

УДК 616-092

## Формирование клеточных кластеров: новый механизм репрограммирования макрофагов и новый иммунологический маркер провоспалительного M1 фенотипа

Шабунина Э.А.<sup>1</sup>, Буданова О.П.<sup>2</sup>, Манухина Е.Б.<sup>2,3</sup>, Малышев И.Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>3</sup> Центр медицинских наук Университета Северного Техаса  
3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76110, USA

**Актуальность.** В зависимости от своего микроокружения макрофаги могут радикально менять свой фенотип, каждый раз исполняя «полярные» функции. Например, на первых этапах развития воспаления они могут иметь провоспалительный M1 фенотип, в конце – антивоспалительный M2. При той или иной патологии адекватное программирование макрофагов может обеспечить выздоровление, а неадекватное – напротив, прогрессирование болезни. Поэтому возник колossalный интерес к факторам, которые влияют на фенотип макрофагов. В ходе экспериментов было замечено, что изолированно-сидящие макрофаги как правило имели M2 фенотип, тогда как сгруппированные в кластеры макрофаги, контактирующие друг с другом – M1 фенотип. Это навело на мысль, что контактирование макрофагов друг с другом может влиять на их фенотип. Открытие феномена контактного модулирования фенотипа макрофагов сразу поставило вопрос о его биологической значимости, по данным литературы этот феномен может быть вовлечен в ряд важных физиологических и патофизиологических процессов.

**Цель работы** состояла в проверке гипотезы, что контактирование макрофагов друг с другом может влиять на фенотип макрофагов.

**Методы.** В работе использовали макрофаги мышей, выделенные из перitoneального смыча. Взвесь макрофагов в среде RPMI-1640 с 100 У/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина размещали в плоскодонные лунки 48-луночных планшетов в трёх вариантах плотности: 1) стандартно по 0,5 млн клеток в 0,5 мл среды, 2) с меньшей плотностью – по 0,25 млн клеток в 0,25 мл среды, и 3) с большей плотностью – по 1,0 млн клеток в 1,0 мл среды, так что соотношение макрофагов к объёму среды не менялось, а плотность посадки на дне лунки различалась. Через 36 часов с помощью светового микроскопа в лунках анализировали какой фенотип имеют макрофаги в кластерах, и какой изолированно сидящие макрофаги.

**Результаты.** 1) Обединение макрофагов в кластеры способствует формированию структурного M1 фенотипа, а изолированное расселение макрофагов – M2 фенотипа. 2) Снижение плотности расселения макрофагов способствует формированию M2, а увеличение – M1 фенотипа.

**Заключение.** Продолжение исследований механизмов контактного модулирования фенотипа макрофагов открывает новое направление в изучении врожденного иммунитета: сигнальные взаимоотношения между молекулами адгезии, структурой цитоскелета и внутриклеточными механизмами поддержания процесса воспаления. Кроме того, феномен контактного контроля фенотипа макрофагов, вероятно, позволит лучше понимать иммунные патогенетические механизмы развития патологий. И наконец, в перспективе, механизмы контактного модулирования фенотипа иммунных макрофагов могут стать терапевтической мишенью для коррекции нарушенного иммунного ответа при разных патологиях.

**Ключевые слова:** макрофаги; фенотип; кластеры; морфологический маркер.

**Для цитирования:** Шабунина Э.А., Буданова О.П., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Формирование клеточных кластеров: новый механизм репрограммирования макрофагов и новый иммунологический маркер провоспалительного M1 фенотипа. Патогенез. 2025; 23(3): 32–37

**DOI:** 10.48612/path/2310-0435.2025.03.32-37

**Для корреспонденции:** Малышев Игорь Юрьевич, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

**Финансирование:** Государственное задание лаборатории «Регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «НИИОПП» № FGFU-2025-0007;

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 26.07.2025.

## **Formation of cell clusters: a new mechanism of macrophage reprogramming and a new immunological marker of the proinflammatory M1 phenotype**

Shabunina E.A.<sup>1</sup>, Budanova O.P.<sup>2</sup>, Manukhina E.B.<sup>2,3</sup>, Malyshev I.Yu.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine  
Dolgoryukovskaya Str. 4, Moscow 127006, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>3</sup> University of North Texas Health Science Center  
3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76110, USA

**Relevance.** Depending on their microenvironment, macrophages can radically change their phenotype, each time performing "polar" functions. For example, at the beginning of inflammation, they can have a proinflammatory M1 phenotype, and at the end - an antiinflammatory M2. In this or that pathology, adequate programming of macrophages can ensure recovery, and inadequate - on the contrary, progression of the disease. Therefore, a colossal interest arose in the factors that affect the phenotype of macrophages. During the experiments, it was noted that isolated-sitting macrophages usually had the M2 phenotype, while macrophages grouped in clusters, contacting each other - the M1 phenotype. This led to the idea that contact between macrophages can affect the phenotype of macrophages. The discovery of the phenomenon of contact modulation of the phenotype of macrophages immediately raised the question of the biological significance of this phenomenon. At least the examples show that this phenomenon can be involved in a number of important physiological and pathophysiological processes.

The aim of the work was to test the hypothesis that contact between macrophages can affect the phenotype of macrophages.

**Methods.** In the work, we used mouse macrophages isolated from peritoneal lavage. A suspension of macrophages in RPMI-1640 medium with 100 U/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin was placed in flat-bottomed wells of 48-well plates in three density options: 1) standard 0.5 million cells in 0.5 ml of medium, 2) with a lower density of 0.25 million cells in 0.25 ml of medium and 3) with a higher density of 1.0 million cells in 1.0 ml of medium, so that the ratio of macrophages to the volume of the medium did not change, and the density of planting at the bottom of the well varied. After 36 hours, using a light microscope, the phenotype of macrophages in clusters and isolated macrophages was analyzed in wells.

**Results.** 1) The combination of macrophages into clusters contributes to the formation of a structural M1 phenotype, and isolated settlement of macrophages - M2 phenotype. 2) A decrease in the density of macrophage settlement contributes to the formation of the M2 phenotype, and an increase - M1

**Conclusion.** Continuing to study the mechanisms of contact modulation of the macrophage phenotype could open a new direction in the study of innate immunity: signaling relationships between migration and adhesion molecules, the structure of the cytoskeleton and intracellular proinflammatory mechanisms of macrophages. In addition, the phenomenon of contact control of the macrophage phenotype will probably allow a better understanding of the immune pathogenetic mechanisms of pathology development. Finally, in the future, the mechanisms of contact modulation of the immune macrophage phenotype may become an excellent therapeutic target for the correction of impaired immune response in various pathologies.

**Key words:** macrophages; phenotype; clusters; morphological marker.

**For citation:** Shabunina E.A., Budanova O.P., Manukhina E.B., Malyshev I.Yu. [Formation of cell clusters: a new mechanism of macrophage reprogramming and a new immunological marker of the proinflammatory M1 phenotype]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(3): 32-37 (in Russian)

**DOI:** 10.48612/path/2310-0435.2025.03.32-37

**For correspondence:** Malyshev Igor' Yuryevich, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

**Funding:** The study was conducted with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (State Assignment No. FGFU-2025-0007)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 26.07.2025.

### **Введение**

Изучение механизмов воспаления является одной из фундаментальных задач медицины. Важную роль в регуляции воспаления играют иммунные клетки – макрофаги.

При встрече данных клеток с вирусами и бактериями или при действии IFN- $\gamma$  у макрофагов формируется провоспалительный M1 фенотип. В этом случае макрофаги продуцируют оксид азота (NO), активные формы кислорода (АФК), провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-12 (IL-12), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Эти цитокины усиливают бактерицидные свойства макрофагов. Маркерами M1

фенотипа являются: округлая форма макрофагов, выработка больших количеств NO, провоспалительных цитокинов и АФК.

При встрече макрофагов с грибами или гельминтами, или при действии IL-4 и IL-13 у них формируется антивоспалительный M2 фенотип. В этом случае макрофаги секретируют антивоспалительные цитокины, такие как IL-10, IL-13 и трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Эти цитокины снижают продукцию провоспалительных цитокинов, АФК и NO, и поэтому, снижают бактерицидные свойства макрофагов. Маркерами M2 фенотипа являются расплющенная форма макрофагов, большая продукция антивоспалительных цитокинов и меньшая, по сравне-

нию с M1, продукция NO, провоспалительных цитокинов и АФК [1].

В ходе иммунного ответа макрофаги могут менять свой фенотип, например, на первых этапах развития воспаления они могут иметь провоспалительный M1 фенотип, а в конце – антивоспалительный M2. Процесс смены фенотипа клетки получил название – «репрограммирование» или «поляризация» [1].

При той или иной патологии адекватное программирование макрофагов может обеспечить выздоровление, а неадекватное – напротив, прогрессирование болезни. Поэтому возник колossalный интерес к факторам, которые влияют на фенотип макрофагов. Показано, что роль таких факторов могут играть компоненты и условия микроокружения, например цитокины [2],  $pO_2$  или pH [3, 4]. Из этих данных следовало, казалось бы, правильное предположение – в одной и той же среде все макрофаги будут иметь одинаковый фенотип.

Однако каждый раз, наблюдая за макрофагами в одной и той же лунке, в одной и той же среде, мы обнаруживали фенотипически гетерогенную популяцию макрофагов: одни макрофаги имели округлую форму M1 фенотипа, тогда как другие – расплощенную M2 фенотипа (**рис. 1**).

Мы также обратили внимание на то, что изолированно-сидящие макрофаги как правило имели M2 фенотип, тогда как сгруппированные в кластеры макрофаги, контактирующие друг с другом – M1 фенотип. Это навело нас на мысль, что контактирование макрофагов друг с другом может влиять на их фенотип.

**Цель работы** состояла в проверке данной гипотезы. Для этого мы: 1) количественно оценили, какой фенотип имеют изолированно-сидящие макрофаги, а какой – сгруппированные в кластеры; 2) оценили влияние разной плотности посадки макрофагов на пластик с заведомо разным количеством межклеточных контактов на фенотип макрофагов.

### Материалы и методы исследования

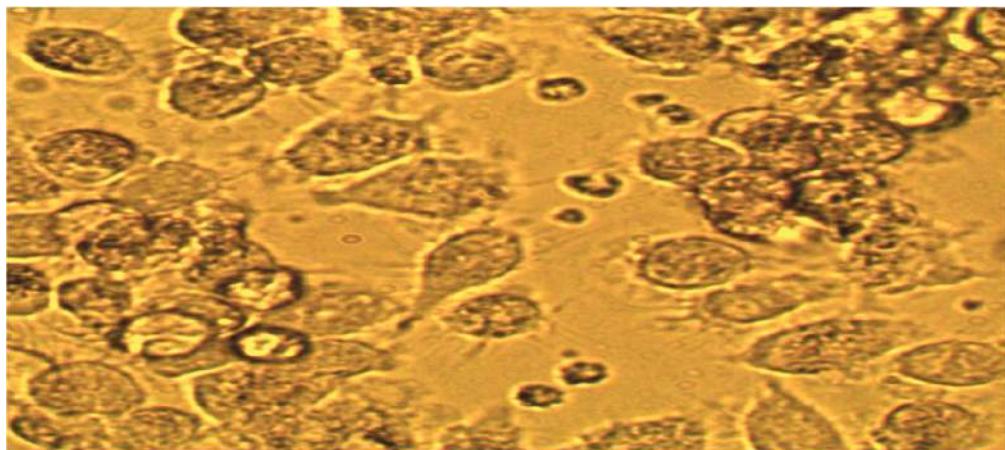
В эксперименте использовали восемь 2-месячных самцов мышей линий Balb/c. Все процедуры по уходу за живот-

ными и экспериментальными процедуры проводились в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Совет Европы № 123, Страсбург, 1985) и одобрены комитетом по уходу и использованию животных Российской университета медицины. Мыши были предоставлены питомником «Андреевка» (Москва, Россия). Животных акклиматизировали к лабораторным условиям в течение 7 дней. Животных содержали по 4 особи в клетке. Животные получали сертифицированный рацион для грызунов «Полнорационный смешанный корм для крыс и мышей» *ad libitum* в виде муки. Вода предоставлялась *ad libitum*. Контроль микроклимата в помещении для животных был установлен для поддержания температуры от 20 до 26°C, относительной влажности от 30 до 70%, не менее 10 смен воздуха в час и 12-часового цикла свет/темнота.

Мышей наркотизировали хлоралгидратом (32,5 нг/100 г, в/б) и из перitoneального смыва выделяли макрофаги. Взвесь макрофагов в среде RPMI-1640 с 100 У/мл пенициллина и 100  $\mu$ г/мл стрептомицина размещали в плоскодонные лунки 48-и луночных планшетов в трёх вариантах плотности: 1) стандартно по 0,5 млн клеток в 0,5 мл среды; 2) с меньшей плотностью – по 0,25 млн клеток в 0,25 мл среды; 3) с большей плотностью – по 1,0 млн клеток в 1,0 мл среды, так что соотношение макрофагов к объему среды не менялось, а плотность посадки на дне лунки различалась.

Далее, через 36 часов, в лунках со стандартной плотностью посадки анализировали, какой фенотип имеют макрофаги в кластерах, и какой – изолированно сидящие макрофаги. Для этого, с помощью светового микроскопа ( $\times 40$ ) в трёх лунках оценивали по 100 изолированно сидящих макрофагов и по 100 макрофагов, сидящих в кластерах. И в том и другом случае определяли соотношение округлых (M1 фенотип) и расплощенных (M2 фенотип) макрофагов. За кластер принимали скопление из более чем трёх агрегированных макрофагов.

В следующей серии экспериментов провели сравнение того, какой фенотип преимущественно формирует-



**Рис. 1.** Одиночное расположение расплощенных макрофагов (M2) и кластерное расположение округлых макрофагов (M1) на дне плоской культуральной лунки

ся: в популяциях макрофагов со стандартной плотностью посадки на пластике; в популяции со сниженной плотностью, с заведомо сниженным количеством межклеточных контактов; и в популяции с увеличенной плотностью, с увеличенным количеством межклеточных контактов. Для этого мы, во-первых, сравнили количество круглых (морфологический маркер M1 фенотипа) и расплющенных (морфологический маркер M2 фенотипа) макрофагов среди 100 клеток, и, во-вторых, сравнили ЛПС-индуцированную продукцию NO (функциональный маркер фенотипа) в лунках с разной плотностью посадки. Продукцию NO оценивали по содержанию нитритов в культуральной среде с помощью реактива Грисса [5] и измерения оптической плотности при 540 нм на микропланшетном ридере (BioRad, США). О приобретении макрофагами M1 фенотипа свидетельствовало увеличение количества круглых макрофагов и высокая продукция NO при стимуляции ЛПС, M2 фенотип характеризовало снижение количества круглых макрофагов и низкая продукция NO [1].

Подсчёт проводили в пяти полях зрения в каждой лунке, и в не менее чем в трёх лунках одного эксперимента, в не менее чем трёх экспериментах.

## Результаты исследования

*Объединение макрофагов в кластеры способствует формированию структурного M1 фенотипа, а изолированное расселение макрофагов – M2 фенотипа.* Мы количественно подтвердили наши предварительные наблюдения. Во всех лунках, несмотря на то, что макрофаги были выделены от одного животного и находились в одной и той же среде (RPMI-1640, 10% ФБС, 36 часов), часть макрофагов имела круглую форму, характерную для M1 фенотипа, а часть – расплющенную, характерную для M2 фенотипа. При этом круглые макрофаги находились в основном в кластерах, а расплющенные главным образом сидели изолированно (рис. 1 и 2).

В кластерах округлые M1 макрофаги составили  $91,3 \pm 8,5\%$ , тогда как расплющенные – только  $8,7 \pm 1,5\%$ , среди изолированно сидящих макрофагов округлых M1 макрофагов было  $59,0 \pm 6,6\%$ , а расплющенных –  $41,0 \pm 3,6\%$ .

Таким образом, можно предположить, что межклеточные контакты, возникающие между макрофагами, образующими кластеры, действительно могут играть роль в приобретении макрофагом M1 фенотипа, а потеря таких контактов при изолированном расселении способствует формированию M2 фенотипа.

*Снижение плотности расселения макрофагов способствует формированию M2 фенотипа, а увеличение – M1.* Данные на рис. 2 показывают, что при снижении плотности посадки макрофагов с 500 тыс до 250 тыс. на одну лунку количество округлых макрофагов снизилось с  $64,9 \pm 5,1\%$  до  $49,1 \pm 5,2\%$ . Также видно, что сдвиг структурного фенотипа макрофагов в сторону M2 фенотипа, сопровождался снижением продукции NO (функционального маркера M1 фенотипа) с  $17,0 \pm 3,1$  до  $6,2 \pm 2,7$  мкМ, то есть в 2,7 раза. Напротив, увеличение плотности посадки макрофагов с 500 тыс. до 1000 тыс. приводило к увеличению круглых клеток с  $64,9 \pm 5,1\%$  до  $82,9 \pm 5,7\%$  и продукции NO почти в 1,4 раза с  $17,0 \pm 3,1$  мкМ до  $23,7 \pm 3,4$  мкМ.

Таким образом, снижение плотности посадки макрофагов и, соответственно, снижение вероятности образования межклеточных контактов, способствует формированию структурного и функционального M2 фенотипа. Напротив, увеличение плотности посадки макрофагов и, соответственно, увеличение вероятности образования межклеточных контактов, способствует формированию M1 фенотипа.

## Обсуждение

Продукция NO и форма клеток являются маркерами, соответственно, функционального и структурного фенотипа макрофагов [6]. Поэтому их изменение может адекватно отражать формирование того или иного фенотипа. Это позволяет сформулировать главный вывод нашей рабо-

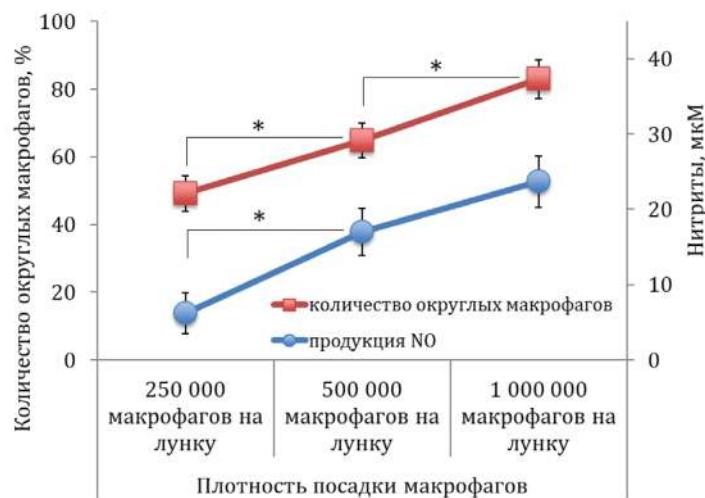


Рис. 2. Количество округлых макрофагов и продукция NO при разной плотности посадки макрофагов в лунках.

ты – существует феномен контактного контроля фенотипа макрофагов. Полученные результаты и анализ литературы позволяют сформулировать также два важных положения, имеющих отношение к этому феномену.

Положение 1. При переносе макрофагов из организма в условия *in vitro* («*in-vitro* стресс»), макрофаги отвечают транзиторным увеличением кластеров и кластерированных клеток. Это наводит на мысль о существовании сопряжения между механизмами клеточного стресса и механизмами миграции и образования межклеточных контактов. Обсуждение этих механизмов выходит за рамки этой статьи и требует дополнительных экспериментов. Однако уже сейчас понятно, что клеточный *in vitro* стресс вызывает реорганизацию межклеточных контактов и изменение двигательной активности и фенотипа макрофагов.

Положение 2. Кластерирование макрофагов и, соответственно, увеличение межклеточных контактов способствует формированию M1 фенотипа, который характеризуется округлой формой и увеличенной продукцией NO. Известно, что «клетка-клеточные» взаимодействия опосредуют рецепторы адгезии интегрины. Активация интегринов, с одной стороны может приводить к активации сигнальных внутриклеточных путей связанных с фосфатидилинозитол 3-киназой (phosphatidylinositol 3-kinase), c-Src, PYK2 и p130(cas), с другой – индуцировать реорганизацию цитоскелета клетки [7]. Duong и соавт. [7] также показали, что блокирование интегринов приводит к угнетению функций остеокластов – резидентных макрофагов костной ткани. Пока мы не можем ответить на вопрос, почему кластерированные макрофаги имеют круглую форму и производят больше NO, а изолированные – распластанную и производят меньше NO. Однако нельзя исключить, что контактирование клеток возможно через активацию интегринов, что индуцирует перестройку цитоскелета клетки, и эти события влияют на форму клеток и активность индуцибелной NO-синтазы (*iNOS*).

Открытие контактного модулирования фенотипа макрофагов сразу поставило вопрос о биологической значимости этого феномена. По крайней мере, три примера показывают, что этот феномен может быть вовлечен в ряд важных физиологических и патофизиологических процессов.

Во-первых, известно, что при локальном воспалении макрофаги быстро мигрируют в фокус воспаления, и там их концентрация резко увеличивается. Это может способствовать формированию провоспалительного M1 фенотипа, необходимого для уничтожения патогенных бактерий, вызвавших воспаление. После подавления инфекции провоспалительные макрофаги удаляются, и, соответственно, их концентрация уменьшается. Снижение концентрации макрофагов, как показали наши эксперименты, будет способствовать трансформации фенотипа в сторону антивоспалительного M2 фенотипа и, таким образом, предупреждать избыточное воспаление, а также будет способствовать reparации поврежденных тканей.

Во-вторых, известно, что в области инвазии и интравазации опухолевой клетки скапливается много макрофагов. Более того, интравазация опухолевой клетки происходит

в окружении макрофагов [8]. Не исключено, что и в этом случае скопление макрофагов способствует трансформации фенотипа макрофагов в сторону провоспалительного M1 фенотипа. Этот фенотип опухолево-ассоциированных макрофагов характеризуется повышенной секрецией металлопротеиназы, которые деградируют экстраклеточный матрикс, нарушают целостность базальной мембраны и сосудистой стенки, и таким образом, способствует инвазии и метастазированию.

Во-третьих, анализ работ Bitterman и соавт. [9-11] показал, что при различных видах патологии лёгких происходит существенное изменение расселения альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярном дереве. Возможно, этот фактор также вносит вклад в трансформацию фенотипа альвеолярных макрофагов и в развитие патологии.

### Заключение

В целом, продолжение исследований механизмов контактного модулирования фенотипа макрофагов могло бы открыть новое направление в изучении врожденного иммунитета – сигнальные взаимоотношения между молекулами миграции и адгезии, структурой цитоскелета и внутриклеточными механизмами поддержания процесса воспаления. Кроме того, феномен контактного контроля фенотипа макрофагов, вероятно, позволит лучше понимать иммунные патогенетические механизмы развития патологий. И наконец, в перспективе, механизмы контактного модулирования фенотипа иммунных макрофагов могут стать терапевтической мишенью для коррекции нарушенного иммунного ответа при разных патологиях.

### Список литературы

1. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci.* 2008; 13: 453–461. DOI: 10.2741/2692
2. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front. Immunol.* 2014; 5: 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491
3. Díaz-Bulnes P., Saiz M.L., López-Larrea C., Rodríguez R.M. Crosstalk Between Hypoxia and ER Stress Response: A Key Regulator of Macrophage Polarization. *Front. Immunol.* 2020; 10: 2951. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02951
4. Круглов С.В., Бахтина Л.Ю., Калиш С.В., Малышева Е.В., Буданова О.П., Манухина Е.Б., Ларинов Н.П., Малышев И.Ю. Устойчивость к острой гипоксии и изменение фенотипа и фенотипической пластичности макрофагов мышей разных генетических линий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 56(3): 56–61.
5. Griess P. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Weselky und Benedikt Ueber einige Azoverbindungen. *Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft*. 1879;12(1): 426–428.
6. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Бородовицьна О.А., Суворова И.А., Шимшешвили Ш.Л., Малышев И.Ю., Круглов С.В. Репрограммирование механизмов синтеза оксида азота у M1 и M2 фенотипов перitoneальных макрофагов мышей *in vitro* в присутствии разных концентраций сыворотки. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(1-2): 127–132.
7. Duong LT, Lakkarap P, Nakamura I, Rodan GA. Integrins and signaling in osteoclast function. *Matrix Biol.* 2000; 19(2): 97–105. DOI: 10.1016/s0945-053x(00)00051-2
8. Завьялова М.В., Денисов Е.В., Таширова Л.А., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Крахмаль Н.В., Перельмутер В.М. Интравазация опухолевых клеток – важнейшее звено метастазирования. *Биохимия*. 2019; 84(7): 972–984. DOI: 10.1134/S0320972519070078

9. Bitterman P.B., Saltzman L.E., Adelberg S., Ferrans V.J., Crystal R.G. Alveolar macrophage replication. One mechanism for the expansion of the mononuclear phagocyte population in the chronically inflamed lung. *J. Clin. Invest.* 1984; 74(2): 460–469. DOI: 10.1172/JCI111443
10. Campbell D.A., Poultier L.W., Du Bois R.M. Phenotypic analysis of alveolar macrophages in normal subjects and in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1986; 41(6): 429–34. DOI: 10.1136/thx.41.6.429
11. Krombach F., Gerlach J.T., Padovan C., Burges A., Behr J., Beinert T., Vogelmeier C. Characterization and quantification of alveolar monocyte-like cells in human chronic inflammatory lung disease. *Eur. Respir. J.* 1996; 9(5): 984–991. DOI: 10.1183/09031936.96.09050984
5. Griess P. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Weselky und Benedikt Uebereinige Azoverbindungen. *Berichteder Deutschenchemischen Gesellschaft*. 1879;12(1): 426–428.
6. Lyamina S.V., Vedenikin T.Yu., Borodovitsyna O.A., Suvorova I.A., Shimshelashvili Sh.L., Malyshev I.Yu., Kruglov S.V. [Reprogramming of nitric oxide synthesis mechanisms in M1 and M2 phenotypes of mouse peritoneal macrophages in vitro in the presence of different serum concentrations]. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2012; 14(1-2): 127–132.6. (in Russian)
7. Duong LT, Lakakorpi P, Nakamura I, Rodan GA. Integrins and signaling in osteoclast function. *Matrix Biol.* 2000; 19(2): 97–105. DOI: 10.1016/s0945-053x(00)00051-2
8. Zavyalova M.V., Denisov E.V., Tashireva L.A., Savelyeva O.E., Kaigorodova E.V., Krakhmal N.V., Perelmutter V.M. [Intravasation of tumor cells is the most important link in metastasis]. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2019; 84(7): 972–984. DOI: 10.1134/S0320972519070078 (in Russian)
9. Bitterman P.B., Saltzman L.E., Adelberg S., Ferrans V.J., Crystal R.G. Alveolar macrophage replication. One mechanism for the expansion of the mononuclear phagocyte population in the chronically inflamed lung. *J. Clin. Invest.* 1984; 74(2): 460–469. DOI: 10.1172/JCI111443
10. Campbell D.A., Poultier L.W., Du Bois R.M. Phenotypic analysis of alveolar macrophages in normal subjects and in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1986; 41(6): 429–34. DOI: 10.1136/thx.41.6.429
11. Krombach F., Gerlach J.T., Padovan C., Burges A., Behr J., Beinert T., Vogelmeier C. Characterization and quantification of alveolar monocyte-like cells in human chronic inflammatory lung disease. *Eur. Respir. J.* 1996; 9(5): 984–991. DOI: 10.1183/09031936.96.09050984

## References

1. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci.* 2008; 13: 453–461. DOI: 10.2741/2692
2. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front. Immunol.* 2014; 5: 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491
3. Díaz-Bulnes P., Saiz M.L., López-Larrea C., Rodríguez R.M. Crosstalk Between Hypoxia and ER Stress Response: A Key Regulator of Macrophage Polarization. *Front. Immunol.* 2020; 10: 2951. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02951
4. Kruglov S.V., Bakhtina L.Yu., Kalish S.V., Malysheva E.V., Budanova O.P., Manukhina E.B., Larionov N.P., Malyshev I.Yu. [Resistance to acute hypoxia and changes in the phenotype and phenotypic plasticity of macrophages in mice of different genetic lines]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2012, 56(3): 56–61(in Russian)

### Сведения об авторах:

**Шабунина Элина Алексеевна** — соискатель кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Буданова Ольга Петровна** — старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-6650-5082>

**Манухина Евгения Борисовна** — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; адыюнкт-профессор отдела физиологии и анатомии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса; <https://orcid.org/0000-0002-8102-173X>

**Мальшев Игорь Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0002-2381-9612>