

ВОСПАЛЕНИЕ – ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС: ЛЕКЦИЯ 2 (КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ)

Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Вторая часть лекции посвящена клеточным событиям, происходящим в очаге воспаления. Первыми клетками, мигрирующими в очаг воспаления, являются нейтрофилы, вторыми накапливаются моноциты, затем фибробласты. Такая последовательность определяется особенностями спектра хемоаттрактантов, присутствующих в очаге воспаления.

Миграция нейтрофилов инициируется тканевыми макрофагами, которые активируются при повреждении тканей и начинают секретировать цитокины, в первую очередь ИЛ-8 и ИЛ-1. Последние обеспечивают адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке и их дальнейший хемотаксис по градиенту этих цитокинов и других хемоаттрактантов. Различают несколько популяций нейтрофилов, из них в воспалении в основном участвуют нейтрофилы высокой плотности (зрелые клетки), а также нейтрофилы низкой плотности (незрелые клетки). С функциональной точки зрения, нейтрофилы подразделяются на провоспалительные (N1) и иммуносупрессорные (N2); баланс между этими клетками очень важен для адекватного течения воспаления. Нейтрофилы начинают процесс уничтожения патогена и продуктов распада тканей. Кроме давно известного фагоцитоза, этот процесс осуществляется с помощью внеклеточных нейтрофильных ловушек, которые состоят из ДНК, гистонов и ферментов. Нейтрофилы в очаге воспаления синтезируют цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , Г-КСФ и др.), стимулирующие миграцию моноцитов и их дифференцировку в макрофаги. Активированные макрофаги подразделяются на две группы: классические провоспалительные M1 и альтернативные противовоспалительные M2. M1 участвуют в элиминации флоггена, обладают мощной цитотоксической и антимикробной активностью. M2 активно вырабатывают противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ТФР- β и др.), ростовые факторы, стимулируют ангиогенез, процессы пролиферации фибробластов и образование внеклеточного матрикса. Фибробласты, привлечённые цитокинами макрофагов, завершают воспалительный процесс. Они синтезируют основное вещество соединительной ткани и обеспечивают процесс её организации или формирование рубца. Нарушение регуляции клеточных реакций может лежать в основе хронизации воспаления.

Ключевые слова: нейтрофильные ловушки, цитокины, нейтрофилы, макрофаги, репарация, фагоцитоз, воспаление

Для цитирования: Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 2 (клеточные реакции). *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 65-76. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-65-76

INFLAMMATION AS A FUNDAMENTAL PATHOLOGICAL PROCESS: LECTURE 2 (CELLULAR COMPONENT)

Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The second part of the lecture describes cellular events occurring in the focus of inflammation. The first cells migrating to the focus of inflammation are neutrophils, monocytes (macrophages) accumulate second, and then fibroblasts. This sequence is determined by the spectrum of chemoattractants which are presented in the focus of inflammation. Neutrophil migration is initiated by tissue macrophages, which are activated upon tissue damage and begin to secrete cytokines, primarily IL-8 and IL-1. The latter provide adhesion of neutrophils to the vascular wall and their further chemotaxis along the gradient of these cytokines and other chemoattractants. There are several populations of neutrophils, of which high-density (mature cells) and low-density (immature cells) neutrophils are mainly involved in inflammation. From a functional point of view, neutrophils are divided into pro-inflammatory (N1) and immunosuppressive (N2); the balance between these cells is very important for an adequate course of inflammation. Neutrophils begin the process of destroying the pathogen and tissue breakdown products. In addition to the long-known phagocytosis, this process is carried out with the help of extracellular neutrophil traps, which consist of DNA, histones and enzymes. Neutrophils in the focus of inflammation synthesize cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , G-CSF, etc.), which stimulate the migration of monocytes and their differentiation into macrophages. Activated macrophages are divided into two groups: classic pro-inflammatory M1 and alternative anti-inflammatory M2. M1 are involved in the elimination of pathogen, have a powerful cytotoxic and antimicrobial activity. M2 actively produce anti-inflammatory cytokines (IL-10, TGF- β , etc.), growth factors, stimulate angiogenesis, fibroblast proliferation processes and the formation of an extracellular matrix. Fibroblasts, attracted by macrophage cytokines, complete the inflammatory process. They synthesize the basic substance of the connective tissue and provide the process of its structural arrangement or scar formation. Dysregulation of cellular responses may underlie chronic inflammation.

Key words: *neutrophil traps, cytokines, neutrophils, macrophages, repair process, phagocytosis, inflammation*

For citation: Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 2 (cellular component). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 65-76. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-65-76

В первой части лекции были представлены предшествующие клеточным реакциям этапы воспалительного процесса (альтерация и сосудистые реакции). Данная статья является продолжением, в котором описываются виды, функции воспалительных клеток и этапы клеточных фаз воспаления.

КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

В результате присутствия в очаге воспаления разных видов хемотаксических медиаторов осуществляется избирательное привлечение определённых популяций лейкоцитов, в последующем секретирующих регуляторные про- и противовоспалительные цитокины. При этом Т-клетки, нейтрофилы и макрофаги воспалительного очага могут быть представлены разными субпопуляциями, что адаптирует процесс воспаления под отличительные признаки флогогенного фактора [1].

Показано участие Т-регуляторных клеток (Трег) в модуляции клеточных фаз воспаления, особенно регенеративной, а также в контроле врождённого и адаптивного иммунитета. Трег могут ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-1) на начальных этапах воспалительного процесса за счёт торможения поступления нейтрофилов в очаг под действием ИЛ-10, стимулировать апоптоз нейтрофильных гранулоцитов с последующим фагоцитозом их макрофагами. Также этими клетками осуществляется снижение активности моноцитов, их поляризация в сторону противовоспалительного фенотипа М2, подавляется CD4- и CD8-Т-клеточное воспаление. Следовательно, Трег-опосредованные механизмы тормозят основные клетки-эффекторы воспаления (нейтрофилы, макрофаги), CD4- и CD8-Т-клетки путём синтеза спектра противовоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-10, что облегчает инициацию репаративной фазы воспаления [2].

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ (НЕЙТРОФИЛЬНАЯ) ФАЗА ВОСПАЛЕНИЯ

В популяции лейкоцитов крови нейтрофилы составляют самую большую её часть. Нейтрофильные гранулоциты являются участниками местных иммунных реакций, важными факторами врождённого иммунитета, авангардом защиты в очаге воспаления. Проникновение флогогенных агентов в организм приводит к формированию воспалительного процесса с активным участием в нём нейтрофилов, привлечённых из периферической крови в ткань [3, 4]. Поступление этих клеток в очаг повреждения является одним из ключевых механизмов для его образования и последующей санации от патогенов и их продуктов, компонентов

разрушенных тканей. В очаге асептического воспаления может регистрироваться увеличение времени жизни нейтрофилов в связи с отсутствием патогенной микрофлоры и снижением стимулов, индуцирующих их апоптоз [5].

Нейтрофилы представлены клеточными субпопуляциями, которые формируются в зависимости от спектра продуцируемых медиаторов, рецепторных комплексов, маркеров, функций, зрелости, плотности и включают следующие виды: провоспалительные; воспалительные с положительным микробицидным потенциалом; воспалительные с негативной цитотоксической активностью («агрессивные»); противовоспалительные; проопухолевые; противоопухолевые; гибридные, сочетающие свойства нейтрофилов и дендритных клеток [6, 7].

Образование нейтрофилов и их дифференцировка происходят в костном мозге с одновременным синтезом эффекторных молекул, хранящихся в гранулах, для участия в воспалительном процессе и киллинге микроорганизмов [8]. Стимулируются костномозговые процессы интерлейкинами, гранулоцитарно-макрофагальным (ГМ-КСФ) и гранулоцитарным колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) [7], что сопровождается формированием пулов миелоидных делящихся клеток (миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов) и нейтрофилов, утративших пролиферативную активность (метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных гранулоцитов) [9]. Объём неделящихся клеток представляет собой гранулоцитарный костномозговой запас, превышающий пул циркулирующих нейтрофилов в десятки раз и обеспечивающий поддержание его гомеостаза («гомеостатический гранулопоэз») с возможностью мобилизации дополнительного количества клеток при необходимости («экстренный гранулопоэз»), особенно при воспалительном процессе [7]. Циркулирующий гранулоцитарный пул формируется клетками, поступающими в кровоток после 5–6-дневного созревания в костном мозге и впоследствии находящимися в крови в течение 12–18 ч. В селезёнке, печени, лёгких, коже имеются маргинальные нейтрофилы, которые присутствуют в этих тканях в течение 1–2 дней и могут поступать в рециркуляцию в периферическую кровь, составляя до 50 % всех нейтрофилов [9].

Показано, что в процессе циркуляции в кровотоке нейтрофилы могут изменять фенотип. В условиях отсутствия воспаления, спонтанно или вследствие воздействия продуктов нормальной микрофлоры человека, в вышедших из костного мозга клетках до начала их миграции в ткани возможны метаболические изменения с гиперсегментацией ядра, соответствующие старению [7, 9]. При воспалительном процессе «стареющие» нейтрофилы увеличивают экспрессию интегринов и формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ).

В физиологических условиях большинство нейтрофилов периферической крови относится к популяции высокой плотности (НВП), представленной зрелыми клетками. При патологии (воспалительной реакции, аутоиммунных заболеваниях и др.) часть из них идентифицируются как представители низкой плотности (ННП), имеющие преимущественно незрелый морфологический тип (палочкоядерные клетки, миелоциты), сниженную фагоцитарную способность, но повышенную — к продукции ИЛ-1, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферонов α/β (ИФН- α/β), обладающих цитотоксичностью к эндотелиоцитам и усиленным образованием ВНЛ.

Возникновение патологических состояний в организме характеризуется увеличением разнообразия функций нейтрофильных гранулоцитов, что также обуславливает гетерогенность их популяции. В частности, различают провоспалительные (N1) и иммуносупрессорные (N2) нейтрофилы. К функциям N2-клеток относят супрессию естественных клеток-киллеров, продукцию активных форм кислорода и азота, синтез противовоспалительных ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), активацию Трег, образование Т-хелперов 2 (Тх2), проопухолевое действие [9]. N1-гранулоциты проявляют провоспалительную, противоопухолевую активность, обладают антителозависимой цитотоксичностью [7].

Однако различие в фенотипических характеристиках подвидов нейтрофилов не отражает полностью их функции. Внутривидовой состав нейтрофильных гранулоцитов определяется нозологической формой, стадией, степенью тяжести патологического процесса и может иметь значение в диагностике и терапии патологии [9].

Формирование очага локального воспаления происходит быстро, в течение нескольких часов, с обеспечением доставки кровотоком факторов, обезвреживающих патоген и продукты распада клеток и тканей [5]. Нейтрофилы осуществляют постоянный мониторинг организма по выявлению повреждений, особенно инфекционной природы, в случае обнаружения которых мигрируют через сосудистую стенку в очаг воспаления, используя каскад адгезии лейкоцитов [7].

Инициальную роль в рекрутировании нейтрофилов в очаг воспаления играют местные тканевые макрофаги, активирующиеся в ответ на повреждение тканей и продуцирующие хемоаттрактанты для нейтрофильных гранулоцитов, главным образом ИЛ-8. Синтезируемый резидентными макрофагами ИЛ-1 увеличивает экспрессию адгезивных молекул и хемокинов на поверхности эндотелия [10]. Нейтрофилы осуществляют так называемый «роллинг» по активированному эндотелию сосудов воспалительной зоны с замедлением движения за счёт наличия на своей мембране разных молекул селектина. ИЛ-8 обеспечивает экспрессию инте-

гринов на поверхности нейтрофилов с формированием плотного контакта с эндотелием. В результате происходят полная остановка движения нейтрофилов, их эмиграция через сосудистую стенку и дальнейшее продвижение в место повреждения по градиенту концентрации ИЛ-8 и других хемотаксических факторов [11]. В очаге воспаления секреция цитокинов, ферментов и других биологических активных веществ нейтрофильными клетками снижает их подвижность [9].

Показано, что нейтрофилы обладают способностью продуцировать молекулы адгезии к эндотелию в течение первых 15 минут после повреждения и даже мигрировать против кровотока [6]. Кроме этого, нейтрофильные гранулоциты могут эффективно ограничивать собственное поступление в очаг воспаления за счёт синтеза молекул, ингибирующих экспрессию интегринов, и изменения цитоскелета [12].

Также исследования последних лет сообщают о способности нейтрофильных гранулоцитов возвращаться обратно в кровоток после выхода из сосудов в ткань, хотя ранее движение нейтрофилов считалось однонаправленным, что может иметь определённое значение в завершении острого воспаления [10, 12]. Экспериментальные работы показали, что обратная миграция находится под контролем ряда молекул адгезии эндотелиоцитов посткапиллярных венул в местах клеточных контактов, снижение концентрации которых активирует возвращение нейтрофилов в кровоток. Главным медиатором, снижающим количество данных молекул адгезии, является лейкотриен В₄ (ЛТВ₄), стимулирующий выброс нейтрофилами фермента эластазы, расщепляющей адгезивные молекулы и обеспечивающей таким образом возвращение клеток в кровеносное русло [10].

Более поздние исследования представляют данные о том, что большинство нейтрофилов после движения по градиенту хемотаксических веществ могут изменять своё направление на противоположное от хемоаттрактанта, названное *ретротаксисом*. Показано, что ретротаксис прекращается при осуществлении нейтрофилами фагоцитоза. На основе полученных данных исследователями был выдвинут ряд предположений: во-первых, в условиях асептического воспаления обратное движение и возврат в кровоток нейтрофильных клеток могут способствовать более быстрому их удалению из очага воспаления и восстановлению гомеостаза в нём; во-вторых, в зоне микробного воспаления прекращение ретротаксиса нейтрофилов в условиях фагоцитоза инфекционных агентов предотвращает их распространение за пределы очага повреждения.

Однако возврат активированных нейтрофильных гранулоцитов в кровоток с возможностью попадания в другие ткани организма также может иметь негативное значение за счёт утяжеления и вероятной генерализации процесса [10].

Первоначально в очаг повреждения поступают необходимые в процессе воспаления провоспалительные нейтрофилы N1; их дефицит может определять развитие тяжёлых местных повреждений [5]. В целом адекватное течение и завершение воспалительного процесса возможно при реализации следующей клеточной последовательности: сначала в очаге воспаления находятся N1, затем — N2, которые в дальнейшем замещаются первоначально провоспалительными макрофагами (M1), а впоследствии — противовоспалительными макрофагами (M2) [5].

В очаге воспаления посредством комплементарных адгезивных рецепторов нейтрофилы формируют лейкоцитарный вал [13] и реализуют свои основные функции: 1) фагоцитоз; 2) дегрануляцию; 3) продукцию цитокинов; 4) образование ВНЛ; 5) образование эктосом [9, 14].

Фагоцитоз — процесс поглощения патогена клеткой с образованием фаголизосомы и запуском уничтожения агента кислород-зависимыми и кислород-независимыми механизмами [14, 15].

Фагоцитоз нейтрофилами опсонизированных флогенов происходит в течение нескольких минут; поглощение бактерий и грибов при этом приводит клетки в состояние покоя, похожее на обратимый апоптоз [9]. Кислород-зависимый механизм осуществляется посредством активных форм кислорода, кислород-независимый — за счёт эффекта антимикробных факторов гранул нейтрофилов [14].

Активные формы кислорода в фагоцитирующих клетках (нейтрофилах, макрофагах) образуются в процессе респираторного (дыхательного) взрыва с участием мембраносвязанного фермента НАДФ-оксидазы, которая переводит кислород в супероксидный радикал, являющийся субстратом для последующего образования гидроксильных радикалов, синглетного кислорода и перекиси водорода [14, 16]. В цитоплазме нейтрофилов содержатся азурофильные (первичные), специфические (вторичные), желатиновые гранулы и секреторные везикулы, содержащие пептиды и белки, многие из которых имеют антимикробные эффекты: лизоцим, миелопероксидаза, эластаза, дефензины и другие. С помощью биологически активных веществ гранул осуществляется антимикробная функция полиморфноядерных лейкоцитов [7].

В 2004 г. были открыты внеклеточные нейтрофильные ловушки — новый механизм действия полиморфноядерных лейкоцитов. ВНЛ состоят из ДНК, гистонов, белков гранул: миелопероксидазы, лизоцима, лактоферрина и других [14, 17]. В формировании ВНЛ важное значение имеют НАДФ-оксидаза, участвующая в образовании активных форм кислорода, нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза, приводящие к деконденсации хроматина, деградации цитоскелета и ядерной мембраны [6, 18, 19]. В процессе образования

ВНЛ нейтрофилы подвергаются морфологическим изменениям. В течение нескольких минут после активации клетки сплющиваются и прикрепляются к субстрату, затем ядро утрачивает дольки, происходит деконденсация хроматина, мембраны ядра отделяются друг от друга. Данные изменения формируются в течение 1 часа. Далее идёт упаковка ядерной оболочки в везикулы, а цитоплазма с нуклеоплазмой образует гомогенную массу. Нейтрофилы округляются, происходит разрыв клеточной мембраны с выбросом внутреннего содержимого во внеклеточное пространство, формируется ВНЛ [7, 12].

Все основные компоненты ВНЛ (гистоны, ДНК, активные формы кислорода, ферменты) имеют значительный противомикробный потенциал и представляют собой защитный механизм. Кроме этого, ловушки образуют барьер, препятствующий распространению флогенов за пределы очага воспаления [3]. ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α усиливают процесс образования ВНЛ [5].

Выброс ловушек в межклеточное пространство сопровождается гибелью нейтрофильных гранулоцитов, называемой *нетозом*. Показано, что размеры ВНЛ при ряде условий могут превышать размеры клетки-источника в 10–15 раз.

Исследования последних лет обнаружили разные морфологические типы нетоза: классический и быстрый. Классический вид нетоза заканчивается гибелью клетки и осуществляется примерно за 3 часа; быстрый вариант нетоза не приводит к разрушению нейтрофила и реализуется за 5–60 минут. В ходе быстрого нетоза ядра нейтрофилов становятся более круглыми и плотными, происходит разделение внешней и внутренней ядерных мембран с образованием ДНК-содержащих пузырьков, которые секретируются во внеклеточное пространство без разрушения клетки, где из везикул высвобождается ДНК, имеющая ограниченную протеолитическую активность. ВНЛ классического типа имеют больший объём и могут распространяться на более дальние расстояния, нежели ловушки быстрого нетоза, и задерживать не только микроорганизмы, но и клетки тканей. Основоформирующие нити ДНК в ловушках классического нетоза располагаются по одной либо пучками; в ловушках быстрого нетоза нити ДНК одиночные. Кроме того, классический нетоз обладает феноменом индукции — в рядом расположенных нейтрофилах также начинается нетоз при достижении их ВНЛ других клеток [20].

Хотя образование ВНЛ имеет защитное значение, появляется всё больше данных о вовлечённости ловушек в патогенез различных заболеваний. Так, ВНЛ участвуют в развитии аутоиммунных болезней, васкулитов, онкогенезе, способствуют тромбозу вследствие фиксации тромбоцитов и факторов свёртывания крови [6, 14, 18, 19]. Из-

быточное образование ловушек приводит к прямо-му повреждению окружающих тканей. Экстрацел-люлярные аутоантигены ВНЛ могут спровоциро-вать чрезмерный иммунный ответ и оказать про-воспалительное действие за счёт синтеза активных радикалов кислорода и цитокинов [17]. Обнару-жение и высокий уровень ВНЛ в настоящее время рассматриваются в качестве признака тяжёло-го течения патологического процесса с большой вероятностью неблагоприятного исхода [5].

Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы размером 50–200 нм, образуемые нейтро-филами, модулирующие иммунный ответ, воздей-ствуют на клетки эндотелия, нейтрофилы, макро-фаги, дендритные клетки и обладают антимикроб-ным эффектом [14]. Экзосомы оказывают противо-воспалительное действие, усиливая синтез макро-фагами ТФР- β и снижая – ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α , запуская таким образом формирование их проти-вовоспалительного фенотипа [10].

Активированные нейтрофилы в очаге воспали-ния вовлекаются в синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , Г-КСФ и др.), участвующих во взаимодей-ствии фагоцитарных клеток, действуя паракринно на макрофаги и аутокринно – на нейтрофилы [9]. Нейтрофилы также стимулируют миграцию моно-цитов в воспалительный очаг путём секреции ИЛ-6 и других медиаторов воспаления.

Нейтрофилы являются необходимым факто-ром очищения очага воспаления от продуктов клеточного и тканевого распада вне зависимости от его этиологии [5].

На более поздних стадиях в очаге воспали-ния нейтрофилы подвергаются апоптозу с по-следующим фагоцитированием их макрофага-ми – происходит *эффероцитоз*. При этом увели-чивается фагоцитарная активность макрофагов, происходит их дифференцировка в сторону М2-противовоспалительного ряда, снижается миг-рация нейтрофилов из сосудов в ткань, активиру-ется апоптоз соседних нейтрофилов, запускается противовоспалительный каскад, что способствует разрешению острого воспаления [7, 10]. Именно макрофаги завершают нейтрофильную фазу вос-паления и инициируют либо заживление очага по-вреждения, либо его пролонгирование с переходом в хронический вариант [5].

Продолжительность лейкоцитарной фазы вос-паления при асептическом воспалении у млекопи-тающих составляет 12–24 часа [13].

МАКРОФАГИЧЕСКАЯ ФАЗА ВОСПАЛЕНИЯ

Нейтрофилы очага воспаления запускают сле-дующую фазу воспалительного процесса – макро-фагическую, выделяя хемотаксические медиаторы для моноцитов, индуцирующие изменения в струк-туре клеток эндотелия с активацией эмиграции

мононуклеаров из сосудов в повреждённую ткань [10]. Активированные эндотелиоциты сосудов оча-га воспаления синтезируют моноцитарные хемоат-трактанты: макрофагальный воспалительный пеп-тид 2 (MIP-2, macrophage inflammatory protein 2), макрофагальный воспалительный пептид 1 α (MIP-1 α), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), а также адгезивные молекулы, фиксирующие циркулиру-ющие моноциты [21].

В настоящее время известны три популяции циркулирующих моноцитов: классические с высо-кой фагоцитарной способностью; промежуточные с иммунорегуляторной функцией; патрулирующие (неклассические) с высоким сходством к эндоте-лию и провоспалительными характеристиками. *Классические моноциты* составляют около 80–95 % циркулирующих мононуклеаров, имеют большое количество рецепторов к MCP-1, высокую фаго-цитарную активность, в связи с чем называются «клетками-мусорщиками». Они синтезируют ак-тивные формы кислорода и азота, лизоцим, фер-менты. В презентации антигена, пролиферации Т-клеток, синтезе ИЛ-1, ФНО- α при воспалении задействованы *промежуточные моноциты*, содер-жание которых в кровотоке составляет приблизи-тельно 2–8 %. *Патрулирующие моноциты* осущест-вляют мониторинг эндотелия сосудов на пред-мет выявления повреждений, имеют провоспали-тельную направленность, участвуют в заживлении тканей. Их содержание в крови – 2–11 %. В вос-палительном процессе принимают участие все три разновидности моноцитов. В начале воспали-ния из костного мозга выходят классические мо-нонуклеары, которые впоследствии могут транс-формироваться в промежуточные и неклассиче-ские клетки [22, 23].

В ткани очага воспаления моноциты диф-ференцируются в макрофаги преимущественно под влиянием макрофагального колониестимули-рующего фактора (М-КСФ) [24, 25], что сопрово-ждается уменьшением их двигательных и увели-чением поглотительных функций [13]. В процес-се формирования острого воспаления нейтрофиль-ные гранулоциты и макрофаги являются тесными союзниками, эффекторным потенциалом которых определяется успешность удаления воспалитель-ного фактора.

В очаге воспаления макрофаги синтезируют цитокины: ИЛ-1, ФНО- α , ГМ-КСФ, ИЛ-6 и ряд других [2, 10].

Особенности тканевого микроокружения и флоготического фактора влияют на поляризацию макрофагов с приобретением ими определённого фенотипа и спектра выполняемых функций. Акти-вированные макрофаги подразделяются на две фе-нотипических группы: классические провоспали-тельные М1 и альтернативные противовоспали-тельные М2 [10, 26–28].

Провоспалительный М1-фенотип формируется под воздействием ИФН- γ , липополисахарида бактериальной стенки, ГМ-КСФ; альтернативный М2-фенотип — под влиянием ИЛ-4, ИЛ-13, глюкокортикостероидов, ТФР- β [22, 26]. Между фенотипами имеются не только функциональные различия, но и морфологические: у М1-макрофагов форма округлая, а у М2 — вытянутая, подобная фибробластам [29]. Классически активированные макрофаги вырабатывают широкий ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и др.), активные формы кислорода и азота, стимулируют Т-хелпер-1 (Тх1) иммунный ответ, экспрессируют на своей мембране белки главного комплекса гистосовместимости II класса. На первых стадиях воспалительного процесса нейтрофилы активируют формирование М1-фенотипа макрофагов. Таким образом, М1 запускают и поддерживают воспалительный процесс, участвуют в элиминации флоггена, обладают мощной цитотоксической и антимикробной активностью [10, 22, 23, 26, 28]. Альтернативные М2-макрофаги вырабатывают противовоспалительный спектр цитокинов (ИЛ-10, ТФР- β и др.), ростовые факторы, имеют «мусорные» рецепторы, активируют Тх2-иммунитет, ангиогенез, процессы пролиферации фибробластов и образование внеклеточного матрикса, реализуют свои эффекты на поздних этапах воспаления и являются необходимым компонентом для его завершения и восстановления тканевого дефекта [22, 23, 26, 28]. Также немаловажным фактором, способствующим трансформации макрофагов в тип М2, служит фагоцитоз этими клетками апоптозных нейтрофилов [10]. Однако макрофаги обладают хорошей пластичностью, что позволяет им менять свой фенотип при возникновении новых стимулов. Данная особенность лежит в основе некоторых заболеваний человека, при которых поражается баланс М1/М2 [22]. Так, избыточность М1 может привести к сильному повреждению тканей, а М2 — к избыточному фиброзированию, аллергическим реакциям и повышенному риску инфицирования за счёт высокой секреции ИЛ-10 [16].

Поляризация макрофагов происходит не только при патологии, но и в физиологических условиях. Так, М-КСФ увеличивает формирование М2-подобного фенотипа, что ограничивает ненужную активацию клеток на обычные стимулы клеточного окружения, а ГМ-КСФ, наоборот, способствует М1-трансформации, необходимой для быстрого обезвреживания патогенных факторов [26].

Моноциты и макрофаги, подобно нейтрофилам, имеют способность к образованию экстрацеллюлярных ловушек [5]. Рядом исследователей показано, что макрофаги могут поглощать ВНЛ путём эндоцитоза. При этом захват макрофагами

ВНЛ с микробными компонентами провоцирует сильный выброс основных провоспалительных цитокинов, активирующих соседние мононуклеары, что формирует более мощный защитный ответ на инфекцию [10].

Максимальное накопление моноцитов/макрофагов в очаге асептического воспаления наблюдается на 2–5-е сутки после повреждения [13].

Наступление и завершённость последней фибробластической стадии воспаления определяются степенью устранения флоггена и некротических масс, накоплением апоптотических клеток и телец, своевременной сменой спектра цитокинов и медиаторов с провоспалительного (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-2 и др.) на противовоспалительный (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β и др.) [5].

ФИБРОБЛАСТИЧЕСКАЯ ФАЗА ВОСПАЛЕНИЯ

Устранение флоггенного фактора ведёт к включению процессов восстановления дефекта ткани [26]. В ряде случаев может наблюдаться полная регенерация. Например, такой способностью обладают эпителиальные ткани, поэтому после острых пневмонии и гепатита структура лёгких и печени может восстановиться до первоначальных параметров. Однако при глубоком повреждении и вовлечении неэпителиальных структур регенерация будет неполной с формированием соединительной ткани фибробластами.

Активация миграционных, пролиферативных и синтетических возможностей фибробластов осуществляется медиаторами и цитокинами, секретлируемыми на предыдущих стадиях воспаления нейтрофилами и макрофагами [13]. Нейтрофилы играют немаловажную роль для регенерации ткани очага повреждения, выделяя ростовые факторы и проангиогенные белки, способствующие ангиогенезу, а также обеспечивая поступление моноцитов/макрофагов в зону воспаления [30]. Макрофагами синтезируются факторы роста для фибробластов и эндотелиоцитов очага повреждения, что является важным компонентом запуска репаративной фазы воспаления. ТФР- β , секретлируемый макрофагами, тромбоцитами и фибробластами, вызывает миграцию клеток фибробластического ряда в очаг воспаления и образование внеклеточного матрикса [31]. Провоспалительный ИЛ-1 увеличивает образование фибробластов, стимулирует синтез компонентов соединительной ткани, повышает секрецию фибробластами простагландинов, факторов роста и некоторых цитокинов [32].

В структуре воспалительного процесса активация фибробластов имеет определённую последовательность: 1) пролиферация фибробластических клеток; 2) миграция их в очаг повреждения;

3) ориентация в параллельные ряды; 4) синтез коллагена и гликозаминогликанов; 5) организация соединительной ткани [33].

Фибробластические клетки являются главными источниками коллагена. Образование полипептидной цепи коллагена происходит на рибосомах фибробластов с дальнейшей пространственной организацией во внеклеточном пространстве. Первыми из молекулы тропоколлагена путём «самосборки» формируются протофибриллы, которые соединяются по 4–5 штук и образуют микрофибриллы. В комплексе с протеогликанами микрофибриллы формируют фибриллы размером от 10 до 300 нм, а последние участвуют в синтезе коллагеновых волокон, в состав которых также входят гликозаминогликаны, гликопротеины и неколлагеновые белки. Наконец, множество волокон, собираясь, составляют коллагеновые пучки толщиной до 150 мкм [34]. Количество коллагена в очаге воспаления определяется как объёмом его образования, так и степенью ремоделирования, осуществляемого матриксными металлопротеиназами, расщепляющими избыток коллагена [35].

Первые фибробласты появляются в очаге воспаления на 2–3-и сутки от его начала, где происходит их ориентация в параллельные ряды [33]. Важное значение в процессе построения соединительной ткани имеет белок фибронектин, регулирующий адгезию, миграцию, дифференцировку и рост клеток [34]. Процесс организации соединительной ткани начинается на 10–15-е сутки от начала воспалительного процесса и заключается в дифференцировке фибробластов в малоактивные фиброциты и фиброкласты. Последние клетки осуществляют резорбцию коллагеновых волокон, фагоцитируя их либо секретируя коллагеназы. Таким образом происходит уменьшение массы соединительной ткани в очаге воспаления [36].

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Адекватное течение и прекращение острого воспалительного процесса происходят при прекращении накопления нейтрофилов, восстановлении проницаемости сосудов, поступлении макрофагов и фагоцитозе ими апоптотических нейтрофилов и продуктов тканевого распада [10].

Хроническое воспаление часто является результатом неправильного, малоэффективного либо незавершённого лечения острого процесса. Также причинами затягивания воспалительного процесса могут быть неблагоприятные факторы, связанные как с особенностями воспалительного агента (крупные размеры, многократность действия, физико-химические параметры, антигенность, устойчивость к антимикробным препара-

там и другие), так и со свойствами макроорганизма (стресс, снижение резистентности, нарушения иммунной системы, метаболические нарушения, генетическая патология и другие) [37].

Важнейшее значение для всех этапов воспалительного процесса имеют моноциты и макрофаги, в связи с чем нарушение их функций и регуляторных эффектов приводит к хронизации воспаления [26]. Показано, что при хроническом варианте воспаления снижается апоптоз нейтрофилов, а продолжительность жизни нейтрофилов становится чрезмерной, что увеличивает степень повреждения ткани [12] и значительно продлевает нейтрофильную фазу воспаления. Также часто характерны инфильтрация лимфоцитами и более позднее наступление макрофагической и фибробластической клеточных реакций на начальных этапах формирования хронического процесса. В дальнейшем регистрируется нарастание макрофагальной фазы на фоне ослабления нейтрофильной; возможны повторы инфильтрации очага воспаления лимфоцитами, макрофагами и фибробластами [38].

Для хронического воспаления характерно прогрессирующее течение с постепенным накоплением внутриклеточных молекул повреждения, нарастанием аутофагии, продукции локальных провоспалительных цитокинов и медиаторов, увеличением содержания М2-фенотипа макрофагов и лимфоцитов, усилением тканевой деструкции с выраженным фиброзом [5]. Постоянно высокая концентрация активных форм кислорода и азота в органах и тканях на фоне длительного воспалительного процесса может приводить к их повреждению, перерождению нормальных клеток в злокачественные и развитию других патологий [16].

При хроническом течении воспалительного процесса в крови часто регистрируются увеличенные концентрации ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-10 [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленных лекциях были освещены основные этапы воспаления, механизмы их формирования и регуляции. В клинической практике врачи всех специальностей обязательно встречаются с наличием у пациентов воспалительного процесса. При этом локализованное воспаление может сопровождаться системными проявлениями, что значительно утяжеляет заболевание и прогноз. Знание основных патогенетических закономерностей воспалительного процесса поможет в определении правильной тактики лечения пациентов, а также открывает перспективы для разработки принципиально новых методик в терапии, в том числе направленной на основные регуляторы данного процесса — цитокины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.Ю., Журавлёва Ю.А., Зотова Н.В. Взаимосвязь эволюции иммунитета и воспаления у позвоночных. *Успехи современной биологии*. 2019; 139(1): 59-74. [Gusev EYu, Zhuravleva YuA, Zotova NV. Correlation of immunity evolution and inflammation in vertebrates. *Biology Bulletin Reviews*. 2019; 139(1): 59-74. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0042132419010058
2. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., и др. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. *Цитология*. 2020; 62(5): 305-315. [Yurova KA, Khaziakhmatova OG, Malashchenko VV, Norkin IK, Ivanov PA, Khlusov IA, et al. Cellular-molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. A short review. *Tsitologiya*. 2020; 62(5): 305-315. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0041377120050090
3. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4(1): 38-41. [Kazimirskii AN, Salmasi J., Poryadin GV. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. *Russian Medical Review*. 2020; 4(1): 38-41. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41
4. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(5): 809-819. [Linge IA, Apt AS. Controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(5): 809-819. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670
5. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 36(5): 312-318. [Potapnev MP. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36 (5): 312-318. (In Russ.)].
6. Долгушин И.И., Зарипова З.З., Карпова М.И. Роль нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(3): 152-160. [Dolgushin II, Zaripova ZZ, Karpova MI. The role of neutrophils in the pathogenesis of ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20(3): 152-160. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-152-160
7. Андрюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(2): 211-221. [Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: New antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2019; 64(2): 211-221. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221
8. Жуковская О.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе акушерских осложнений при COVID-19 (краткий обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022; 85: 143-150. [Zhukovskaya OV. Neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of obstetric complications in COVID-19 (brief review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022; 85: 143-150. (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150
9. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. *Иммунология*. 2019; 40(5): 84-96. [Potapnev MP, Hushchyna LM, Moroz LA. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunologiya*. 2019; 40(5): 84-96. (In Russ.)]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-15009
10. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(1): 9-38. [Dolgushin II, Mezentseva EA, Savochkina AYU, Kuznetsova EK. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9(1): 9-38. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38
11. Коненков В.И., Макарова О.П., Бгатова Н.П., Ракова И.Г. Динамика изменения активности цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога кожи. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6(3): 57-63. [Konenkov VI, Makarova OP, Bgatova NP, Rakova IG. Dynamics of changes in the activity of cytokines and functions of neutrophils in the blood of rats after thermal burns of the skin. *Cytokines and Inflammation*. 2007; 6(3): 57-63. (In Russ.)].
12. Богданова В.Д., Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н., Бынина М.П. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2019; 1: 5-10. [Bogdanova VD, Andryukov BG, Lyapun IN, Bynina MP. Phenotypic subpopulations of neutrophils: New diagnostic and immunomodulatory strategies. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2019; 1: 5-10. (In Russ.)]. doi: 10.5281/zenodo.2562122
13. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова Г.Г., Проскура А.В., Михайлова Е.С., Седова Ю.В., и др. Содержание цитокинов IL-1 β , TNF α и уровни антител к TNF α у больных с онкологическими и воспалительными заболеваниями. *Цитокины и воспаление*. 2005; 4(3): 11-15. [Autenshlus AI, Shkunov AN, Ivanova GG, Proskura AV, Mikhailova ES, Sedova YuV, et al. IL-1 β , TNF α cytokines content and the level of anti-TNF α antibodies in patients with oncological and inflammatory diseases. *Cytokines and Inflammation*. 2005; 4(3): 11-15. (In Russ.)].
14. Кренев И.А., Берлов М.Н., Умнякова Е.С. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента. *Иммунология*. 2021; 42(4): 426-433. [Krenev IA, Berlov MN, Umnyakova ES. Antimicrobial proteins and peptides of neutrophilic granulocytes as modulators of complement system. *Immunologiya*. 2021; 42(4): 426-433. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433
15. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Е., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021; 24(4): 334-341. [Bochkareva LA, Nedosugova LV, Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV.

Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24(4): 334-341. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12746

16. Повешенко А.Ф., Шкурят Г.А., Колесников А.П., Коненков В.И. Функциональная и фенотипическая характеристика макрофагов при остром и хроническом воспалении. Макрофаги сторожевых лимфатических узлов. *Успехи физиологических наук*. 2015; 46(1): 105-112. [Poveschenko AF, Shkurat GA, Kolesnikov AP, Konenkov VI. Functional and phenotypic properties of macrophages in acute and chronic inflammation. Macrophages of sentinel lymph nodes. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015; 46(1): 105-112. (In Russ.).]

17. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Мамус М.А., Спицина С.С., Зборовская И.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: динамика образования, ассоциированная с переходом от ремиссии к активному ревматоидному артриту. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022; (6): 86-92. [Bedina SA, Mozgovaya EE, Trofimenko AS, Mamus MA, Spitsyna SS, Zborovskaya IA. Neutrophil extracellular traps: Formation dynamics associated with the transition from remission to active rheumatoid arthritis. *Siberian Medical Review*. 2022; (6): 86-92. (In Russ.).] doi: 10.20333/25000136-2022-6-86-92

18. Волков Д.В., Тец Г.В., Рубцов Ю.П., Степанов А.В., Габибов А.Г. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET): перспективы таргетной терапии. *Acta Naturae*. 2021; 13(3): 15-23. [Volkov DV, Tetz GV, Rubtsov YP, Stepanov AV, Gabibov AG. Neutrophil extracellular traps (NETs): Opportunities for targeted therapy. *Acta Naturae*. 2021; 13(3): 15-23. (In Russ.).] doi: 10.32607/actanaturae.11503

19. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): нетоз-ассоциированные механизмы прогрессирования и перспективы терапии, регулирующие образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. [Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, Kudaibergenova IO, Yusupov FA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): NETosis-associated mechanisms of progression and prospects for therapy regulating the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.6

20. Плескова С.Н., Горшкова Е.Н., Боряков А.В., Крюков Р.Н. Морфологические особенности быстрого и классического нетоза. *Цитология*. 2019; 61(9): 704-712. [Pleskova SN, Gorshkova EN, Boryakov AV, Kriukov RN. Morphological features of quick and classical netosis. *Tsitologiya*. 2019; 61(9): 704-712. (In Russ.).] doi: 10.1134/S0041377119090098

21. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3(1): 8-19. [Antonov VG, Kozlov VK. Cancer pathogenesis: immune and biochemical phenomena and their mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunosuppression

and immune resistance. *Cytokines and Inflammation*. 2004; 3(1): 8-19. (In Russ.).]

22. Чурина Е.Г., Попова А.В., Уразова О.И. Кононова Т.Е., Воронова Г.А. Макрофаги и противотуберкулезный иммунитет (обзор литературы). *Вестник Томского государственного университета. Химия*. 2022; 26: 32-59. [Churina EG, Popova AV, Urazova OI, Kononova TE, Voronova GA. Macrophages and anti-tuberculosis immunity (literature review). *Tomsk State University Journal of Chemistry*. 2022; 26: 32-59. (In Russ.).] doi: 10.17223/24135542/26/3

23. Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Демьяненко Н.Г., Щербакова Е.А., Эргешов А.Э. Фенотипическая пластичность макрофагов воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких. *Вестник ЦНИИТ*. 2022; 3: 7-21. [Lepekha LN, Erokhina MV, Demyanenko NG, Shcherbakova EA, Ergeshov AE. Phenotypic plasticity of inflammatory macrophages in sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *CTRI Bulletin*. 2022; 3: 7-21. (In Russ.).] doi: 10.57014/2587-6678-2022-3-7-21

24. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Иванюк Е.Э., Кжышкowska Ю.Г., Карпов Р.С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37(6): 305-311. [Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, Ivanyuk EE, Kzhyshkowska JG, Karpov RS. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya*. 2016; 37(6): 305-311. (In Russ.).] doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-312

25. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(10): 186-205. [Chaulin AM, Grigoryeva JuV. Inflammation in atherosclerosis: From theory to practice. *Bulletin of Science and Practice*. 2020; 6(10): 186-205. (In Russ.).] doi: 10.33619/2414-2948/59/21

26. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. *Иммунология*. 2014; 36(4): 195-201. [Yarilin DA. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya*. 2014; 36(4): 195-201. (In Russ.).]

27. Ерохина М.В., Курынина А.В., Щербакова Е.А., Шапошникова Д.А., Лепеха Л.Н. Моделирование рецепторного фагоцитоза в провоспалительных макрофагах человека. *Вестник ЦНИИТ*. 2020; 4: 15-26 [Erokhina MV, Kurnina AV, Shcherbakova EA, Shaposhnikova DA, Lepekha LN. Modelling of receptor phagocytosis pathways in human pro-inflammatory macrophages. *CTRI Bulletin*. 2020; 4: 15-26. (In Russ.).] doi: 10.7868/S2587667820040020

28. Герасимова Е.В., Попкова Т.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(4): 486-493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(4): 486-493. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493

29. Сумина В.П., Гагиева А.В., Диденко М.И. Репрограммирование клеточных ответов макрофагов: воз-

возможности управления воспалительным процессом. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 18(3): 92-95. [Sumina VP, Gagieva AV, Didenko MI. A review of the control of the immune response: reprogramming of macrophages as a promising direction of pathophysiology. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016; 18(3): 92-95. (In Russ.)].

30. Голубцова А.К., Кантышева Е.Б., Новоселова А.В., Попугайло М.В. Нейтрофилы как факторы, которые способны стимулировать и тормозить развитие рака. Роль нейтрофилов в метастазировании, прогнозе и возможные точки для терапевтических вмешательств. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022; 4: 10-15. [Golubtsova AK, Kantysheva EB, Novoselova AV, Popugaylo MV. Neutrophils as factors that can stimulate and inhibit the development of cancer. The role of neutrophils in metastasis, prognosis and possible points for therapeutic interventions. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2022; 4: 10-15. (In Russ.)].

31. Рычагов Г.П., Гинюк В.А. Патогенез раневого процесса. *Хирургия. Восточная Европа*. 2013; 3(07): 133-140. [Rychagov GP, Ginyuk VA. Pathogenesis of wound healing. *Surgery. Eastern Europe*. 2013; 3(07): 133-140. (In Russ.)].

32. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Розломий В.Л., Крамарева Н.Л., Сельков С.А. Роль ангиогенеза в развитии наружного генитального эндометриоза. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6(2): 10-17. [Sokolov DI, Kondrat'eva PG, Rozlomij VL, Kramareva NL, Selkov SA. The role of angiogenesis in the development of external genital endometriosis. *Cytokines and Inflammation*. 2007; 6(2): 10-17. (In Russ.)].

33. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Учебное пособие по общей патологии. Иммунный ответ, воспаление; 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2006 [Mayboroda AA, Kirdey E.G., Seminsky IZ, Tsibel BN. *Textbook on general pathology. Immune response, inflammation*; 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.)].

34. Потекаев Н.Н., Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Карпова Е.И., Насырова Р.Ф. Синтез коллагена в коже: генетические и эпигенетические аспекты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(3): 217-226. [Potekaev NN, Borzykh OB, Shnyder NA, Petrova MM, Karpova EI, Nasyrova RF. Collagen synthesis in the skin: Genetic and epigenetic aspects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022; 21(3): 217-226. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-217-226

35. Рогов К.А., Тихонова Н.Б., Болтовская М.Н., Милованов А.П. Морфологические аспекты нарушения репарации миомерии после кесарева сечения. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018; 2: 48-54. [Rogov KA, Tikhonova NB, Boltovskaya MN, Milovanov AP. Morphological aspects of the disturbances of the myometrial repair after cesarean section. *Clinical and Experimental Morphology*. 2018; 2: 48-54. (In Russ.)]. doi: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-48-54

36. Парахонский А.П. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. *Аспирант*. 2015; 11-1(16): 133-137. [Parakhonsky AP. Neurotransmitter aspects of the inflammatory process. *Aspirant*. 2015; 11-1(16): 133-137. (In Russ.)].

37. Пальчун ВТ, Гуров АВ, Михалева ЛМ, Гордиенко МВ. Клинико-морфологические особенности хронизации воспаления в слизистой оболочке среднего уха в современных условиях. *Медицинский совет* 2017; 16: 44-47. [Palchun VT, Gurov AV, Mikhaleva LM, Gordienko MV. Clinic-morphological features of synchronization of inflammation in a mucous membrane of a middle ear in modern conditions. *Medical Council*. 2017; 16: 44-47. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701x-2017-16-44-47

38. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Гематологические механизмы хронизации воспаления. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2010; 4(32): 86-89. [Klimenko NA, Shevchenko AN. Hematological mechanisms of chronic inflammation. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2010; 4(32): 86-89. (In Russ.)].

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Серебренникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Для переписки

Серебренникова Светлана Николаевна, sserebrennikova1980@gmail.com

Evgenija V. Guzovskaja – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Corresponding author

Svetlana N. Serebrennikova, sserebrennikova1980@gmail.com

Получена 21.05.2023

Принята 25.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 21.05.2023

Accepted 25.05.2023

Published 10.06.2023