

## Маркеры моноцитов и макрофагов для диагностики иммунопатологий\*

КЖЫШКОВСКА Ю.Г.<sup>1,2</sup>, ГРАЧЕВ А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls University of Heidelberg, Mannheim, Germany

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, Балтийская ул., 8

*Скрытые стерильные воспаления лежат в основе наиболее опасных заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, диабет 2-го типа, а также опухоли различных локализаций. Основными регуляторами скрытых воспалений являются тканевые макрофаги, проявляющие повышенную воспалительную активность, недостаточную для активации острого воспаления. Мы предполагаем, что повышенная активация тканевых макрофагов является следствием изменений, происходящих в моноцитах периферической крови под действием таких растворимых факторов, как повышенная концентрация глюкозы, модифицированные липопротеиды и другие. Активация моноцитов этими патогенными факторами приводит к повышению экспрессии внутриклеточных и поверхностных биомаркеров, которые могут быть использованы для выявления скрытых воспалений. Наиболее изученным маркером моноцитов является FcγRI — CD16. Ассоциация размера популяции макрофагов, экспрессирующих CD16 описана для различных заболеваний воспалительной природы. При дифференцировке в макрофаги, свойства, приобретенные моноцитами в циркуляции, сохраняются или модифицируются под воздействием локальных факторов, таким образом, что образующиеся в результате макрофаги не способны адекватно реагировать на внешние стимулы и стимулируют вялотекущую воспалительную реакцию. Эти макрофаги, так же как и моноциты крови, экспрессируют ряд молекулярных маркеров, имеющих важное диагностическое значение. Исследование моноцитов и макрофагов позволило выявить нам ряд маркеров, ассоциированных с воспалительными процессами. Эти маркеры включают стабиллин-1, IL17RB, FOXQ1 и представители семейства хитиназоподобных белков YKL-40, YKL-39 и SI-CLP. Этот обзор посвящен диагностическому значению биомаркеров моноцитов и макрофагов.*

### Скрытые воспаления

Исследования последних лет доказали, что скрытые воспаления лежат в основе наиболее опасных заболеваний человека, включая атеросклероз, диабет 2-го типа и различные онкологические заболевания. Такие воспаления отличаются от острых воспалений, являющихся ответом на вирусную или бактериальную инфекцию или реакцией на повреждение ткани тем, что протекают они практически бессимптомно. Скрытые воспаления также называют стерильными, так как основной причиной их появления являются эндогенные факторы, такие, как цитокины, производимые Т-хелперами 2-го типа (Th2 цитокины), ростовые факторы, высокие концентрации глюкозы, модифицированные липопротеиды и некоторые другие (таблица) [1]. Моноциты первыми реагируют на появление эндогенных патологических стимулов в циркуляции [2, 3] (рис. 1) и приобретают свойства, позволяющие использовать их для диагностики скрытых воспалений. Кроме того, активация моноцитов в циркуляции отражает процесс старения иммунной системы, который недавно был описан как инфламэйджинг [4].

Несколько десятилетий назад было обнаружено, что различные заболевания приводят к модификации функций циркулирующих моноцитов. Исследования моно-

цитопоза показали, что практически любое системное воспаление стимулирует пролиферацию промоноцитов, приводя, в большинстве случаев, к увеличению количества моноцитов в крови. При этом изменяются также и свойства моноцитов. Эти изменения являются результатом сокращения длительности клеточного цикла промоноцитов, приводящего к появлению в крови незрелых моноцитов [5]. Подобные наблюдения, а именно, наличие повышенного количества активно пролиферирующих промоноцитов в костном мозге, также наблюдались и в животных моделях [6]. Можно предположить, что стимуляция пролиферации промоноцитов приводит к гетерогенности популяции моноцитов в крови. Действительно такая гетерогенность была показана в 1979 г., в работе, описывающей наличие особой субпопуляции моноцитов при заболеваниях, сопровождаемых лимфопенией. Эти моноциты не активировали Т-клетки по причине неспособности производить ИЛ1 [7]. Аналогичная гипотеза была выдвинута в 1981 г., когда было обнаружено, что моноциты полученные из крови пациентов страдающих васкулитами обладают пониженной фагоцитарной активностью [8]. Авторы выдвинули предположение, что это наблюдаемый эффект является результатом изменения состава популяции моноцитов крови.

\* Данная работа была поддержана грантами РФФИ 11-04-01546-а (А.Н. Грачев) и project 11-04-01666-а (Ю.Г. Кжышковска)

## Эндогенные факторы, приводящие к активации моноцитов

Стимуляторы иммунитета	Иммунные комплексы Компоненты системы комплемента C3a и C5a Лектины
Ростовые факторы	Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) Моноцитарный колониестимулирующий фактор (M-CSF) Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) Трансформирующий фактор роста бета (TGFβ)
Цитокины	ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, ИФНγ
Липиды	Модифицированные ЛНП Липопротеиды
Тромбоцитарные факторы	P-selectin Тромбоцитарные микрочастицы Тромбоцитарный фактор 4 (PF4)
Эйкозаноиды	Лейкотриены B <sub>4</sub>
Другие белки	Фибриноген Протеогликаны Протеазы

## Популяции моноцитов

Развитие проточной цитометрии повысило эффективность и точность анализа популяций моноцитов крови. Проведенные исследования подтвердили гипотезу о гетерогенности моноцитов выдвинутую в начале 80-х годов [8]. Наиболее удобным маркером для исследования популяций моноцитов на настоящий момент считается CD16. CD16 (Leu-11) это FcγR III типа, описанный как антиген, позволяющий различать субпопуляции натуральных киллеров (NK). В 1988 г. экспрессия CD16 была обнаружена на поверхности человеческих моноцитов в культуре [9, 10]. Годом позже экспрессия CD16 была обнаружена и на поверхности части циркулирующих моноцитов, что позволило выделить их в отдельную популяцию CD14+CD16+. Исследование молекулярных маркеров моноцитов CD14+CD16+ выявило повышенную экспрессию таких белков, как EMR2 [11], CD45RA [12], CD115 и CD43 [13]. В 1989 г. CD16+ моноциты были выделены при помощи сортировки клеток и исследованы функционально. Для этой работы моноциты были разделены на 2 популяции: CD14++ и CD14+/CD16+. Функциональные тесты показали, что CD14+/CD16+ моноциты способны производить такое же количество активных форм кислорода (АФК), как и CD14++ моноциты. При этом способность CD14+/CD16+ моноцитов к адгезии и миграции была существенно ниже, чем у CD14++ моноцитов [14]. Дальнейшие исследования рецепторов СС хемокинов, играющих важную роль в регуляции миграции моноцитов, показали, что CD14+/CD16+ моноциты не экспрессируют рецептора MCP-1 — CCR2, но экспрессируют рецептор MIP-1α — CCR5 [15]. В своем исследовании авторы выдвигают гипотезу о том, что отсутствие CCR2 на поверхности клеток является результатом активации моноцитов бактериальными продуктами, такими, как липополисахарид или воспалительными цитокинами. Однако остается неясным, как подобная выборочная активация части моноцитов может происходить в условиях организма. Так как иммунологические феномены часто изучаются при помощи экспериментальных животных важно отметить, что гетерогенность популяции моноцитов описана и для мышей. В отличие от человеческих моноцитов, для классификации моно-

цитов мыши используют рецепторы хемокинов CX<sub>3</sub>CR1 и CCR2. Аналогами популяций человеческих моноцитов CD14++ и CD14+/CD16+ являются популяции моноцитов мыши CX<sub>3</sub>CR1<sup>lo</sup>CCR2+ и CX<sub>3</sub>CR1<sup>hi</sup>/CCR2- [16].

Корреляция изменения количества CD14+/CD16+ моноцитов с сердечно-сосудистыми заболеваниями исследовалась с середины 90-х годов. В 1996 г. было показано, что у пациентов с гиперхолестеремией повышенные количества липопротеинов высокой плотности (ЛВП) сопровождаются снижением количества CD14+CD16+ клеток, в то время, как при повышенном уровне атерогенных липопротеидов наблюдается увели-

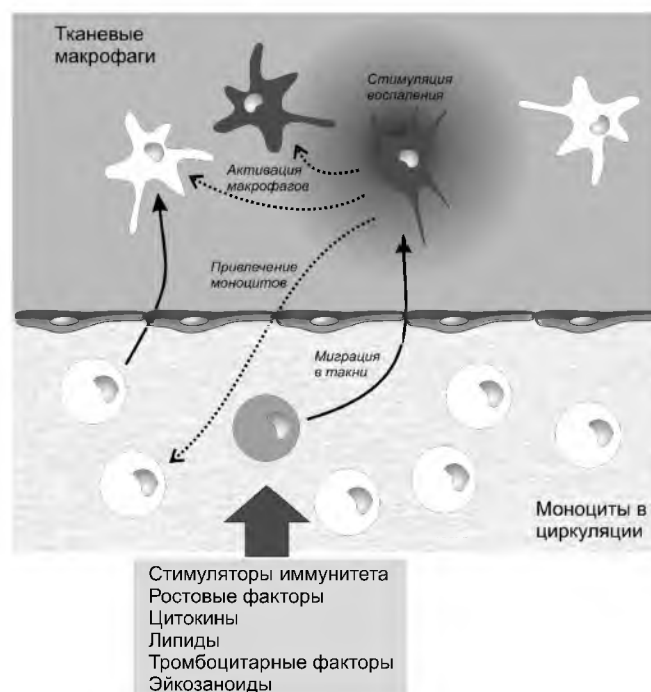


Рис. 1. Различные эндогенные факторы приводят к формированию воспалительного фенотипа моноцитов, который обеспечивает их преимущественную миграцию в ткани (сплошные стрелки) и дифференцировку в воспалительные макрофаги, которые участвуют в патогенезе заболевания. Тканевые макрофаги, в свою очередь, стимулируют воспаление, производят растворимые факторы, активирующие тканевые макрофаги и привлекают моноциты крови (штриховые стрелки).

чение количества CD14+CD16+ моноцитов [17]. На основании полученных данных было выдвинуто предположение, что CD14+/CD16+ моноциты участвуют в патогенезе атеросклероза [17]. Далее было обнаружено, что CD14+CD16+ моноциты, экспрессируют скавенджер рецепторы, которые могут определять их функцию в эндцитозе липопротеинов [18]. Однако функциональные исследования этих клеток показали пониженное специфическое связывание с модифицированными ЛНП [18]. Количество CD14+CD16+ моноцитов также коррелирует и с субклиническим атеросклерозом. Это было показано для пациентов после трансплантации почки [19, 20] и для пациентов, страдающих ожирением [21]. Функциональные исследования выявили у CD14+CD16+ моноцитов признаки активации и способность стимулировать воспаление, поэтому повышение количества таких моноцитов связывают с развитием атеросклероза и других воспалительных заболеваний [22]. Это предположение подтверждается результатами Кашиваги с соавторами, обнаруживших корреляцию количества CD14+CD16+ моноцитов с нестабильностью атеросклеротической бляшки [23]. Еще одно исследование функциональных различий между CD16+ и CD16- моноцитами было проведено с использованием клеток, полученных от пациентов, страдающих наследственной гиперхолестеролиемией (FH). Было обнаружено, что размер популяции CD14+CD16+ моноцитов у больных FH в 4 раза больше, чем у здоровых доноров. Однако, исследуя рецепторы моноцитов, участвующие в эндцитозе ЛНП авторы обнаружили, что, независимо от экспрессии CD16, моноциты пациентов с FH экспрессируют большие количества многофункционального рецептора стабиллин-1 и основного рецептора для окисленных ЛНП — CD36, чем моноциты здоровых доноров [24]. Важно отметить, что стабиллин-1 — это типичный маркер макрофагов 2 типа, обладающих противовоспалительными свойствами. Кроме того стабиллин-1 экспрессируют различные тканевые макрофаги [25–27]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что анализ молекулярных маркеров моноцитов, характерных для различных заболеваний не должен ограничиваться исследованием экспрессии CD16.

Несмотря на большое количество данных, указывающих на ассоциацию размера популяции CD14+CD16+ моноцитов с различными заболеваниями, функциональная CD16 значимость для патогенеза этих заболеваний вызывает серьезные сомнения. Так в случае атеросклероза увеличение размера популяции CD14+CD16+ моноцитов плохо согласуется с работами, доказывающими важность хемокина MCP-1 для привлечения моноцитов и их трансмиграции в стенку сосуда. Рецептором для MCP-1 является CCR2, который не экспрессируется CD14+CD16+ моноцитами. Это несоответствие привело к описанию еще одной популяции моноцитов, экспрессирующих как CD16, так и CCR2. Эту субпопуляцию моноцитов связывают с болезнью Крона [28] и сердечно-сосудистыми заболеваниями [29]. Примечательно то, что в последней статье авторы предлагают расширенную классификацию моноцитов и выделяют следующие субпопуляции: Mon1 — CD14+CD16-CCR2+, Mon2 — CD14+CD16-CCR2+ и Mon3 CD14<sup>low</sup>CD16+CCR2-. Основываясь на обширном фенотипическом исследовании, а также анализе фагоцитоза и продукции цитокинов в ответ на ЛПС,

авторы выдвигают гипотезу, что Mon2 и Mon3 представляют собой независимо развивающиеся клетки, а не различные стадии созревания/старения моноцитов [29]. Учитывая широкий спектр маркеров, экспрессируемых моноцитами, диапазон уровня экспрессии этих маркеров, ассоциацию различных маркеров с заболеваниями, а также возможные неточности, вносимые экспериментальными системами, реагентами, приборами и методами анализа, можно предположить появление в ближайшем будущем многочисленных альтернативных классификаций «субпопуляций» моноцитов. При оценке целесообразности этих классификаций необходимо всегда учитывать их биологическую и физиологическую значимость.

### Фенотип макрофагов как маркер заболевания

Моноциты обеспечивают непрерывное обновление популяции макрофагов в тканях организма. Рекрутирование моноцитов в ткани стимулируется любым воспалительным процессом независимо от наличия инфекционного агента. Примерами такого повышенного рекрутирования являются опухоли и атеросклеротические бляшки. Инфильтрирующие моноциты сталкиваются в тканях со сложным микроокружением и развиваются в макрофаги с измененными функциями, которые зачастую усугубляют ситуацию секретируя различные про- и противовоспалительные факторы (рис. 1). Кроме того, воспалительная активация макрофагов нарушает их способность удалять и перерабатывать продукты распада и клеточный дебрис, что приводит к дальнейшей воспалительной стимуляции клеток окружения. Характер воспалительной активации, приобретенной макрофагами на стадии моноцитов или уже после инфильтрации в ткань может быть исследован при помощи иммуногистохимического анализа биомаркеров, специфичных для макрофагов. При этом специфичные растворимые факторы, выбрасываемые этими макрофагами в циркуляцию могут выявляться при помощи высокочувствительного иммуноферментного анализа (ИФА). К таким растворимым факторам относятся, в частности, описанные недавно хитиназоподобные белки, являющиеся биомаркерами скрытых воспалений, сердечно-сосудистых заболеваний и рака [30–36].

### Новые маркеры скрытых воспалений, специфичные для моноцитов и макрофагов

Наши многолетние исследования биологии макрофагов второго типа выявили 3 новых маркера скрытых воспалений: стабиллин-1, FOXQ1 и IL17RB [24, 31, 37–40]. Нами было показано, что стабиллин-1, являющийся высокоспецифичным маркером макрофагов 2 типа, экспрессируется на поверхности моноцитов пациентов, страдающих наследственной гиперхолестеролиемией (FH), вызванной мутацией гена *LDLR* [24]. Экспрессия стабиллина-1 на моноцитах пациентов с FH ассоциирована с проатерогенным программированием этих клеток и обеспечивает быструю прогрессию заболевания. Таким образом, стабиллин-1 представляет собой маркер изменений, происходящих в моноцитах на ранних стадиях атеросклероза, еще до появления клинических признаков заболевания.

Исследования проблемы ожирения и ассоциированных с ним заболеваний показали, что вялотекущее хроническое воспаление в жировой ткани регулируется ИЛ-4 и ТФРβ и является ключевым фактором, ведущим к развитию диабета 2-го типа [41]. В качестве высокоспецифичного маркера моноцитов/макрофагов, активированных этой комбинацией цитокинов, мы предлагаем использовать IL17RB, экспрессия которого активируется в макрофагах в ответ на ИЛ-4, и усиливается при дополнительной стимуляции ТФРβ [42, 43]. Лигандом IL17RB является интерлейкин (ИЛ)17E (ИЛ-25) — единственный представитель семейства ИЛ17, стимулирующий воспалительные реакции с участием Т-хелперов 2-го типа [44]. Экспрессия IL17RB регулируется не только на уровне мРНК, но также и на уровне белка убиквитиновой лигазой Smurf2 и адапторным белком DAZAP2 [45]. Дальнейшие исследования выявили, что та же комбинация цитокинов активирует в моноцитах экспрессию транскрипционного фактора семейства forkhead — FOXQ1. Экспрессия этого транскрипционного фактора повышена в моноцитах периферической крови при типичном воспалении 2-го типа — атопическом дерматите. Функциональный анализ моноцитов показал, что повышение экспрессии FOXQ1 приводит к стимуляции миграции клеток из циркуляции в очаги воспаления. Их полученных данных можно сделать вывод, что FOXQ1 является не только маркером, но и регулирует процессы, приводящие к воспалению второго типа.

Таким образом, мы выявили уникальные биомаркеры, позволяющие обнаруживать реакцию моноцитов на минимальные изменения состояния организма, характерные для ранних стадий сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го второго типа и их осложнений. В дальнейшем эти данные можно будет использовать для разработки надежной, чувствительной и недорогой диагностической системы для мониторинга групп риска и раннего выявления патологий.

### Хитиназоподобные белки

Среди растворимых факторов, производимых макрофагами в очагах воспаления и опухолях и способных выступать в роли маркеров заболевания особого внимания заслуживают хитиназоподобные белки (ХПБ). ХПБ используются в качестве маркеров таких заболеваний как, солидные опухоли (опухоли молочной железы и простаты, глиомы), сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз и его последствия), диабет и астма [30, 32, 46, 48]. Некоторые ХПБ экспрессируются при иммунных реакциях, регулируемых Т-хелперами 2-го типа и уже появляются доказательства, что ХПБ могут усиливать эти реакции и участвуют в репаративных процессах после воспаления. Эти данные позволили предложить использование ХПБ в качестве мишеней для терапии [49]. Общим структурным элементом хитиназ и ХПБ является высоко консервативный домен Glyco\_18. Домен Glyco\_18 присутствует в эволюционно консервативных хитиназах, относящихся к семейству 18 гликозил гидролаз. Ферментативно активные хитиназы гидролизуют хитин и обеспечивают низшие формы жизни защитой от хитин-содержащих организмов [50]. Однако до сих пор не существует консенсуса относительно функции хитиназоподобных белков, не обладающих способностью гидролизовать хитин, и активируемых в процессе воспаления.

На сегодняшний день описано 6 человеческих белков, содержащих домен Glyco\_18 и на один белок больше описано в грызунах (рис. 2) [38]. Нами был охарактеризован последний человеческий белок семейства — SI-CLP, секрецию которого в макрофагах обеспечивает стабиллин-1 [38, 39]. Среди человеческих белков, содержащих домен Glyco\_18 только два обладают каталитической активностью и являются истинными хитиназами, это хитотриозидаза [51] и кислая хитиназа млекопитающих AMCase [51—54]. Как хитотриозидаза, так и AMCase содержат, в дополнение к домену Glyco\_18, хитинсвязывающий домен на С-конце. Овидуктин/MUC9 содержит домен Glyco\_18 и протяженный фрагмент, с многочисленными сайтами О-гликозилирования, характерный для муцинов. YKL-39, YKL-40, SI-CLP и имеющиеся только у грызунов YM1/YM2 содержат домен Glyco\_18 [30, 38], при этом в их каталитическом домене отсутствуют аминокислоты, необходимые для проявления ферментативной активности. Вышеперечисленные человеческие ХПБ представляют собой секретируемые белки и обнаруживаются во внеклеточном пространстве в тканях и в циркуляции.

YKL-40, также называемый человеческий хрящевой гликопротеин-39 (HCgp-39), gp38k и Chitinase-3-like-1 (CHI3L1), это наиболее изученный человеческий ХПБ. Повышенную концентрацию YKL-40 в циркуляции связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активной перестройки ткани, такими как астма, ревматоидный артрит и атеросклероз [30, 55]. Концентрацию YKL-40 в циркуляции можно определить при помощи радиоиммунологического анализа с использованием поликлональных антител. Наиболее тщательно была исследована корреляция повышенной концентрации YKL-40 в циркуляции с различными опухолями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [32]. Повышенная концентрация YKL-40 обнаруживается в крови пациентов с различными солидными опухолями, такими, как опухоли молочной железы, глиомы, колоректальные опухоли, опухоли яичников, метастазирующие опухоли почек и простаты, меланомы [30]. По-

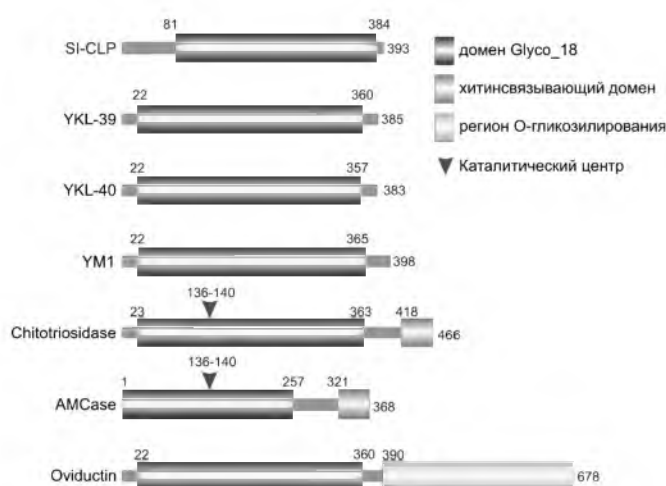


Рис. 2. Семейство хитиназоподобных белков.

This research was originally published: Kzhyshkowska J. et al. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway // Blood. — 2006. — Vol. 107. — P. 3221—3228. © The American Society of Hematology [38]

вышенная концентрация YKL-40, как правило, указывает на плохой прогноз заболевания и быстрое метастазирование опухоли. Также повышенные концентрации YKL-40 обнаруживаются в циркуляции пациентов с острыми и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обобщая эти данные, можно утверждать, что YKL-40 является весьма перспективным прогностическим маркером для широкого спектра заболеваний.

YKL-39 был обнаружен как высокоспецифичный белковый продукт хондроцитов хрящевой ткани [56]. На сегодняшний день YKL-39 является маркером активации хондроцитов и признаком прогрессирующего остеоартрита человека. Предполагается, что YKL-39 активирует аутоиммунные процессы, связанные с артритом, так как антитела к YKL-39 обнаруживаются в крови пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом [30]. Мы показали, однако, что экспрессия YKL-39 может быть активирована в макрофагах при стимуляции последних ключевым фактором развития опухолей и атеросклероза — ТФРβ [31]. Используя уникальные поликлональные антитела, разработанные нами, мы показали, что YKL-39 также экспрессируется в некоторых опухолевых клеточных линиях. Учитывая тот факт, что продукция ТФРβ повышена при сердечно-сосудистых заболеваниях и при диабете, необходимо тщательное исследование ассоциации YKL-39 с этими заболеваниями.

Последний представитель семейства человеческих белков, содержащих Glyco\_18 — SI-CLP (stabilin-interacting chitinase-like protein) был описан нами в 2006 г. [38]. Его экспрессия активируется в макрофагах ИЛ-4 и глюкокортикоидом дексаметазон, т.е. теми же факторами, которые активируют экспрессию стабилина-1, рецептора, необходимого для сортировки SI-CLP. Нами разработаны крысиные моноклональные антитела IC11, узнающие N-концевой участок SI-CLP, находящийся за пределами домена Glyco\_18 и обеспечивающий высокоспецифичное узнавание белка. Используя антитела IC11, мы показали повышенную экспрессию белка SI-CLP в клеточной фракции бронхоальвеолярного лаважа и мононуклеарных клетках периферической крови тех же пациентов. SI-CLP это единственный хитиназоподобный белок человека, экспрессия которого регулируется глюкокортикоидами. Наши последние данные указывают на то, что SI-CLP экспрессируется в различных опухолевых клеточных линиях, что указывает на перспективы использования этого белка в качестве биомаркера различных типов опухолей.

### Заключение

Можно считать доказанным, что состояние моноцитов и макрофагов отражает минимальные нарушения гомеостаза в организме человека, характерные для ранних стадий различных заболеваний. Функциональные исследования показали, что неадекватная реакция моноцитов и макрофагов на стимул приводит к их активному участию в патогенезе заболеваний и развитии осложнений. Молекулярные маркеры моноцитов и макрофагов обладают серьезным диагностическим и прогностическим потенциалом, однако перенос их в клиническую практику требует дальнейших исследований с использованием самых современных методов геномики и протеомики для получения экспериментальных данных и методов системной биологии для анализа получаемых данных.

### Список литературы

1. Chen G.Y., Nunez G. // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10, №12. — P. 826–837.
2. Geissmann F., Gordon S., Hume D.A. et al. // *Nat. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 10, №6. — P. 453–460.
3. Gordon S., Martinez F.O. // *Immunity.* — 2010. — Vol. 32, №5. — P. 593–604.
4. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H. et al. // *Curr. Opin. Immunol.* — 2010. — Vol. 22, №4. — P. 507–513.
5. Meuret G., Bammert J., Hoffmann G. // *Blood.* — 1974. — Vol. 44, №6. — P. 801–816.
6. Averill L.E., Meagher R.C., Gerrity R.G. // *Am. J. Pathol.* — 1989. — Vol. 135, №2. — P. 369–377.
7. Schechter G.P., Wahl L.M., Oppenheim J.J. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1979. — Vol. 121B, P. 283–298.
8. Hurst N.P., Nuki G. // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* — 1981. — Vol. 282, №6282. — P. 2081–2083.
9. Clarkson S.B., Ory P.A. // *J. Exp. Med.* — 1988. — Vol. 167, №2. — P. 408–420.
10. Baumgartner I., Scheiner O., Holzinger C. et al. // *Immunobiology.* — 1988. — Vol. 177, №3. — P. 317–326.
11. Kwakkenbos M.J., Chang G.W., Lin H.H. et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2002. — Vol. 71, №5. — P. 854–862.
12. Grage-Griebenow E., Lorenzen D., Fetting R. et al. // *Eur. J. Immunol.* — 1993. — Vol. 23, №12. — P. 3126–3135.
13. Ancuta P., Liu K.Y., Misra V. et al. // *BMC. Genomics.* — 2009. — Vol. 10. — P. 403.
14. Passlick B., Flieger D., Ziegler-Heitbrock H.W. // *Blood.* — 1989. — Vol. 74, №7. — P. 2527–2534.
15. Weber C., Belge K.U., von Hundelshausen P. et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2000. — Vol. 67, №5. — P. 699–704.
16. Geissmann F., Jung S., Littman D.R. // *Immunity.* — 2003. — Vol. 19, №1. — P. 71–82.
17. Rothe G., Gabriel H., Kovacs E. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — Vol. 16, №12. — P. 1437–1447.
18. Draude G., von Hundelshausen P., Frankenberger M. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, №4 Pt 2. — P. H1144–H1149.
19. Heine G.H., Ulrich C., Seibert E. et al. // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 73, №5. — P. 622–629.
20. Ulrich C., Heine G.H., Gerhart M.K. et al. // *Am. J. Transplant.* — 2008. — Vol. 8, №1. — P. 103–110.
21. Poitou C., Dalmas E., Renovato M. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31, №10. — P. 2322–2330.
22. Merino A., Buendia P., Martin-Malo A. et al. // *J. Immunol.* — 2011. — Vol. 186, №3. — P. 1809–1815.
23. Kashiwagi M., Imanishi T., Tsujioka H. et al. // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 212, №1. — P. 171–176.
24. Mosig S., Rennert K., Krause S. et al. // *FASEB J.* — 2009. — Vol. 23, №3. — P. 866–874.
25. Martens J.H., Kzhyshkowska J., Falkowski-Hansen M. et al. // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 208, №4. — P. 574–589.
26. Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S. // *J. Cell Mol. Med.* — 2006. — Vol. 10, №3. — P. 635–649.
27. Politz O., Gratchev A., McCourt P.A. et al. // *Biochem. J.* — 2002. — Vol. 362, №Pt 1. — P. 155–164.
28. Grip O., Bredberg A., Lindgren S. et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2007. — Vol. 13, №5. — P. 566–572.
29. Shantsila E., Wrigley B., Tapp L. et al. // *J. Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 9, №5. — P. 1056–1066.
30. Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S. // *Biomarker Insights.* — 2007. — Vol. 2, P. 128–146.
31. Gratchev A., Schmutzmaier C., Mamidi S. et al. // *Biomarker Insights.* — 2008. — P. 39–44.
32. Johansen J.S., Schultz N.A., Jensen B.V. // *Future. Oncol.* — 2009. — Vol. 5, №7. — P. 1065–1082.
33. Kastrup J., Johansen J.S., Winkel P. et al. // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, №9. — P. 1066–1072.
34. Rathcke C.N., Vestergaard H. // *Inflamm. Res.* — 2006. — Vol. 55, №6. — P. 221–227.
35. Rathcke C.N., Johansen J.S., Vestergaard H. // *Inflamm. Res.* — 2006. — Vol. 55, №2. — P. 53–59.
36. Schmidt H., Johansen J.S., Sjoegren P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, №5. — P. 798–804.
37. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Duperrier K. et al. // *Scand. J. Immunol.* — 2004. — Vol. 60, №3. — P. 233–237.
38. Kzhyshkowska J., Mamidi S., Gratchev A. et al. // *Blood.* — 2006. — Vol. 107, №8. — P. 3221–3228.

39. Zhang J., Gratchev A., Riabov V. et al. // *Mol. Cell Biol.* — 2009. — Vol. 29, №22. — P. 6097–6105.
40. Popova A., Kzhyshkowska J., Nurgazieva D. et al. // *Immunobiology.* — 2012. — Vol. 217, №3. — P. 321–328.
41. Yadav H., Quijano C., Kamaraju A.K. et al. // *Cell. Metab.* — 2011. — Vol. 14, №1. — P. 67–79.
42. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Duperrier K. et al. // *Scand. J. Immunol.* — 2004. — Vol. 60, №3. — P. 233–237.
43. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kannookadan S. et al. // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180, №10. — P. 6553–6565.
44. Saenz S.A., Siracusa M.C., Perrigoue J.G. et al. // *Nature.* — 2010. — Vol. 464, №7293. — P. 1362–1366.
45. Popova A., Kzhyshkowska J., Nurgazieva D. et al. // *Immunobiology.* — 2011.
46. Hartl D., Lee C.G., Da Silva C.A. et al. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 9, №1. — P. 60–66.
47. Ober C., Chupp G.L. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 9, №5. — P. 401–408.
48. Rathcke C.N., Vestergaard H. // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 61.
49. Sutherland T.E., Maizels R.M., Allen J.E. // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — Vol. 39, №7. — P. 943–955.
50. Arakane Y., Muthukrishnan S. // *Cell Mol. Life Sci.* — 2010. — Vol. 67, №2. — P. 201–216.
51. Renkema G.H., Boot R.G., Muijsers A.O. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, №5. — P. 2198–2202.
52. Boot R.G., Renkema G.H., Strijland A. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, №44. — P. 26252–26256.
53. Boot R.G., Blommaart E.F., Swart E. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, №9. — P. 6770–6778.
54. Zhu Z., Zheng T., Homer R.J. et al. // *Science.* — 2004. — Vol. 304, №5677. — P. 1678–1682.
55. Michelsen A.E., Rathcke C.N., Skjelland M. et al. // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 211, №2. — P. 589–595.
56. Hu B., Trinh K., Figueira W.F. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271, №32. — P. 19415–19420.

## ***Monocyte and macrophage markers for diagnostics of immunopathologies***

**KZHYSHKOWSKA Ju.G.<sup>1,2</sup>, GRATCHEV A.N.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> — Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls University of Heidelberg, Mannheim, Germany. E-mail: julia.kzhyshkowska@umm.de

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Institute «Institute of General Pathology and Pathophysiology» RAMS, Moscow, Baltiyskaya str., 8

*Hidden sterile inflammations lead to the most dangerous diseases, including cardiovascular, type 2 diabetes and various malignant tumours. The key regulatory cells driving hidden inflammations are tissue macrophages that show certain inflammatory properties being, however incapable of inducing acute inflammation. We hypothesize that programming of blood monocytes by endogenous factors like high glucose, modified lipoproteins and others lead to the development of such tissue macrophages. Activation of monocytes by pathogenic factors leads to increased expression of intracellular and surface biomarkers, that can be used for diagnostics of hidden inflammations. The best studied marker of inflammatory monocytes is FcγRI — CD16. Association of CD16+ monocyte populations size with pathology was described for various inflammatory diseases. During their differentiation into macrophages, activated monocytes maintain their inflammatory properties acquired in the circulation. Upon additional stimulation by local factors this leads to the development of macrophages that are unable to react adequately to self and non-self factors and promote local low grade inflammation. As blood monocytes, these macrophages express various molecular markers that can be used in diagnostics. Our studies of monocytes and macrophages led to identification of several markers associated with inflammatory processes. These include stabilin-1, IL17RB, FOXQ1 and members of chitinase-like protein family YKL-40, YKL-39 и SI-CLP. In this review we discuss diagnostic potential of these markers.*