

© Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф., 2015  
УДК 616-002-008.953-092+615.015.44

Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф.

## Возможности медикаментозного управления процессом перепрограммирования фенотипа макрофагов

Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр.2

*Макрофаги играют ключевую роль в развитии многих заболеваний человека. Выявление соотношения и роли при них различных фенотипов макрофагов может служить критериями оценки эффективности/неэффективности лечения пациента, а также прогноза течения заболевания. Кроме того, возможность целенаправленного изменения фенотипа макрофагов представляет собой перспективное направление в разработке оптимальных методов лечения форм патологии, в патогенез которых вовлечены лейкоциты. В настоящем обзоре публикаций, в основном последних пяти лет, анализируются результаты работ об эффектах веществ, большинство из которых используется для лечения пациентов и в настоящее время. Для этих веществ доказана способность влиять на процессы активации макрофагов, а также на их сигнальные пути. Воздействие таких веществ на процессы перепрограммирования фенотипа макрофагов представляется весьма важным для современной медицины.*

**Ключевые слова:** макрофаг, фенотип, перепрограммирование, сигнальный путь, воспаление

Sakharov V.N., Litvitskiy P.F.

## Opportunities for pharmacological management of macrophage polarization

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

*Macrophages play a key role in the pathogenesis of many human diseases. Both evaluation of M2/M1 macrophage ratio and discovering definite roles of macrophage phenotypes in this diseases may be used as criteria for assessment of effectiveness of treatment and for predicting prognosis of patients. Moreover, macrophage reprogramming seems to be a perspective therapeutic strategy for the diseases with inflammatory component in their pathogenesis. This review is based on articles published mainly in last five years and describes the results of the studies for some substances, most of them being used in current medical practice. This agents have been proven to have determined affection on macrophage polarization, its signal pathways, etc. Influencing macrophage reprogramming by such agents seems to be an important strategy in modern medicine.*

**Key words:** macrophage, phenotype, reprogramming, signal pathway, inflammation

### Вещества, стимулирующие формирование M1 фенотипа макрофагов и его эффекты

Процесс «классической» активации макрофагов — один из ключевых механизмов развития атеросклероза. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), вызывающие формирование пенистых клеток и выработку провоспалительных веществ, опосредуют этот процесс частично путем активации Toll-подобного рецептора TLR4 и TLR4/NF-κB сигнального пути. Показано, что комплекс окисленных ЛПНП, β2-гликопротеина I (β2GPI) и его ингибитора anti-β2GPI также способствует трансформации в пенистые клетки культуральных перитонеальных макрофагов мышей линии

BALB/c. В этих клетках возрастает экспрессия TLR4, накопление липидов, фосфорилированного NF-κB p65 (p-NF-κB p65) и хемоаттрактанта моноцитов MCP-1 [1].

Важная закономерность выявлена в работе Jianyuh Zhou et al. с использованием культуры перитонеальных макрофагов: адреналин в дозировке 10 нг/мл повышал их фагоцитарную активность, а также выработку фактора некроза опухолей альфа (TNF-α) и интерлейкинов IL-1β, IL-10. Добавление же адреналина в дозе 50 и 100 нг/мл приводило к обратному эффекту. Авторы рассматривают этот феномен как модель частого развития посттравматических инфекционных осложнений на фоне чрезмерно активированного нейроэндокринного влияния [2]. Авторы делают вывод, что эффект адреналина двояк и зависит от его дозы.

Стимулировать выработку провоспалительных цитокинов (таких, как IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α), а

**Для корреспонденции:** Сахаров Владимир Николаевич, аспирант Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, e-mail: vladimirsah91@mail.ru

также IL-10 способны и растворимые фрагменты гепарансульфата, которые образуются под действием гепараназы [3].

Важным фактором перепрограммирования макрофагов является полисахарид трutowика (polysaccharide). Это вещество, как оказалось, способствует экспрессии IL-1 $\beta$ , индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), IL-10, трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$  при M1 активации макрофагов, вызванной интерфероном IFN- $\gamma$  [4].

### **Вещества, ингибирующие формирование M1 фенотипа макрофагов и его эффекты**

Выше приведен факт того, что окисленные ЛПНП и их комплексы способствуют активации NF- $\kappa$ B p65. Воздействие же на культуру периферических мононуклеаров крови кверцетина (биофлавоноида) тормозит ядерную транслокацию субъединицы NF- $\kappa$ B p65, уменьшает выработку IL-6, снижает количество TLR2 и TLR4, а также подавляет экспрессию циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы [5].

Доказано также, что ресвератрол — полифенольное соединение, обнаруженное в винограде и красном вине, обладает выраженным противовоспалительным свойством. При исследовании экспрессионного профиля культуры клеток эпителия десны в присутствии жизнеспособных или инактивированных *P. gingivalis*, обнаружено, что добавление ресвератрола подавляло выработку эпителиоцитами провоспалительных цитокинов, вероятно, нарушая NF- $\kappa$ B опосредованную передачу сигнала (и независимо от гена сиртуина SIRT-1) [6].

Другое вещество — эскулетин при воздействии на макрофаги мышей RAW 264.7 подавляет провоспалительный ответ, вызванный липополисахаридом (LPS). При этом в макрофагах снижается экспрессия индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы-2, выработка оксида азота, простагландина E2, провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , уменьшаются ядерная транслокация NF- $\kappa$ B (последнее — за счет блокады процесса деструкции ингибитора NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B)- $\alpha$ ) и генерация активных форм кислорода [7].

Воздействие известного лекарственного препарата пропофола на купферовские клетки печени выявило значительное снижение выработки ими таких LPS-индуцированных цитокинов, как IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  по сравнению с контролем (без воздействия препарата). Такой эффект связывают с модификацией передачи сигнала NF- $\kappa$ B [8]. Известно, что IL-1 $\beta$  — мощный провоспалительный фактор, играющий ключевую роль в развитии фиброза и атеросклероза. В недавних исследованиях обнаружено, что добавление к культуре клеток макрофагов мышей лозартана приводило к снижению (в сравнении с контрольной группой) продукции ими IL-1 $\beta$ , а также уровня мРНК NALP3 и активности каспазы-1.

Таким образом, если при воздействии LPS + АТР на макрофаги происходит активация NALP3 инфламмосомы, то лозартан, по-видимому, частично благодаря ограничению ее активации, способствует снижению продукции IL-1 $\beta$  [9].

D'Agostino P. et al. еще в 1998 году продемонстрировано, что воздействие тетрациклина и доксициклина на макрофаги мышей культуры J774 дозозависимо снижало активность индуцибельной NO-синтазы. При этом не наблюдалось изменения жизнеспособности клеток, нарушения синтеза белка в них, накопления мРНК индуцибельной NO-синтазы. Такой эффект объяснялся учеными воздействием тетрациклина на постранскрипционные механизмы [10].

Известно, что лигнаноное полифенольное соединение (+)-эписезамин ограничивает TNF- $\alpha$ -индуцированный ответ макрофагов. Дополнительно к этому Freise C. и Querfeld U. показали, что аналогичный эффект указанное вещество оказывало и на культуру гладкомышечных клеток сосудов, тормозя их TNF- $\alpha$ -опосредованную пролиферацию и миграцию в очаг атерогенеза, в том числе за счет ингибирования процесса активации NF- $\kappa$ B, синтеза адгезина VCAM-1 и необходимых для миграции клеток металлопротеиназ-2 и -9. Таким образом, этот полифенол может влиять на патологический процесс не только как антиоксидант, но и как вещество, ограничивающее выработку провоспалительных цитокинов [11].

Важными являются результаты исследований влияния различных структурных компонентов вирусов на модуляцию иммунного ответа. Так, показано, что HBeAg способен нарушать TLR-опосредованную передачу сигнала, индуцированного вирусом [12]. Похожим свойством обладает и гамма-герпесвирус, ассоциированный с развитием саркомы Капоши [13]. Учитывая эти сведения, перспективным представляется изучение вклада подобных механизмов в развитие персистирующих инфекций и опухолевых заболеваний.

### **Вещества, ограничивающие формирование M2 фенотипа макрофагов и его эффекты**

Особый интерес для медицины представляют ингибиторы M2 поляризации макрофагов. И, в связи с этим, одним из перспективных препаратов для изучения является доксициклин и другие тетрациклины. Доказано, что действие тетрациклинов не ограничивается только снижением синтеза NO-синтазы. Важными представляются факты об эффектах тетрациклинов не только как антибиотиков, но и как средств, модулирующих воспалительный ответ. Рассмотрим это на примере некоторых видов сосудистой патологии. Разрыв аневризмы брюшной аорты у жителей США, как сообщалось в 2003 году, был в течение ряда лет причиной более чем 15000 смертей ежегодно [14]. Результа-

ты клинических испытаний (опубликованы в 2009 году) применения доксициклина при диагностированной аневризме брюшной аорты в период до хирургического лечения показали существенное влияние препарата на эффекты нейтрофилов и Т-клеток. В то же время, какого-либо значимого воздействия на макрофаги обнаружено не было: не наблюдалось достоверного уменьшения, в сравнении с контролем, уровней IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , хемокина MCP-1, CCL2, воспалительного белка макрофагов 1 (CCL4). При этом отмечалось достоверное, в сравнении с контролем, снижение содержания IL-6 [15], что однако не было связано с возможными эффектами макрофагов. Клиническое исследование 18-месячного применения доксициклина с целью стабилизации абдоминальных аневризм аорты, результаты которого опубликованы в 2013 году, тем не менее показало, что этот препарат существенно не влиял ни на скорость роста аневризмы, ни на необходимость и время проведения оперативного лечения [16]. Однако Samadzadeh K.M. et al. считают, что именно эффекты моноцитов играют решающую роль в развитии абдоминальных аневризм аорты. Эти авторы показали, что моноциты пациентов с аневризмой аорты обладают более выраженной адгезивной и миграционной способностью, которая, в свою очередь, прямо пропорциональна диаметру аневризмы [17].

В 2012 г. продемонстрирована существенная связь между склонностью к разрыву аневризм церебральных артерий и соотношением фенотипов макрофагов в них. Исследователи допустили, что разрыву аневризм способствует преобладание в их стенке M1 макрофагов и повышенное количество мастоцитов. В контрольной группе количество M1 и M2 макрофагов было примерно одинаковым ( $p = 0,045$ ) [18]. В связи с этим логичен был вывод о том, что препарат, тормозящий рост и разрыв аневризм при модуляции M1 ответа, не должен значительно угнетать M2 эффекты макрофагов. Однако оказалось, что доксициклин, как и ряд других тетрациклинов, является мощным ингибитором M2 поляризации макрофагов.

В связи с этим важны результаты исследования влияния доксициклина на неоваскуляризацию при моделировании возрастной макулярной дегенерации. L. He и A.G. Marmesos сообщили, что ингибитором формирования проангиогенного M2 фенотипа макрофагов и блокатором патологического ангиогенеза может служить доксициклин: именно этот препарат вызывал дозозависимое подавление M2 поляризации мышечных костномозговых макрофагов, не нарушая жизнеспособность этих клеток. Этими же авторами показано, что в модели макулярной дегенерации, получаемой воздействием на ткань лазерного луча, хориоидальную неоваскуляризацию стимулируют M2 макрофаги, а также то, что доксициклин и *in vivo* подавляет M2 поляризацию и последующую хориоидальную

неоваскуляризацию при возрастной макулярной дегенерации. L. He, A.G. Marmesos считают, что этот препарат весьма перспективен в лечении ряда заболеваний, сопровождающихся патологическим ангиогенезом, к примеру, при одном из опухолевых заболеваний — мультиформной глиобластоме [19]. Этими же авторами показано, что в течение 24 часов после лазерного воздействия на сосудистую оболочку наблюдается инфильтрация ее макрофагами, вслед за которой в течение 4 суток происходит неоваскуляризация. Существенно, что макрофагами из мест инфильтрации экспрессировались гены аргиназы-1, YM1 или антагониста к рецептору IL-1 (IL-1RA), в то время, как маркеры M1 активации не образовывались. При этом практически все макрофаги претерпевали альтернативную активацию (F4/80+, Arg1+, YM1+), а резидентные макрофаги вне очага поражения не синтезировали M2 маркеры (F4/80+, Arg1-, YM1-). Экспрессия M2 маркеров в эксперименте коррелировала с транскрипцией потенциально проангиогенного цитокина IL-1 $\beta$ , обычно образующегося при M1 активации. Уровень IL-1 $\beta$  достигал пика в момент наивысшей активности неоваскуляризации, а более низкие значения регистрировались на 5-е сутки, когда очаги неоангиогенеза уже сформировались. Примечательно, что макрофаги, мигрировавшие в поврежденные ткани глаза, стимулировали хориоидальную неоваскуляризацию, воздействуя на глиальные клетки сетчатки и потенцируя выделение ими VEGF-A и IL-1 $\beta$ . Примечательно, что с M2 фенотипом связана высокая степень опухолевой прогрессии и низкая выживаемость при мультиформной глиобластоме [19].

L. He и A.G. Marmesos обнаружили ряд закономерных изменений в экспрессии маркеров M2 фенотипа при обработке клеток культуры THP-1 доксициклином:

- снижения CD68 не отмечалось, а количество CD11b уменьшалось умеренно;
- уровень маннозного рецептора (MRC-1) значительно падал при воздействии доксициклином на THP-1 клетки [19].

Следовательно, значимого уменьшения уровня маркеров дифференцировки макрофагов не происходило. Что же касается выработки MRC-1, являющегося признаком M2 поляризации, то его количество существенно снижалось. Одновременное повышение выработки таких маркеров экспрессии M1 фенотипа как циклооксигеназа-2, хемокин CXCL9 и синтаза оксида азота iNOS позволяет сделать вывод о том, что не только угнетается M2 поляризация (опосредованная IL-4 и IL-13), но и усиливается переход макрофагов в M1 состояние. Помимо доксициклина ограничивают M2 поляризацию (правда, в меньшей степени) также тетрациклин и миноциклин. Таким образом, доксициклин (а также тетрациклин и миноциклин) являются одними из первых, приведенных в литературе веществ, способных ингибировать M2 ответ макрофагов [19].

Описано также влияние доксицилина на лимфангиогенез, вызванный воспалением в ткани рогавицы. Так, на мышцах показано, что процесс лимфангиогенеза значительно подавлялся доксициклином, в том числе за счет угнетения синтеза провоспалительных цитокинов, передачи сигнала VEGF-C через VEGF рецептор-3 и миграции сосудистых клеток [20]. Тем не менее, блокада M2 поляризации весьма перспективна не только с целью лечения сосудистой патологии. Выше уже упоминалось о возможности применения такого подхода при мультиформной глиобластоме (что объясняется преимущественным влиянием на процесс ее неоваскуляризации).

На биологической модели рака легкого у мышей соотношение макрофагов M2/M1 составляло 4,4. При этом, как известно, M1 макрофаги способны ингибировать опухолевый рост, генерируя активные формы кислорода, оксид азота и TNF- $\alpha$ , а M2 макрофаги, напротив, способствуют опухолевому росту и метастазированию, т.к. секретируют ростовые факторы, VEGF, матричные металлопротеиназы и подавляющие иммунный ответ цитокины и хемокины. При этом, как правило, опухоль-ассоциированные макрофаги представлены именно M2 фенотипом и поддерживают опухолевую прогрессию [21].

Важно, что воздействие IFN- $\gamma$ , цедекоксиба и их комбинации на мышей, которым вводилась суспензия клеток легочной карциномы культуры LLC-1, приводило к несколько различающимся между собой результатам. Так, при применении только IFN- $\gamma$  соотношение M2/M1, за счет повышения содержания M1 и снижения M2 макрофагов, достигало 1,1 ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем). При использовании одного цедекоксиба соотношение M2/M1 составило 1,7 ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем); а вот воздействие их комбинации снижало соотношение M2/M1 до 0,8 ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой и группами, у которых препараты применялись в отдельности). Показано также значимое уменьшение веса опухоли в каждой из указанных групп (эффект комбинации препаратов в этом случае достоверно не отличался от их раздельного применения), изменение синтеза VEGF, матричных металлопротеиназ -2 и -9 [21].

Похожее влияние другого ингибитора циклооксигеназы-2 этодолака на опухоль-ассоциированные макрофаги модели рака молочной железы показано Yi-Rang Na et al. Авторы выявили факты подавления этодолаком процесса M2-поляризации макрофагов и увеличения выработки ими TNF- $\alpha$  [22].

### Выводы

Соотношение M1 и M2 фенотипов макрофагов играет существенную роль в патогенезе многих (возможно — большинства) болезней человека. В связи с этим, выбор препаратов, которые будут способствовать при-

обретению макрофагами того или иного заданного фенотипа, весьма важен и ответственен. Немаловажно и то, что многие вещества, влияющие на M1 или M2 поляризацию макрофагов, уже применяются в медицине и относительно недороги (в отличие, к примеру, от препаратов цитокинов или генно-инженерных биологических средств). Примером могут служить тетрациклины и ингибиторы циклооксигеназы 2 типа. Вместе с тем, очевидно, что необходимо и дальнейшее тщательное изучение патогенеза заболеваний, а также механизмов регуляции различными веществами, в том числе — лекарственными, процесса целенаправленного перепрограммирования макрофагов. При их строгом отборе в будущем возможно эффективное лечение ряда заболеваний, некоторые перспективы которого продемонстрированы в настоящем обзоре литературы.

### Список литературы

- Xu Y., Kong X., Zhou H., Zhang X., Liu J., Yan J., Xie H., Xie Y.. oxLDL/ $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI complex induced macrophage differentiation to foam cell involving TLR4/NF- $\kappa$ B signal transduction pathway. *Thromb Res*. 2014; 134(2): 384-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882274/> (дата обращения: 18.10.2014);
- Zhou J., Yan J., Liang H., Jiang J. Epinephrine Enhances the Response of Macrophages under LPS Stimulation. *Biomed Res Int*. 2014. — Vol. 2014. Article ID 254686. — 8p. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160625/> (дата обращения: 11.10.2014);
- Goodall K.J., Poon I.K., Phipps S., Hulett M.D. Soluble heparan sulfate fragments generated by heparanase trigger the release of pro-inflammatory cytokines through TLR-4. *PLoS One*. — 2014. — Vol.9, №10. — e109596. — 13p. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0109596> (дата обращения: 18.10.2014);
- Jiang Z., Huang R., Zhang X., Hu J., Zhao J., Zeng X. Regulatory effects of polyporus polysaccharide on the expressions of cytokines released from M1 macrophages. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. (Chinese journal of cellular and molecular immunology)* [Article in Chinese]. 2014; 30(10): 1030-3. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270203> (дата обращения: 17.10.2014);
- Bhaskar S., Shalini V., Helen A. Quercetin regulates oxidized LDL induced inflammatory changes in human PBMCs by modulating the TLR-NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Immunobiology*. 2011; 216(3): 367-73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20828867/> (дата обращения: 18.10.2014);
- Minagawa T., Okui T., Takahashi N., Nakajima T., Tabeta K., Murakami S., Yamazaki K. [Epub ahead of print] Resveratrol suppresses the inflammatory responses of human gingival epithelial cells in a SIRT1 independent manner. *J Periodontal Res*. 2014. Oct 14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312218> (дата обращения: 17.10.2014);
- Hong S.H., Jeong H.K., Han M.H., Park C., Choi Y.H. Esculetin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators and cytokines by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B translocation in RAW 264.7 macrophages. *Mol Med Rep*. 2014; 10(6): 3241-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310143> (дата обращения 13.12.2014);

8. Li S., Wang C.X., Liu N.Z., Liu P. [Epub ahead of print] Anti-inflammatory Effects of Propofol on Lipopolysaccharides-Treated Rat Hepatic Kupffer Cells. *Cell Biochem Biophys*. 2014. Oct 9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25296958> (дата обращения: 17.10.2014);
9. Wang F., Huang L., Peng Z.Z., Tang Y.T., Lu M.M., Peng Y., Mel W.J., Wu L., Mo Z.H., Meng J., Tao L.J. Losartan inhibits LPS + ATP-induced IL-1 $\beta$  secretion from mouse primary macrophages by suppressing NALP3 inflammasome. *Pharmazie*. 2014;69(9): 680-684. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25272939> (дата обращения: 17.10.2014);
10. D'Agostino P., Arcoleo F., Barbera C., Di Bella G., La Rosa M., Misiano G., Milano S., Brai M., Cammarata G., Feo S., Cillari E. Tetracycline inhibits the nitric oxide synthase activity induced by endotoxin in cultured murine macrophages. *Eur J Pharmacol*. — 1998. — Vol.10, №346 (2-3). — P.283-90 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9652371/> (дата обращения: 18.10.2014);
11. Freise C., Querfeld U. [Epub ahead of print] The lignan (+)-episesamin interferes with TNF- $\alpha$ -induced activation of VSMC via diminished activation of NF- $\kappa$ B, ERK1/2 and AKT and decreased activity of gelatinases. *Acta Physiol (Oxf)*. — 2014. — Sep 30. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267105/> (дата обращения: 18.10.2014);
12. Lang T., Lo C., Skinner N., Locarnini S., Visvanathan K., Mansell A. The hepatitis B e antigen (HBeAg) targets and suppresses activation of the toll-like receptor signaling pathway. *J Hepatol*. 2011; 55(4): 762-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334391/> (дата обращения: 18.10.2014);
13. Bussey K.A., Reimer E., Todt H., Denker B., Gallo A., Konrad A., Ottinger M., Adler H., Styrzl M., Brune W., Brinkman M.M. The gammaherpesviruses Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and murine gammaherpesvirus 68 modulate the Toll-like receptor-induced proinflammatory cytokine response. *J Virol*. 2014; 88(16): 9245-59. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24899179/> (дата обращения: 18.10.14);
14. Liu J., Xiong W., Vaca-Regen L., Nagase H., Baxter B.T. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression by doxycycline in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg*. — 2003. — Vol.38, №6. — P.1376-1383. URL: [http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(03\)01022-X/abstract#/article/S0741-5214\(03\)01022-X/fulltext?mobileUi=1](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(03)01022-X/abstract#/article/S0741-5214(03)01022-X/fulltext?mobileUi=1) (дата обращения: 14.10.2014);
15. Lindeman J.H., Abdul-Hussien H., van Bockel J.H., Wolterbeek R., Kleemann R. Clinical trial of doxycycline for matrix metalloproteinase-9 inhibition in patients with an abdominal aneurysm: doxycycline selectively depletes aortic wall neutrophils and cytotoxic T cells. *Circulation*. 2009. Vol.119. №16. P.2209-2216 URL: <http://m.circ.ahajournals.org/content/119/16/2209.long> (дата обращения: 15.10.2014);
16. Meijer C.A., Stijnen T., Wasser M.N., Hamming J.F., van Bockel J.H., Lindeman J.H. Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(12): 815-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24490266> (дата обращения: 18.10.2014);
17. Samadzadeh K.M., Chun K.C., Nguyen A.T., Baker P.M., Bains S., Lee E.S. Monocyte activity is linked with abdominal aortic aneurysm diameter. *J Surg Res*. 2014; 190(1): 328-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726061> (дата обращения: 18.10.2014);
18. Hasan D., Chalouhi N., Jabbour P., Hashimoto T. Macrophage imbalance (M1 vs. M2) and upregulation of mast cells in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary results. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 222. <http://www.jneuroinflammation.com/content/9/1/222> (дата обращения: 05.10.2014);
19. He L., Marneros A. G. Doxycycline inhibits polarization of macrophages to the proangiogenic M2-type and subsequent neovascularization. *The Journal of Biological Chemistry*. 2014. Vol.289. №12 P.8019-28. URL: <http://m.jbc.org/content/289/12/8019.full.pdf> (дата обращения: 11.10.2014);
20. Han L., Su W., Huang J., Zhou J., Qiu S., Liang D. Doxycycline inhibits inflammation-induced lymphangiogenesis in mouse cornea by multiple mechanisms. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. №9. — e108931. — 9p. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0108931> (дата обращения: 16.10.2014);
21. Ren F., Fan M., Mei J., Wu Y., Liu C., Pu Q., You Z., Liu L. Interferon- $\gamma$  and celecoxib inhibit lung-tumor growth through modulating M2/M1 macrophage ratio in the tumor microenvironment. *Drug Des Devel Ther*. 2014. №8. P. 1527-38. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25284985/> (дата обращения: 16.10.2014);
22. Na Y.R., Yoon Y.N., Son D.I., Seok S.H. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model. *PLoS One*. 2013. Vol.8. №5. e63451. — 11p. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063451> (дата обращения: 11.10.2014).

Поступила 26.02.15

### Сведения об авторах:

Литвицкий Петр Францевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой патофизиологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова. E-mail: [litvicki@mma.ru](mailto:litvicki@mma.ru)