрофагах контролируется

HIF1 α , который регулирует экспрессию генов, кодирующих гликолитические ферменты, а также медиаторы воспаления [28].

Показано, что гликолитический фермент пируваткиназа M2 (PKM2) индуцирует экспрессию IL-1 β за счет активности HIF1 α [29]. Гликолиз, опосредованный PKM2, способствует активации воспаления путем модуляции фосфорилирования за счет эукариотического фактора инициации трансляции 2 альфа-киназы 2 (EIF2AK2) в макрофагах [30]. Активация гликолиза в M-1 макрофагах не только вырабатывает АТФ, но также поддерживает пентозофосфатный путь (PPP). PPP способствует воспалительным реакциям макрофагов, генерируя аминокислоты для синтеза белка, рибозу для нуклеотидов и NADPH для производства АФК с помощью NADPH-оксидазы [31]. Укороченный цикл трикарбоновых кислот рассматривается как метаболическая особенность макрофагов M1, приводящая к накоплению цитрата и сукцината [32]. Повышенный синтез ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) из цитрата удовлетворяет биосинтетические потребности воспалительных макрофагов, включая синтез жирных кислот, липидов и простагландинов [33]. Сукцинат связан с провоспалительной функцией макрофагов M1 [34]. Индуцированный LPS сукцинат в макрофагах усиливал продукцию IL-1 β за счет стабилизации HIF-1 α [35]. Сукцинат может косвенно стабилизировать HIF-1 α посредством индукции АФК [34].

Метаболизм M2-поляризованных макрофагов характеризуется усиленным процессом окислительного фосфорилирования (OXPHOS), окислением жирных кислот, глутаминолизом, катаболизмом триптофана с высвобождением кинуренина и синтезом полиаминов. Цикл трикарбоновых кислот в M2-макрофагах интактен и обеспечивает поставку субстратов для дыхательной цепи переноса электронов [28]. Повышенное потребление M2 макрофагами глутамина отражает относительно высокие уровни экспрессии как переносчиков глутамината, так и метаболических ферментов, что наблюдается (*in vitro* и *in vivo*) на моделях опухолей мышей и первичных опухоль-ассоциированных макрофагов человека [36, 37]. Сообщается, что в *in vitro* моделях глутамат-аммиачная лигаза (GLUL) поддерживает поляризацию M2, катализируя превращение глутамата в глутамин [38]. Таким образом, ингибирование GLUL способствует реполяризации M2-подобных макрофагов в M1-подобные, что сопровождается повышением гликолиза и образованием сукцината [38]. Данный факт указывает на существование метаболического взаимодействия между метаболизмом глюкозы и глутамината в регуляции функций макрофагов. Окисление жирных кислот является ключевым метаболическим процессом M2-макрофагов. Ингибирование окисления жирных кислот обработкой этиноксиром подавляло активацию пирин-

связывающего домена-3 (NLRP3) и последующую секрецию IL-1b и IL-18 в макрофагах человека и мыши [39]. Показано, что окисление жирных кислот необходимо для индуцированной пальмитатом активации воспаления NLRP3, который включает митохондриальные АФК [40].

В ряде исследований было показано, что активированные макрофаги в высокой степени экспрессируют рецептор фолиевой кислоты (FR- β) [41, 42], особенно активированные M2-макрофаги [43], тогда как в покоящихся макрофагах экспрессия FR- β отсутствует или наблюдается в меньшей степени. R. Samaniego et al. показали, что продукция переносчиков фолиевой кислоты различается между подтипами макрофагов. M1-макрофаги демонстрируют более высокую экспрессию RFC, тогда как FR β и PCFT преимущественно вырабатываются противовоспалительными макрофагами M2 [44]. Данный факт объясняет более высокое накопление 5-MTHF – основной формы фолиевой кислоты, обнаруженной в сыворотке – в M2-макрофагах *in vitro* и *in vivo*.

Фенотипические признаки M1- и M2-макрофагов

Поляризация макрофагов сопровождается экспрессией маркерных молекул, позволяющих классифицировать клеточные популяции по типу поляризации. Большинство маркерных молекул связано с реализуемой функцией, характерной для типа поляризации клетки.

CD68 и CD11b являются общими маркерами макрофагов [45, 46]. CD68 рассматривается как член семейства скавенджер-рецепторов, он значительно повышен в макрофагах, отвечающих на воспалительные стимулы. CD68 способен связывать модифицированные ЛПНП, фосфатидилсерин и апоптотические клетки, а также может быстро перемещаться между плазматической мембраной и эндосомами [46]. CD11b регулирует клеточную адгезию и миграцию лейкоцитов, хотя миграция может происходить только в присутствии субъединицы CD18. Помимо участия в различных реакциях адгезии, CD11b является рецептором комплемента C3bi, который опосредует поглощение чужеродных частиц [47].

К специфичным маркерам M1-макрофагов относят рецептор HLA-DR [48] и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) при воспалительных процессах [49], а также молекулы CD80, CD86, CD64, CD16, CD32, YKL-40 (CHI3L1) [50, 51]. Данные маркеры выполняют различные функции. HLA-DR играет роль в представлении пептидов, полученных из внеклеточных белков, Т-клеткам [52]. iNOS является ферментом, участвующим в продукции важного провоспалительного цитотоксического агента оксида азота (NO), который защищает хозяина от различных патогенов путем инактивации и уничтожения инфекционных

агентов [53]. CD80 и CD86 располагаются на поверхности антигенпрезентирующих клеток и отвечают за передачу сигналов Т-клеткам, когда они взаимодействуют со своими лигандами CD152 и CD28 [54]. FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16) являются рецепторами Fc-γ (FcγR), которые опосредуют фагоцитоз, высвобождение медиаторов воспаления и стимуляцию иммунного ответа в макрофагах [55]. YKL-40 (CHI3L1) – белок, относящийся к семейству хитиназоподобных, усиливает ангиогенез, индуцируется интерфероном γ [56, 57].

CD163 и CD206 являются основными маркерами для идентификации макрофагов M2 [58–60]. CD163 относится к членам семейства скавенджер-рецепторов, богатых цистеином (SRCR), для комплексов гаптоглобин-гемоглобин [61]. Но совсем недавно было показано, что CD163 является маркером M2-макрофагов только в сочетании с фактором транскрипции SMAF, таким образом, CD163 не может считаться маркером M2 при использовании в качестве уникального маркера [62]. CD206, или рецептор маннозы (MRC1), участвует в эндоцитозе, фагоцитозе и иммунном гомеостазе, способствуя удалению чужеродных гликопротеинов из организма [63]. Недавние исследования показали, что высокая экспрессия скавенджер-рецептора класса А (CD204) наблюдается на M2-подобных макрофагах. CD204 специфически экспрессируется на макрофагах и действует как паттерн-распознающий рецептор, способный связываться с большим количеством лигандов [64].

К маркерам M2-макрофагов также относят белки: MMP-9, SIGLEC1, Stabilin-1, YKL-39, ZEB1. MARCO является скавенджер-рецептором с коллагеновой структурой, который опосредует опсонин-независимый фагоцитоз [65]. Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) играет важную роль в функционировании иммунных клеток, является основным MMP, продуцируемым макрофагами человека. Делеция гена MMP-9 способствует привлечению эозинофилов и клеток Th2 в легкие во время воздействия аллергена [66]. SIGLEC1, (CD169) или связывающий сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобный лектин 1, был описан как маркер субпопуляции макрофагов, выделенной из костного мозга, лимфатических узлов, печени и селезенки. Эти клетки обладали способностью связывать эритроциты. Молекула CD169 сильно экспрессируется макрофагами, обнаруженными в подкапсульном синусе и мозговым вещество (M) лимфатических узлов и маргинальной зоне в селезенке [67]. Stabilin-1 (RS1), общий лимфатический эндотелиальный и сосудистый эндотелиальный рецептор-1 (CLEVER-1), действует как внутриклеточный сортирующий рецептор, который направляет хитиназоподобные белки SI-CLP и YKL-39 на секреторный путь [56]. SI-CLP и YKL-39, в свою очередь, регулируют рекрутирование

моноцитов и ангиогенез [56]. Stabilin-1 опосредует внутриклеточную сортировку и транспортировку по секреторному пути хитиназоподобных белков, связанных с воспалением и ремоделированием тканей [68]. ZEB1 – представитель семейства белков цинкового пальца, наиболее известен тем, что управляет эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) в раковых клетках, что способствует прогрессированию опухоли. Ключевым индуктором эпителиально-мезенхимального перехода в раковых клетках является транскрипционный фактор ZEB1, который экспрессируется злокачественными клетками на инвазивном фронте карциномы [69]. ZEB1 наделяет раковые клетки проинвазивным и стволовым фенотипом и определяет худший клинический прогноз при большинстве видов рака [70].

Аргиназа 1 (Arg1) и DECTIN-1 также являются фенотипическими индикаторами для выявления макрофагов M2. Arg1 – метаболический фермент, который катализирует гидролиз L-аргинина до мочевины и орнитина. Активность Arg1 в миелоидных клетках нарушает эффективный иммунитет против внутриклеточных патогенов, таких как *Mycobacterium tuberculosis* и *Toxoplasma gondii*, усугубляет рост опухоли, подавляя функцию Т-клеток, и ограничивает вызванное Т-клетками воспалительное повреждение тканей, подавляя функции эффекторных Т-клеток, способствуя активации регуляторных Т-клеток [71]. DECTIN-1 играет важную роль в противогрибковом врожденном иммунитете. DECTIN-1 экспрессируется на фагоцитах и является специфическим рецептором для β-глюканов [72].

Цитокины как маркеры M1- и M2-макрофагов

Цитокины и хемокины являются сигнальными молекулами, которые так же важны для жизнедеятельности организма, как гормоны и нейромедиаторы. Эти молекулы участвуют в регуляции различных процессов, начиная от местного и системного воспаления и заканчивая клеточной пролиферацией, хемотаксисом и восстановлением тканей. В зависимости от типа активации макрофаги способны продуцировать различного рода сигнальные молекулы [73].

M1-макрофаги продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, который включает в себя IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18 и IL-23, TNF-α и IFN I типа, а также секретируют следующие хемокины: CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13 и CXCL16; CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CCL15, CCL11, CCL19, CCL20, CX3CL1 [74, 75]. Хемокины, обладающие провоспалительными свойствами, продуцируются клетками в первую очередь для рекрутирования лейкоцитов в место возникновения инфекции или повреждения. Хемокины индуцируют в лейкоци-

тах экспрессию β 2-интегрина (LFA-1), который блокирует циркуляцию данных клеток и способствует диапедезу через эндотелий [76].

M2-макрофаги способны к продукции следующих цитокинов и хемокинов: IL-13, CCL1, CCL2, CCL13, CCL14, CCL17, CCL18, CCL22, CCL23, CCL24, CCL26 и IL-1R, IGFR [51]. Помимо вышеперечисленного, M2-макрофаги продуцируют IL-8, хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1), CXCL-10, воспалительный белок макрофагов (MCP) -1 β и CCL5 для привлечения нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов в противовоспалительном или регуляторном ответе [77]. Противовоспалительные цитокины имеют решающее значение для координации клеточно-опосредованного иммунного ответа и играют важную роль в модуляции иммунной системы. Противовоспалительные цитокины обычно регулируют рост, активацию клеток, ремоделирование матрикса, регенерацию, ангиогенез, дифференцировку и возвращение иммунных клеток к местам инфекции с целью контроля и уничтожения внутриклеточных патогенов, включая вирусы [76].

Факторы поляризации и мишени их воздействия

Факторы поляризации – факторы, приводящие к изменению фенотипа и функциональной активности моноцитов и макрофагов [11]. Изучение данных факторов и их мишеней открывает возможность целенаправленного управления поляризацией макрофагов *in vitro* и *in vivo* и воздействия на воспаление и опухолевую прогрессию.

Факторы дифференцировки M-CSF и GM-CSF, способствующие поляризации макрофагов

Главными цитокинами, регулирующими жизнеспособность, дифференцировку и рекрутирование клеток моноцитарно-макрофагального ряда, являются макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и гранулацитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). M-CSF представляет собой фактор роста, который обнаруживается в нормальных условиях, тогда как GM-CSF присутствует в нормальных условиях лишь в некоторых тканях, не обнаруживается системно за исключением воспаления [78]. M-CSF и GM-CSF активируют клетки посредством различных сигнальных путей. Рецептор M-CSF представляет собой гомодимер, образованный внеклеточным, трансмембранным и внутриклеточным доменом. Взаимодействие M-CSF и рецептора активирует такие пути, как PI3K/Akt и MEK-ERK1/2 и др. [79]. Рецептор GM-CSF представляет собой гетеродимерный рецептор, образованный двумя субъединицами: специфической лиганд-связывающей субъединицей (CSF2R α) и общей субъединицей передачи сигнала (CSF2R β). Взаимодействие

GM-CSF с рецептором активирует путь JAK2/STAT5 [80]. Транскриптомный анализ макрофагов, индуцированных из моноцитов путем M-CSF и GM-CSF, показал четкие различия между данными индукторами. Макрофаги, дифференцированные при использовании GM-CSF, экспрессируют более высокие уровни генов провоспалительных цитокинов, таких как TNF или IL-1 β , в ответ на LPS [81]. В исследовании *in vitro* было показано, что M-CSF индуцирует поляризацию макрофагов в сторону иммуносупрессивного фенотипа, и эти макрофаги экспрессируют высокие уровни противовоспалительного цитокина IL-10 и хемокина CCL2/MCP-1. Обработанные GM-CSF макрофаги были связаны с состоянием активации M1 макрофагов, поскольку вырабатываемые ими цитокины и хемокины относятся к провоспалительным (TNF- α , IL-6, IL-12p70, IL-23, IL-1 β , CCL22, CCL24, CCL5 и CCL1) [82].

Цитокины и хемокины, влияющие на M1-поляризацию макрофагов

Главным цитокином, вызывающим поляризацию макрофагов по M1-типу, является интерферон-гамма (IFN γ). Сигнальный путь был представлен выше. Показано, что IFN- γ совместно с лигандами Toll-подобных рецепторов действует на макрофаги, индуцируя их противоопухолевую активность, а также усиливая продукцию оксида азота (NO) и экспрессию провоспалительных молекул, TNF α и цитокинов семейства IL-12 [83]. Присутствие IL-17 в среде культивируемых моноцитов с целью индукции из них макрофагов увеличивает степень экспрессии генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и путей, связанных с трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов [84]. IL-32 способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги путем активации p38-MAPK и NF- κ B [85]. При транскриптомном анализе показано, что фактор тромбоцитов 4 (PF4), также известный как хемокин CXCL4, секретируемый при остром сосудистом повреждении, способствует обретению макрофагами, дифференцированными с помощью M-CSF, провоспалительного статуса, что проявляется в секреции высоких концентраций цитокинов IL-6 и TNF [86, 87].

Цитокины, влияющие на M2-поляризацию макрофагов

Для поляризации макрофагов в направлении M2-типа центральную роль, как было описано выше, играют IL-4, IL-13, IL-10.

CCL2, также известный как MCP-1, представляет собой классический хемокин, который способствует привлечению моноцитов в ткани. Присутствие CCL-2 во время поляризации приводит к проявлению менее выраженного провоспалительного фенотипа, со сниженным уровнем экспрессии IL-6 [88]. CCL2 также важен в микроокружении опухоли, где в сочетании с

IL-6 способствует увеличению жизнеспособности клеток CD11b⁺ за счет увеличения экспрессии антиапоптотических белков (например, cFLIP, Bcl-2 и Bcl-X) и блокирования расщепления каспазы-8. Эти клетки также проявляют повышенную экспрессию противовоспалительных маркеров, таких как CD206 [89].

SCL8 (MCP2) – хемоаттрактантный белок моноцитов, участвует в иммунном ответе, привлекая моноциты, Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (NK), базофилы, тучные клетки и эозинофилы. SCL8 высоко экспрессируется во время инволюции молочной железы и усиливает инфильтрацию макрофагов подтипа M2 на второй фазе инволюции [90].

Изолированное применение IL-6 приводит к активации пути STAT3, увеличению экспрессии CD206, CD163 и продукции IL-10 и TGFβ в макрофагах опухолевого микроокружения [91]. Эти данные предполагают, что как SCL2, так и IL-6 индуцируют в макрофагах клеточный фенотип со сниженными воспалительными и повышенными иммуносупрессивными характеристиками, способствующий росту опухоли.

Цитокин IL-34 играет ключевую роль в развитии остеокластов и микроглии в ЦНС и связан с ревматоидным артритом [92]. Моноциты, дифференцированные с помощью IL-34, подобны M-CSF-индуцированным макрофагам, но демонстрируют повышенную фагоцитарную активность и более высокую продукцию IL-10 и SCL-17 после стимуляции. Данные различия объясняются способностью IL-34 связываться с рецепторами, отличными от CSF-1R [93]. Макрофаги, дифференцированные с помощью IL-34, демонстрируют выраженный противовоспалительный, иммуносупрессивный фенотип, который в опухолях связан с более низким уровнем инфильтрации цитотоксическими CD8⁺-Т-лимфоцитами [94].

Метаболические факторы

M1-/M2-поляризации

Метаболические факторы, способствующие поляризации M1- макрофагов

Как было показано выше, преобладание гликолиза над процессом митохондриального окислительного фосфорилирования является признаком M1-макрофагов. Главным индуктором гликолиза являются бактериальные агенты, в частности LPS. Активация провоспалительных макрофагов M1 *in vitro* путем воздействия на них LPS усиливает гликолиз и подавляет OXPHOS [95]. Хотя гликолиз менее эффективен для производства АТФ, чем OXPHOS, было высказано предположение, что переключение на процессы гликолиза играет важную роль для быстрой продукции молекул АТФ и образования промежуточных продуктов биосинтеза, необходимых для синтеза воспалительных цитокинов [96].

Метаболические факторы, способствующие дифференцировке M2-макрофагов

Гипоксия является главным индуктором, влияющим на функциональный профиль M2-макрофагов. В условиях гипоксии макрофаги проявляют низкую фагоцитарную способность, повышенную экспрессию CD206, CD40, а также повышенную продукцию VEGF, поддерживающую ангиогенез [97]. Индуцируемые гипоксией факторы HIF-1α и HIF-2α по-разному экспрессируются в M1- и M2-поляризованных макрофагах и регулируют индуцибельные NOS2 (M1) и аргиназу 1 (M2) соответственно [21, 22, 98].

Эпигенетические факторы

Эпигенетический уровень регуляции имеет решающее значение для дифференцировки и функционального перепрограммирования макрофагов [99]. В целом эпигенетические изменения можно разделить на три основные категории: метилирование ДНК; посттрансляционные модификации гистонов; некодирующая РНК [100].

Метилирование ДНК характеризуется переносом метильной группы на цитозинное кольцо ДНК с помощью ДНК-метилтрансфераз (DNMT) с образованием 5-метилцитозина (5mC) [101]. В литературе встречаются данные о специфическом влиянии ДНК-метилтрансфераз на формирование фенотипа макрофагов. Так, нокдаун DNMT3b способствует поляризации макрофагов в сторону M2-фенотипа в клетках RAW264.7 [102]. DNMT1 участвует в поляризации M1 путем подавления гена SOCS1 и последующего увеличения продукции TNF и IL-6 [103]. Сверхэкспрессия DNMT1 способствует индуцированной LPS и IFN-γ активации M1-макрофагов, тогда как ингибирование DNMT1 ослабляет ее [103].

К посттрансляционным модификациям гистонов относятся такие процессы, как ацетилирование и метилирование [104]. Ацетилированию и деацетилированию способствуют гистоновые ацетилтрансферазы (HATs) и гистоновые деацетилазы (HDACs) соответственно. Метилирование и деметилирование гистонов достигается с помощью гистоновых метилтрансфераз (HMT) и гистоновых деметилаз (HDM) соответственно [105]. Одним из типичных ферментов, участвующим в метилировании гистонов, является SMYD3, метилтрансфераза H3K4, которая, как было показано, положительно регулирует поляризацию M2 макрофагов [106]. Уровень экспрессии данного фермента увеличивается в макрофагах, происходящих из моноцитов человека, при воздействии комбинации M-CSF, IL-4 и IL-13 и снижается при стимуляции M1 макрофагов [106]. Другим эпигенетическим ферментом, который регулирует фенотип макрофагов, является Jmjd3, деметилаза H3K27. Jmjd3 также был признан важным регулятором поляризации M2 благодаря индукции Irf4, Arg1, CD206 и других

маркеров M2-макрофагов в костном мозге мышей, стимулированных IL-4 и IL-4 в сочетании с IL-13 [107]. Ацетилирование белка гистона-3 (H3) является важным регулятором фенотипической экспрессии макрофагов [108]. Имеются обширные данные относительно роли гистондеацетилазы-3 (HDAC3). HDAC3 блокирует передачу сигналов NFκB путем деацетилирования субъединицы p65 NFκB и обеспечения ее связи с IκB-α [109]. HDAC3 является ключевым регулятором поляризации M1-макрофагов и препятствует поляризации M2-макрофагов [110].

Накапливающиеся данные подтверждают важную роль нескольких miRs в процессе поляризации макрофагов. В частности, miR-155 и miR-223 участвуют в модуляции состояния активации макрофагов путем воздействия на SOCS1, C/EBP и Pknox1 [111]. Сверхэкспрессия или отсутствие активности miR-155 способствует изменению фенотипа макрофагов к M1 или M2 соответственно, подтверждая, что miR-155 играет центральную роль в регуляции Akt-зависимой поляризации M1/M2-макрофагов. Также показано, что miR-155 подавляет экспрессию IL-13R α1, ингибируя сдвиг поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2 [112, 113].

Предшественник miR let-7c, который является членом семейства let-7, экспрессируется на более высоком уровне в M2-макрофагах, чем в M1-макрофагах. Соответственно, активация let-7c в макрофагах снижает фенотип M1 и способствует поляризации M2, направленной на C/EBP-d [114, 115].

miR-146, miR-125b, miR-155 и miR-9 могут ингибировать передачу сигналов TLR4/IL-1R, регулируя IRAK-1, TRAF6, IKKε, p50 NF-κB и TNF-α [114]. Кроме того, miR-17, miR-20a и miR-106a снижают уровень экспрессии сигнального регуляторного белка (SIRPα), важного маркера, связанного с дифференцировкой макрофагов. miR-98 и miR-21 подавляют экспрессию воспалительных генов в моноцитах и макрофагах, контролируя уровень IL-10 [11].

Цитостатики как фактор поляризации макрофагов

Цитостатические химиопрепараты оказывают выраженное воздействие на функциональный

профиль макрофагов. Направленность данного воздействия зависит от используемого средства, его дозы, режима, а также комбинации с другими препаратами. Так, доцетаксел способствовал дифференцировке первичных моноцитов в провоспалительные M1-макрофаги [116]. Моноциты, обработанные доцетакселом, демонстрировали повышенную секрецию IL-8 и IL-1β [116]. Комбинация паклитаксела с низкими дозами циклофосфамида приводила к накоплению макрофагов с противоопухолевой активностью [117]. Циклофосфамид в монорежиме увеличивал продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-12 и снижал продукцию противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-β в перитонеальных макрофагах мышей *in vivo* [118]. Однако применение комбинации циклофосфамида, паклитаксела и доксорубина в экспериментальных моделях рака легких (LLC1s) и метастатического рака молочной железы (MMTV-PyMT) приводило к значительному увеличению количества CD206+опухолеассоциированных макрофагов. После химиотерапии M2-макрофаги накапливались в васкуляризованных областях опухоли, обогащенных хемокином CXCL12, что, в свою очередь, вызывало ревазуляризацию и рецидивирование опухоли [119].

Заключение

Поляризация макрофагов индуцируется разнообразными факторами химического, физического и биологического происхождения и проявляется изменениями на геномном, транскриптомном, эпигеномном, фенотипическом, метаболическом уровнях. Молекулярные маркеры поляризации макрофагов тесно связаны с сигнальными путями, опосредующими данный процесс, и могут быть определены как потенциальные мишени для управления функциональным статусом данной клеточной популяции, а факторы, индуцирующие поляризацию, – как средства достижения нужного состояния. Представленные сведения могут послужить информационной базой для разработки экспериментальных и клинических подходов для редактирования функционального профиля макрофагов с целью управления патологическими процессами, в которых они играют ключевую регуляторную роль.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013; 496(7446): 445–55. doi: 10.1038/nature12034.
2. Ma W.-T., Gao F., Gu K., Chen D.-K. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Front Immunol*. 2019; 10(1140). doi: 10.3389/fimmu.2019.01140.
3. Sica A., Erreni M., Allavena P., Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72(21): 4111–26. doi: 10.1007/s00018-015-1995-y.
4. Das A., Sinha M., Datta S., Abas M., Chaffee S., Sen C.K., Roy S. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am J Pathol*. 2015; 185(10): 2596–606. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.06.001.
5. Cheng Z., Zhang D., Gong B., Wang P., Liu F. CD163 as a novel target gene of STAT3 is a potential therapeutic target for gastric cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(50): 87244–62. doi: 10.18632/oncotarget.20244.
6. Lan C., Huang X., Lin S., Huang H., Cai Q., Wan T., Lu J., Liu J. Expression of M2-polarized macrophages is associated with poor prognosis for advanced epithelial ovarian cancer. *Tech Cancer Res Treat*. 2013; 12(3): 259–67. doi: 10.7785/tert.2012.500312.
7. Medrek C., Pontén F., Jirstrom K., Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC cancer*. 2012; 12: 306. doi: 10.1186/1471-2407-12-306.
8. Xu L., Zhu Y., Chen L., An H., Zhang W., Wang G., Lin Z., Xu J. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(9): 3142–50. doi: 10.1245/s10434-014-3601-1.
9. Zhang H., Wang X., Shen Z., Xu J., Qin J., Sun Y. Infiltration of diametrically polarized macrophages predicts overall survival of patients with gastric cancer after surgical resection. *Gastric Cancer*. 2015; 18(4): 740–50. doi: 10.1007/s10120-014-0422-7.

10. Zhang W.J., Wang X.H., Gao S.T., Chen C., Xu X.Y., Sun Q., Zhou Z.H., Wu G.Z., Yu Q., Xu G., Yao Y.Z., Guan W.X. Tumor-associated macrophages correlate with phenomenon of epithelial-mesenchymal transition and contribute to poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. *J Surg Res.* 2018; 222: 93–101. doi: 10.1016/j.jss.2017.09.035.
11. Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol.* 2014; 5: 614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
12. Juhas U., Ryba-Stanislawowska M., Szargiej P., Myśliwska J. Different pathways of macrophage activation and polarization. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online).* 2015; 69: 496–502. doi: 10.5604/17322693.1150133.
13. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(1): 23–35. doi: 10.1038/nri978.
14. Szanto A., Balint B.L., Nagy Z.S., Barta E., Dezso B., Pap A., Szeles L., Poliska S., Oros M., Evans R.M., Barak Y., Schwabe J., Nagy L. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity.* 2010; 33(5): 699–712. doi: 10.1016/j.immuni.2010.11.009.
15. Takeda Y., Costa S., Delamarre E., Roncal C., Leite de Oliveira R., Squadrito M.L., Finisguerra V., Deschoemaeker S., Bruyère F., Wenes M., Hamm A., Serneels J., Magat J., Bhattacharyya T., Anisimov A., Jordan B.F., Alitalo K., Maxwell P., Gallez B., Zhuang Z.W., Saito Y., Simons M., De Palma M., Mazzone M. Macrophage skewing by Phd2 haploinsufficiency prevents ischaemia by inducing arteriogenesis. *Nature.* 2011; 479(7371): 122–6. doi: 10.1038/nature10507.
16. Kang K., Reilly S.M., Karabacak V., Gangl M.R., Fitzgerald K., Hatano B., Lee C.H. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2008; 7(6): 485–95. doi: 10.1016/j.cmet.2008.04.002.
17. Odegaard J.I., Ricardo-Gonzalez R.R., Goforth M.H., Morel C.R., Subramanian V., Mukundan L., Red Eagle A., Vats D., Brombacher F., Ferrante A.W., Chawla A. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007; 447(7148): 1116–20. doi: 10.1038/nature05894.
18. Odegaard J.I., Ricardo-Gonzalez R.R., Red Eagle A., Vats D., Morel C.R., Goforth M.H., Subramanian V., Mukundan L., Ferrante A.W., Chawla A. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR δ ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2008; 7(6): 496–507. doi: 10.1016/j.cmet.2008.04.003.
19. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002; 23(11): 549–55. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02302-5.
20. Sica A., Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest.* 2007; 117(5): 1155–66. doi: 10.1172/jci31422.
21. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., Charles K.A., Kulbe H., Thompson R.G., Robinson S.C., Balkwill F.R. «Re-educating» tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B. *J Exp Med.* 2008; 205(6): 1261–8. doi: 10.1084/jem.20080108.
22. Lawrence T., Gilroy D.W. Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int J Exp Pathol.* 2007; 88(2): 85–94. doi: 10.1111/j.1365-2613.2006.00507.x.
23. Porta C., Rimoldi M., Raes G., Brys L., Ghezzi P., Di Liberto D., Dieli F., Ghisletti S., Natoli G., De Baetselier P., Mantovani A., Sica A. Tolerance and M2 (alternative) macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor κ B. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(35): 14978–83. doi: 10.1073/pnas.0809784106.
24. Italiani P., Mazza E.M., Lucchesi D., Cifola I., Gemelli C., Grande A., Battaglia C., Biccato S., Boraschi D. Transcriptomic profiling of the development of the inflammatory response in human monocytes in vitro. *PloSone.* 2014; 9(2): e87680. doi: 10.1371/journal.pone.0087680.
25. Raes G., De Baetselier P., Noël W., Beschlin A., Brombacher F., Hassanzadeh Gh G. Differential expression of FIZZ1 and Ym1 in alternatively versus classically activated macrophages. *J Leukos Biol.* 2002; 71(4): 597–602.
26. Netea-Maier R.T., Smit J.W.A., Netea M.G. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: A mutual relationship. *Cancer Lett.* 2018; 413: 102–9. doi: 10.1016/j.canlet.2017.10.037.
27. Freerman A.J., Johnson A.R., Sacks G.N., Milner J.J., Kirk E.L., Troester M.A., Macintyre A.N., Goraksha-Hicks P., Rathmell J.C., Makowski L. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *J Biol Chem.* 2014; 289(11): 7884–96. doi: 10.1074/jbc.M113.522037.
28. Viola A., Munari F., Sánchez-Rodríguez R., Scolaro T., Castegna A. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front Immunol.* 2019; 10: 1462. doi: 10.3389/fimmu.2019.01462.
29. Palsson-McDermott E.M., Curtis A.M., Goel G., Lauterbach M.A., Sheedy F.J., Gleeson L.E., van den Bosch M.W., Quinn S.R., Domingo-Fernandez R., Johnston D.G., Jiang J.K., Israelsen W.J., Keane J., Thomas C., Clish C., Vander Heiden M., Xavier R.J., O'Neill L.A. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages. *Cell Metab.* 2015; 21(1): 65–80. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.005.
30. Xie M., Yu Y., Kang R., Zhu S., Yang L., Zeng L., Sun X., Yang M., Billiar T.R., Wang H., Cao L., Jiang J., Tang D. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation. *Nature Commun.* 2016; 7: 13280. doi: 10.1038/ncomms13280.
31. Nagy C., Haschemi A. Time and Demand are Two Critical Dimensions of Immunometabolism: The Process of Macrophage Activation and the Pentose Phosphate Pathway. *Front Immunol.* 2015; 6: 164. doi: 10.3389/fimmu.2015.00164.
32. Williams N.C., O'Neill L.A.J. A Role for the Krebs Cycle Intermediate Citrate in Metabolic Reprogramming in Innate Immunity and Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 141. doi: 10.3389/fimmu.2018.00141.
33. Infantino V., Convertini P., Cucci L., Panaro M.A., Di Noia M.A., Calvello R., Palmieri F., Iacobazzi V. The mitochondrial citrate carrier: a new player in inflammation. *Biochem J.* 2011; 438(3): 433–6. doi: 10.1042/bj20111275.
34. Van den Bossche J., O'Neill L.A., Menon D. Macrophage Immunometabolism: Where Are We (Going)? *Trends Immunol.* 2017; 38(6): 395–406. doi: 10.1016/j.it.2017.03.001.
35. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature.* 2013; 496(7444): 238–42. doi: 10.1038/nature11986.
36. Choi J., Stradmann-Bellinghausen B., Yakubov E., Savaskan N.E., Régnier-Vigouroux A. Glioblastoma cells induce differential glutamatergic gene expressions in human tumor-associated microglia/macrophages and monocyte-derived macrophages. *Cancer Biol Ther.* 2015; 16(8): 1205–13. doi: 10.1080/15384047.2015.1056406.
37. Colegio O.R., Chu N.Q., Szabo A.L., Chu T., Rhebergen A.M., Jairam V., Cyrus N., Brokowski C.E., Eisenbarth S.C., Phillips G.M., Cline G.W., Phillips A.J., Medzhitov R. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature.* 2014; 513(7519): 559–63. doi: 10.1038/nature13490.
38. Palmieri E.M., Menga A., Martín-Pérez R., Quinto A., Riera-Domingo C., De Tullio G., Hooper D.C., Lamers W.H., Ghesquière B., McVicar D.W., Guarini A., Mazzone M., Castegna A. Pharmacologic or Genetic Targeting of Glutamine Synthetase Skews Macrophages toward an M1-like Phenotype and Inhibits Tumor Metastasis. *Cell Rep.* 2017; 20(7): 1654–66. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.054.
39. Moon J.S., Nakahira K., Chung K.P., DeNicola G.M., Koo M.J., Pabón M.A., Rooney K.T., Yoon J.H., Ryter S.W., Stout-Delgado H., Choi A.M. NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Nature Med.* 2016; 22(9): 1002–12. doi: 10.1038/nm.4153.
40. Wen H., Gris D., Lei Y., Jha S., Zhang L., Huang M.T., Brickey W.J., Ting J.P. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nature Immunol.* 2011; 12(5): 408–15. doi: 10.1038/ni.2022.
41. Frigerio B., Bizzoni C., Jansen G., Leamon C.P., Peters G.J., Low P.S., Matherly L.H., Figini M. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): 125. doi: 10.1186/s13046-019-1123-1.
42. Shen J., Hu Y., Putt K.S., Singhal S., Han H., Visscher D.W., Murphy L.M., Low P.S. Assessment of folate receptor alpha and beta expression in selection of lung and pancreatic cancer patients for receptor targeted therapies. *Oncotarget.* 2018; 9(4): 4485–95. doi: 10.18632/oncotarget.23321.
43. Puig-Kröger A., Sierra-Filardi E., Domínguez-Soto A., Samaniego R., Corcuera M.T., Gómez-Aguado F., Ratnam M., Sánchez-Mateos P., Corbi A.L. Folate receptor beta is expressed by tumor-associated macrophages and constitutes a marker for M2 anti-inflammatory/regulatory macrophages. *Cancer Res.* 2009; 69(24): 9395–403. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-2050.
44. Samaniego R., Palacios B.S., Domínguez-Soto A., Vidal C., Salas A., Matsuyama T., Sánchez-Torres C., de la Torre I., Miranda-Carús M.E., Sánchez-Mateos P., Puig-Kröger A. Macrophage uptake and accumulation of folates are polarization-dependent in vitro and in vivo and are regulated by activin A. *J Leukos Biol.* 2014; 95(5): 797–808. doi: 10.1189/jlb.0613345.
45. Schmid M.C., Khan S.Q., Kaneda M.M., Pathria P., Shepard R., Louis T.L., Anand S., Woo G., Leem C., Faridi M.H., Geraghty T., Rajagopalan A., Gupta S., Ahmed M., Vazquez-Padron R.I., Cheres D.A.,

- Gupta V, Varner J.A. Integrin CD11b activation drives anti-tumor innate immunity. *Nature Commun.* 2018; 9(1): 5379. doi: 10.1038/s41467-018-07387-4.
46. Chistiakov D.A., Killingsworth M.C., Myasoedova V.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest.* 2017; 97(1): 4–13. doi: 10.1038/labinvest.2016.116.
47. Khan S.Q., Khan I., Gupta V. CD11b Activity Modulates Pathogenesis of Lupus Nephritis. *Front Med.* 2018; 5. doi: 10.3389/fmed.2018.00052.
48. Helm O., Held-Feindt J., Schäfer H., Sebels S. M1 and M2: there is no «good» and «bad»-How macrophages promote malignancy-associated features in tumorigenesis. *Oncoimmunology.* 2014; 3(7): e946818. doi: 10.4161/21624011.2014.946818.
49. Ley K. M1 Means Kill; M2 Means Heal. *J Immunol.* 2017; 199(7): 2191–3. doi: 10.4049/jimmunol.1701135.
50. Mantovani A., Biswas S.K., Goddard M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol.* 2013; 229(2): 176–85. doi: 10.1002/path.4133.
51. Tarique A.A., Logan J., Thomas E., Holt P.G., Sly P.D., Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 2015; 53(5): 676–88. doi: 10.1165/rcmb.2015-0012OC.
52. Saraiva D.P., Jacinto A., Borralho P., Braga S., Cabral M.G. HLA-DR in Cytotoxic T Lymphocytes Predicts Breast Cancer Patients' Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Front Immunol.* 2018; 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.02605.
53. Xue Q., Yan Y., Zhang R., Xiong H. Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(12). doi: 10.3390/ijms19123805.
54. Soskic B., Jeffery L.E., Kennedy A., Gardner D.H., Hou T.Z., Halliday N., Williams C., Janman D., Rowshanravan B., Hirschfield G.M., Sansom D.M. CD80 on Human T Cells Is Associated With FoxP3 Expression and Supports Treg Homeostasis. *Front Immunol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.577655.
55. Devaraj S., Chen X., Adams-Huet B., Jialal I. Increased expression of Fc-γ receptors on monocytes in patients with nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(9): E1510-5. doi: 10.1210/jc.2013-2112.
56. Kzhyshkowska J., Mamidi S., Gratchev A., Kremmer E., Schmutzmaier C., Krusel L., Haus G., Utikal J., Schledzewski K., Scholtze J., Goerdts S. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. *Blood.* 2006; 107(8): 3221–8. doi: 10.1182/blood-2005-07-2843.
57. Pouyafar A., Heydarabad M.Z., Mahboob S., Mokhtarzadeh A., Rahbarghazi R. Angiogenic potential of YKL-40 in the dynamics of tumor niche. *Biomed Pharmacother.* 2018; 100: 478–85. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.050.
58. Rebelo S.P., Pinto C., Martins T.R., Harrer N., Estrada M.F., Loza-Alvarez P., Cabeçadas J., Alves P.M., Gualda E.J., Sommergruber W., Brito C. 3D-3-culture: A tool to unveil macrophage plasticity in the tumour microenvironment. *Biomaterials.* 2018; 163: 185–97. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.02.030.
59. Tedesco S., Bolego C., Toniolo A., Nassi A., Fadini G.P., Locati M., Cignarella A. Phenotypic activation and pharmacological outcomes of spontaneously differentiated human monocyte-derived macrophages. *Immunobiology.* 2015; 220(5): 545–54. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.008.
60. Wang S., Zhang J., Sui L., Xu H., Piao Q., Liu Y., Qu X., Sun Y., Song L., Li D., Peng L., Hua S., Hu G., Chen J. Antibiotics induce polarization of pleural macrophages to M2-like phenotype in patients with tuberculous pleuritis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 14982. doi: 10.1038/s41598-017-14808-9.
61. Garton T., Keep R.F., Hua Y., Xi G. CD163, a Hemoglobin/Haptoglobin Scavenger Receptor, After Intracerebral Hemorrhage: Functions in Microglia/Macrophages Versus Neurons. *Transl Stroke Res.* 2017; 8(6): 612–6. doi: 10.1007/s12975-017-0535-5.
62. Barros M.H., Hauck F., Dreyer J.H., Kempkes B., Niedobitek G. Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. *PloSone.* 2013; 8(11): e80908. doi: 10.1371/journal.pone.0080908.
63. Tsuchiya K., Suzuki Y., Yoshimura K., Yasui H., Karayama M., Hozumi H., Furuhashi K., Enomoto N., Fujisawa T., Nakamura Y., Inui N., Yokomura K., Suda T. Author Correction: Macrophage Mannose Receptor CD206 Predicts Prognosis in Community-acquired Pneumonia. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 3324. doi: 10.1038/s41598-020-58958-9.
64. Komohara Y., Jinushi M., Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. *Cancer Sci.* 2014; 105(1): 1–8. doi: 10.1111/cas.12314.
65. Jing J., Yang I.V., Hui L., Patel J.A., Evans C.M., Prikeris R., Kobzik L., O'Connor B.P., Schwartz D.A. Role of macrophage receptor with collagenous structure in innate immune tolerance. *J Immunol.* 2013; 190(12): 6360–7. doi: 10.4049/jimmunol.1202942.
66. McMillan S.J., Kearley J., Campbell J.D., Zhu X.W., Larbi K.Y., Shipley J.M., Senior R.M., Nourshargh S., Lloyd C.M. Matrix metalloproteinase-9 deficiency results in enhanced allergen-induced airway inflammation. *J Immunol.* 2004; 172(4): 2586–94. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2586.
67. Chávez-Galán L., Ollerós M.L., Vesin D., García I. Much More than M1 and M2 Macrophages, There are also CD169(+) and TCR(+) Macrophages. *Front Immunol.* 2015; 6: 263. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263.
68. Liu T., Larionova I., Litviakov N., Riabov V., Zavyalova M., Tsyganov M., Buldakov M., Song B., Moganti K., Kazantseva P., Slonimskaya E., Kremmer E., Flatley A., Klüter H., Cherdynstseva N., Kzhyshkowska J. Tumor-associated macrophages in human breast cancer produce new monocyte attracting and pro-angiogenic factor YKL-39 indicative for increased metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Oncoimmunology.* 2018; 7(6): e1436922. doi: 10.1080/2162402x.2018.1436922.
69. Wellner U., Schubert J., Burk U.C., Schmalhofer O., Zhu F., Sonntag A., Waldvogel B., Vannier C., Darling D., zur Hausen A., Branton V.G., Morton J., Sansom O., Schüler J., Stemmler M.P., Herzberger C., Hopt U., Keck T., Brabletz S., Brabletz T. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nature Cell Biol.* 2009; 11(12): 1487–95. doi: 10.1038/ncb1998.
70. Hill L., Browne G., Tulchinsky E. ZEB/miR-200 feedback loop: at the crossroads of signal transduction in cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132(4): 745–54. doi: 10.1002/ijc.27708.
71. Stoermer K.A., Burrack A., Oko L., Montgomery S.A., Borst L.B., Gill R.G., Morrison T.E. Genetic ablation of arginase 1 in macrophages and neutrophils enhances clearance of an arthritogenic alphavirus. *J Immunol.* 2012; 189(8): 4047–59. doi: 10.4049/jimmunol.1201240.
72. Kalia N., Singh J., Kaur M. The role of dectin-1 in health and disease. *Immunobiology.* 2021; 226(2): 152071. doi: 10.1016/j.imbio.2021.152071.
73. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol.* 2014; 5: 491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
74. Atri C., Guerfali F.Z., Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6). doi: 10.3390/ijms19061801.
75. Zheng X., Turkowski K., Mora J., Brüne B., Seeger W., Weigert A., Savi R. Redirecting tumor-associated macrophages to become tumoricidal effectors as a novel strategy for cancer therapy. *Oncotarget.* 2017; 8(29): 48436–52. doi: 10.18632/oncotarget.17061.
76. Turner M.D., Nedjai B., Hurst T., Pennington D.J. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843(11): 2563–82. doi: 10.1016/j.bbamer.2014.05.014.
77. Verreck F.A., de Boer T., Langenberg D.M., van der Zanden L., Ottenhoff T.H. Phenotypic and functional profiling of human proinflammatory type-1 and anti-inflammatory type-2 macrophages in response to microbial antigens and IFN-γ and CD40L-mediated costimulation. *J Leukoc Biol.* 2006; 79(2): 285–93. doi: 10.1189/jlb.0105015.
78. Wicks I.P., Roberts A.W. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nature Rev Rheumatol.* 2016; 12(1): 37–48. doi: 10.1038/nrrheum.2015.161.
79. Stanley E.R., Chitu V. CSF-1 receptor signaling in myeloid cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(6). doi: 10.1101/cshperspect.a021857.
80. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nature Rev Immunol.* 2008; 8(7): 533–44. doi: 10.1038/nri2356.
81. Lacey D.C., Achuthan A., Fleetwood A.J., Dinh H., Roiniotis J., Scholz G.M., Chang M.W., Beckman S.K., Cook A.D., Hamilton J.A. Defining GM-CSF- and macrophage-CSF-dependent macrophage responses by in vitro models. *J Immunol.* 2012; 188(11): 5752–65. doi: 10.4049/jimmunol.1103426.
82. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *J Leukoc Biol.* 2016; 100(3): 481–9. doi: https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-144R.
83. Müller E., Christopoulos P.F., Halder S., Lunde A., Beraki K., Speth M., Øyenebråten I., Corthay A. Toll-Like Receptor Ligands and Interferon-γ Synergize for Induction of Antitumor M1 Macrophages. *Front Immunol.* 2017; 8: 1383. doi: 10.3389/fimmu.2017.01383.
84. Wang C.Q.F., Suárez-Fariñas M., Nograles K.E., Mimoso C.A., Shrom D., Dow E.R., Heffernan M.P., Hoffman R.W., Krueger J.G. IL-17 induces inflammation-associated gene products in blood monocytes, and treatment with ixekizumab reduces their expression in psoriasis patient blood. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(12): 2990–3. doi: 10.1038/jid.2014.268.
85. Netea M.G., Lewis E.C., Azam T., Joosten L.A., Jaekal J., Bae S.Y., Dinarello C.A., Kim S.H. Interleukin-32 induces the differentia-

tion of monocytes into macrophage-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(9): 3515–20. doi: 10.1073/pnas.0712381105.

86. *Domschke G., Gleissner C.A.* CXCL4-induced macrophages in human atherosclerosis. *Cytokine*. 2019; 122: 154141. doi: 10.1016/j.cyt.2017.08.021.

87. *Gleissner C.A., Shaked I., Little K.M., Ley K.* CXC chemokine ligand 4 induces a unique transcriptome in monocyte-derived macrophages. *J Immunol*. 2010; 184(9): 4810–8. doi: 10.4049/jimmunol.0901368.

88. *Sierra-Filardi E., Nieto C., Domínguez-Soto A., Barroso R., Sánchez-Mateos P., Puig-Kroger A., López-Bravo M., Joven J., Ardavin C., Rodríguez-Fernández J.L., Sánchez-Torres C., Mellado M., Corbí A.L.* CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile. *J Immunol*. 2014; 192(8): 3858–67. doi: 10.4049/jimmunol.1302821.

89. *Roca H., Varsos Z.S., Sud S., Craig M.J., Ying C., Pienta K.J.* CCL2 and interleukin-6 promote survival of human CD11b⁺ peripheral blood mononuclear cells and induce M2-type macrophage polarization. *J Biol Chem*. 2009; 284(49): 34342–54. doi: 10.1074/jbc.M109.042671.

90. *Farmaki E., Kaza V., Chatzistamou I., Kiaris H.* CCL8 Promotes Postpartum Breast Cancer by Recruiting M2 Macrophages. *iScience*. 2020; 23(6): 101217. doi: 10.1016/j.isci.2020.101217.

91. *Fu X.L., Duan W., Su C.Y., Mao F.Y., Lv Y.P., Teng Y.S., Yu P.W., Zhuang Y., Zhao Y.L.* Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that correlates with gastric cancer progression. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(12): 1597–608. doi: 10.1007/s00262-017-2052-5.

92. *Masteller E.L., Wong B.R.* Targeting IL-34 in chronic inflammation. *Drug Discovery Today*. 2014; 19(8): 1212–6. doi: 10.1016/j.drudis.2014.05.016.

93. *Boulakirba S., Pfeifer A., Mhaidly R., Obba S., Goulard M., Schmitt T., Chaintreuil P., Calleja A., Furstoss N., Orange F., Lacas-Gervais S., Boyer L., Marchetti S., Verhoeyen E., Luciano F., Robert G., Auberger P., Jacquell A.* IL-34 and CSF-1 display an equivalent macrophage differentiation ability but a different polarization potential. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 256. doi: 10.1038/s41598-017-18433-4.

94. *Baghdadi M., Wada H., Nakanishi S., Abe H., Han N., Putra W.E., Endo D., Watarai H., Sakuragi N., Hida Y., Kaga K., Miyagi Y., Yokose T., Takano A., Daigo Y., Seino K.I.* Chemotherapy-Induced IL34 Enhances Immunosuppression by Tumor-Associated Macrophages and Mediates Survival of Chemoresistant Lung Cancer Cells. *Cancer Res*. 2016; 76(20): 6030–42. doi: 10.1158/0008-5472.can-16-1170.

95. *Oishi Y., Manabe I.* Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016; 43(3): 294–303. doi: 10.1111/1440-1681.12539.

96. *O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J.* A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Rev Immunol*. 2016; 16(9): 553–65. doi: 10.1038/nri.2016.70.

97. *Staples K.J., Sotoodehnejadnatahali F., Pearson H., Frankenberg M., Francescut L., Ziegler-Heitbrock L., Burke B.* Monocyte-derived macrophages matured under prolonged hypoxia transcriptionally up-regulate HIF-1 α mRNA. *Immunobiology*. 2011; 216(7): 832–9. doi: 10.1016/j.imbio.2010.12.005.

98. *Bonizzi G., Karin M.* The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol*. 2004; 25(6): 280–8. doi: 10.1016/j.it.2004.03.008.

99. *Hoeksema M.A., de Winther M.P.* Epigenetic Regulation of Monocyte and Macrophage Function. *Antioxid Redox Signal*. 2016; 25(14): 758–74. doi: 10.1089/ars.2016.6695.

100. *Davis F.M., Gallagher K.A.* Epigenetic Mechanisms in Monocytes/Macrophages Regulate Inflammation in Cardiometabolic and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(4): 623–34. doi: 10.1161/atvbaha.118.312135.

101. *Holliday R., Pugh J.E.* DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975; 187(4173): 226–32.

102. *Yang X., Wang X., Liu D., Yu L., Xue B., Shi H.* Epigenetic regulation of macrophage polarization by DNA methyltransferase 3b. *Mol Endocrinol*. 2014; 28(4): 565–74. doi: 10.1210/me.2013-1293.

103. *Cheng C., Huang C., Ma T.T., Bian E.B., He Y., Zhang L., Li J.* SOCS1 hypermethylation mediated by DNMT1 is associated with lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophages. *Toxicol Lett*. 2014; 225(3): 488–97. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.12.023.

104. *Larionova I., Kazakova E., Patysheva M., Kzhyskowska J.* Transcriptional, Epigenetic and Metabolic Programming of Tumor-Associated Macrophages. *Cancers*. 2020; 12(6). doi: 10.3390/cancers12061411.

105. *Van den Bossche J., Neele A.E., Hoeksema M.A., de Winther M.P.* Macrophage polarization: the epigenetic point of view. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(5): 367–73. doi: 10.1097/mol.0000000000000109.

106. *Kittan N.A., Allen R.M., Dhaliwal A., Cavassani K.A., Schaller M., Gallagher K.A., Carson W.F., Mukherjee S., Grembecka J., Cierpicki T., Jarai G., Westwick J., Kunkel S.L., Hogaboam C.M.* Cytokine induced phenotypic and epigenetic signatures are key to establishing specific macrophage phenotypes. *PLoSone*. 2013; 8(10): e78045. doi: 10.1371/journal.pone.0078045.

107. *Satoh T., Takeuchi O., Vandenbon A., Yasuda K., Tanaka Y., Kumagai Y., Miyake T., Matsushita K., Okazaki T., Saitoh T., Honma K., Matsuyama T., Yui K., Tsujimura T., Standley D.M., Nakanishi K., Nakai K., Akira S.* The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol*. 2010; 11(10): 936–44. doi: 10.1038/ni.1920.

108. *Feng D., Sangster-Guity N., Stone R., Korczeniewska J., Mancl M.E., Fitzgerald-Bocarsly P., Barnes B.J.* Differential requirement of histone acetylase and deacetylase activities for IRF5-mediated proinflammatory cytokine expression. *J Immunol*. 2010; 185(10): 6003–12. doi: 10.4049/jimmunol.1000482.

109. *Leus N.G., Zwinderman M.R., Dekker F.J.* Histone deacetylase-3 (HDAC 3) as emerging drug target in NF- κ B-mediated inflammation. *Curr Opin Chem Biol*. 2016; 33: 160–8. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.06.019.

110. *Mulligan S.E., Gaddis C.A., Alenghat T., Nair M.G., Giacomini P.R., Everett L.J., Feng D., Steger D.J., Schug J., Artis D., Lazar M.A.* Histone deacetylase 3 is an epigenomic brake in macrophage alternative activation. *Genes Dev*. 2011; 25(23): 2480–8. doi: 10.1101/gad.175950.111.

111. *Graff J.W., Dickson A.M., Clay G., McCaffrey A.P., Wilson M.E.* Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes. *J Biol Chem*. 2012; 287(26): 21816–25. doi: 10.1074/jbc.M111.327031.

112. *Cai X., Yin Y., Li N., Zhu D., Zhang J., Zhang C.-Y., Zen K.* Repolarization of tumor-associated macrophages to pro-inflammatory M1 macrophages by microRNA-155. *J Mol Cell Biol*. 2012; 4(5): 341–3. doi: 10.1093/jmcb/mjs044.

113. *Martinez-Nunez R.T., Louafi F., Sanchez-Elsner T.* The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin 13 receptor alpha 1 (IL13Ralpha1). *J Biol Chem*. 2011; 286(3): 1786–94. doi: 10.1074/jbc.M110.169367.

114. *Litvak V., Ramsey S.A., Rust A.G., Zak D.E., Kennedy K.A., Lampano A.E., Nykter M., Shmulevich I., Aderem A.* Function of C/EBP δ in a regulatory circuit that discriminates between transient and persistent TLR4-induced signals. *Nat Immunol*. 2009; 10(4): 437–43. doi: 10.1038/ni.1721.

115. *Lu T., Yang X., Huang Y., Zhao M., Li M., Ma K., Yin J., Zhan C., Wang Q.* Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 943–53. doi: 10.2147/cmars.187317.

116. *Millrud C.R., Mehmeti M., Leandersson K.* Docetaxel promotes the generation of anti-tumorigenic human macrophages. *Exp Cell Res*. 2018; 362(2): 525–31. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.12.018.

117. *Shree T., Olson O.C., Elie B.T., Kester J.C., Garfall A.L., Simpson K., Bell-McGuinn K.M., Zabor E.C., Brogi E., Joyce J.A.* Macrophages and cathepsin proteases blunt chemotherapeutic response in breast cancer. *Genes Dev*. 2011; 25(23): 2465–79. doi: 10.1101/gad.180331.111.

118. *Bryniarski K., Szczepanik M., Ptak M., Zemelka M., Ptak W.* Influence of cyclophosphamide and its metabolic products on the activity of peritoneal macrophages in mice. *Pharmacol Rep*. 2009; 61(3): 550–7. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70098-2.

119. *Hughes R., Qian B.Z., Rowan C., Muthana M., Keklikoglou I., Olson O.C., Tazzyman S., Danson S., Addison C., Clemons M., Gonzalez-Angulo A.M., Joyce J.A., De Palma M., Pollard J.W., Lewis C.E.* Perivascular M2 Macrophages Stimulate Tumor Relapse after Chemotherapy. *Cancer Res*. 2015; 75(17): 3479–91. doi: 10.1158/0008-5472.can-14-3587.

Поступила/Received 24.02.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 16.05.2022

Принята к публикации/Accepted 10.06.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федоров Антон Андреевич, аспирант лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru. SPIN-код: 1315-8100. Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Ермак Никита Андреевич, студент 6-го курса, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1205-5976.

Герашенко Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7900-9700. Researcher ID (WOS): A-7011-2014. Author ID (Scopus): 55948412900. ORCID: 0000-0002-7283-0092.

Топольницкий Евгений Богданович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий хирургическим торакальным отделением, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6744-9541. Researcher ID (WOS): T-5818-2018. Author ID (Scopus): 35197267200. ORCID: 0000-0002-5674-0177.

Шефер Николай Анатольевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3662-7399. Author ID (Scopus): 57211683932. ORCID: 0000-0002-0011-8370.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Стахеева Марина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7804-0361. Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.

ВКЛАД АВТОРОВ

Федоров Антон Андреевич: подбор и анализ литературных источников, составление черновика рукописи, написание итогового варианта рукописи.

Ермак Никита Андреевич: подбор и анализ литературных источников, составление черновика рукописи.

Герашенко Татьяна Сергеевна: редактирование рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Топольницкий Евгений Богданович: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шефер Николай Анатольевич: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Родионов Евгений Олегович: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Стахеева Марина Николаевна: разработка концепции научной работы, редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Обзор выполнен при финансовой поддержке гранта РФФИ 20-315-90055.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anton A. Fedorov, Postgraduate, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru. Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Nikita A. Ermak, 6th year student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1205-5976.

Tatiana S. Gerashchenko, PhD, Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7011-2014. Author ID (Scopus): 55948412900. ORCID: 0000-0002-7283-0092.

Evgenii B. Topolnitskii, MD, Professor of the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department Thoracic Surgery, Tomsk Regional Clinical Hospital (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): T-5818-2018. Author ID (Scopus): 35197267200. ORCID: 0000-0002-5674-0177.

Nikolay A. Shefer, MD, PhD, Oncologist of the Surgery Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57211683932. ORCID: 0000-0002-0011-8370.

Evgenii O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher of the Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Marina N. Stakheyeva, MD, DSc, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anton A. Fedorov: data collection and analysis, drafting of the manuscript, writing the final version of the manuscript.

Nikita A. Ermak: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Tatiana S., Gerashchenko: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Evgenii B. Topolnitskii: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Nikolay A. Shefer: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Evgenii O. Rodionov: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Marina N. Stakheyeva: study design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

The study was funded by RFBR, project number 20-315-90055.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.