

Особенности функциональной активности макрофагального звена иммунитета при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от типа рефлюктата: *in vitro* модель

С.В. ЛЯМИНА, И.В. МАЕВ, С.В. КАЛИШ, Д.Н. АНДРЕЕВ, О.В. КЛАДОВИКОВА, И.Ю. МАЛЫШЕВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Обобщенный анализ изменений функциональной активности макрофагов на основании данных о фагоцитарной активности, цитокиновом профиле, изменении уровня экспрессии поверхностных маркеров, характерных для про- или противовоспалительного фенотипа клеток при воздействии рефлюктатов различного типа.

Материалы и методы. Разработана *in vitro* модель кокультивирования перитонеальных макрофагов мышей C57/BL6 ($n=65$) и рефлюктатов пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ; $n=65$), имеющих различные значения pH (три группы сравнения). Учитывались стандартные критерии – фагоцитарная способность (поглощение *Staphylococcus aureus* 9198, световая микроскопия), секреторная активность (цитокиновый профиль Th1/Th2, проточная цитометрия) и рецепторная характеристика макрофагов (экспрессия CD25/80/163/206, проточная цитометрия).

Результаты. Показатели фагоцитарной активности макрофагов, вычисленные на основании среднего количества бактерий, поглощенных одним фагоцитом, не ассоциированы с величиной pH добавляемого рефлюктата. Установлено, что защелачивание рефлюктата ведет к значимому изменению экспрессии CD-рецепторов – снижению M1 и увеличению M2. Индекс суммарной продукции Th1/Th2 в группах прогрессивно снижался с увеличением pH рефлюктата и составил 3,6 единицы в группе pH 4,6–6,6; 2,8 единицы в группе pH 6,7–7,2 и 1,6 единицы в группе pH 7,3–8,1, что обусловлено увеличением продукции Th2-цитокинов при смещении pH рефлюктата в слабощелочную сторону. Полученные данные указывают на увеличение экспрессии и секреции противовоспалительных маркеров при щелочном сдвиге pH рефлюктата. Анализ изучаемых характеристик профиля активности макрофагов в предлагаемой *in vitro* модели обосновывает необходимость учета особенностей функциональной активности макрофагов при воздействии на них рефлюктатов различного характера. Показана особая значимость изучения цитокинового профиля и особенностей функциональной активности макрофагов у больных ГЭРБ с учетом характера рефлюктата.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, pH-метрия, воспаление, рефлюкс, макрофаги, цитокины, рецепторы макрофагов, фагоцитоз.

Features of the functional activity of macrophage link of immunity with gastroesophageal reflux disease depending on the type of reluctantate: *in vitro* model

S.V. LYAMINA, I.V. MAEV, S.V. KALISH, D.N. ANDREEV, O.V. KLADOVIKOVA, I.Yu. MALYSHEV

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. A generalized analysis of changes in functional activity of macrophages on the basis of phagocytic activity, cytokine profile, changes in the level of expression of surface markers characteristic of pro- or anti-inflammatory phenotype of the cells when exposed to reluctantate.

Materials and methods. Developed *in vitro* model of co-peritoneal macrophages of mice With57/BL6 ($n=65$) and reluctantate patients with gastroesophageal reflux disease (GERD; $n=65$) having different pH values (three group comparison). Took into account the standard criteria phagocytic ability (absorption *Staphylococcus aureus* 9198, light microscopy), secretory activity (cytokine profile Th1/Th2, flow cytometry) and receptor characterization of macrophages (expression of CD25/80/163/206, flow cytometry).

Results. The phagocytic activity of macrophages, calculated on the basis of the average number of bacteria ingested by one phagocyte, is not associated with the pH value of the added reluctantate. It is established that the alkalisation of reluctantate leads to significant alteration in the expression of CD receptors – decrease M1 and increase M2. The index of total production of Th1/Th2 in groups progressively decreased with increasing pH of reluctantate and amounted to 3.6 units in the group pH from 4.6 to 6.6; 2.8 units group a pH of 6.7–7.2 and 1.6 units in the group pH of 7.3 to 8.1, due to increased production of Th2 cytokines at offset reluctantate pH to slightly alkaline side. The data obtained indicate the increase of expression and secretion of anti-inflammatory markers at an alkaline pH shift of reluctantate. Analysis of the studied characteristics of the activity profile of macrophages in the proposed *in vitro* model justifies the need for considering the peculiarities of the functional activity of macrophages under the influence of reluctantate different nature. The special importance of studying the cytokine profile and characteristics of the functional activity of macrophages in patients with GERD, given the nature of reluctantate.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, pH-metry, inflammation, reflux, macrophages, cytokines, receptors of macrophages and phagocytosis.

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИЛ – интерлейкин

ИНФ – интерферон
ФНО – фактор некроза опухоли

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных в повседневной практике клинициста заболеваний. Согласно данным последних эпидемиологических исследований, клинические и эндо-

скопические признаки ГЭРБ диагностируется у 8–25% всей популяции в зависимости от страны, расы и пола [1]. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ достигает 11–15% [2]. Частота ГЭРБ за последние 15 лет значи-

тельно возросла и в настоящее время составляет не менее 5 случаев на 1000 населения в год [1]. Несмотря на то что ГЭРБ редко приводит к смерти, она ассоциирована с высокой заболеваемостью и серьезными осложнениями, такими как изъязвление пищевода, пептическая стриктура, пищевод Барретта, что позволяет рассматривать ее и в качестве одного из ведущих факторов риска развития аденокарциномы пищевода [2–4].

В патогенезе ГЭРБ существенное значение играет активное воспаление слизистой оболочки пищевода, включая умеренную инфильтрацию клетками иммунной системы, в том числе макрофагами. Современное понимание клеточных и молекулярных механизмов патогенеза ГЭРБ-ассоциированного воспаления слизистой оболочки пищевода предполагает сложные и многофакторные иммуноопосредованные эффекты повторного воздействия рефлюксов желудочного содержимого с различной величиной рН.

Целью проведенного исследования был обобщенный анализ изменений функциональной активности макрофагов по оценке изменений фагоцитарной активности, продукции цитокинов про- и противовоспалительного профиля, а также изменению уровня экспрессии поверхностных маркеров макрофагов, характерных для провоспалительного (M1) или противовоспалительного (M2) фенотипа клеток при воздействии рефлюктатов различного типа.

Материалы и методы

Возможные изменения активности макрофагов различных фенотипов оценивали на экспериментальной *in vitro* модели путем кокультивирования перитонеальных макрофагов мышей генетической линии C57/BL6 ($n=65$) и полученных от пациентов с ГЭРБ рефлюктатов ($n=65$), имеющих различные значения рН. В зависимости от величины рН рефлюктата сформировано три группы сравнения: 1-я группа ($n=31$) – рН 4,6–6,6, 2-я группа ($n=29$) – рН 6,7–7,2, 3-я группа ($n=6$) – рН 7,3–8,1. Кокультивирование биологического материала проводилось в течение 36 ч в 48-луночных культуральных планшетах из расчета по 0,5 млн клеток на лунку в 0,5 мл культуральной среды RPMI 1640 с 100 У/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина при стандартной концентрации 10% FBS (fetal bovine serum, сыворотка для культивирования клеток). По прошествии общего времени 36 ч кокультивирования выполнен объединенный анализ функциональной активности макрофагов с учетом стандартных критериев функциональной активности клеток и макрофагального фенотипа [5, 6]: фагоцитарной способности, секреторной активности и рецепторной характеристики макрофагов.

Анализ фагоцитарной способности макрофагов проводился по поглощению микроорганизмов штамма *Staphylococcus aureus* 9198 методом микроскопии. Фагоцитарная

активность перитонеальных макрофагов мышей оценивалась через 3 ч совместного культивирования макрофагов с рефлюктатами пациентов. Анализ фагоцитарной способности проводился на основании среднего количества бактерий, поглощенных одним фагоцитом, исходя из среднего числа макрофагов, равного 200 клеткам. Для анализа фагоцитарной способности макрофагов по поглощению микроорганизмов штамма *Staphylococcus aureus* использовано разведение 1:1000.

Оценка рецепторной характеристики макрофагов включала уровень экспрессии поверхностно-клеточных CD-маркеров (M1-фенотип – CD25, CD80, M2-фенотип – CD163, CD206). Секреторная активность клеток проанализирована на основании данных о продукции провоспалительных M1-цитокинов: интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-12p70), интерферона- γ (ИНФ- γ), факторов некроза опухоли- α и - β (ФНО- α и ФНО- β), противовоспалительных M2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, а также M1/M2-цитокинов и обладающих свойствами и M1-, и M2- цитокинов – ИЛ-2 и ИЛ-6 [7, 8]. Уровень цитокинов и экспрессию CD-маркеров определяли методом проточной цитофлуориметрии (Beckman Coulter FC500, США) с помощью набора для определения цитокинов Th1/Th2-профиля (Antigenix America, США), а также моноклональных антител к CD163(R&D), CD25, CD80, CD206 (Beckman Coulter, США) по инструкции производителя.

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft, США). Все выборки данных проверены на нормальность распределения. Значимость различий между исследуемыми признаками в выборке с нормальным распределением определена параметрическими методами статистики (t-критерий Стьюдента). Данные представлены в виде средних значений полученных показателей (M) и средней ошибки среднего ($\pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В представленной *in vitro* модели изменений макрофагального звена иммунитета при ГЭРБ в зависимости от величины рН рефлюктата была проведена совокупная оценка показателей функциональной активности макрофагов, позволяющих определить их фенотипическую принадлежность: фагоцитарная активность клеток в отношении штамма *Staphylococcus aureus* 9198, экспрессия поверхностных CD-маркеров M1- и M2-фенотипов на поверхности культивируемых *in vitro* макрофагов. Также выполнена оценка содержания цитокинов Th1/Th2-профиля в среде культивирования макрофагов, что, в свете современной концепции роли макрофагов в формировании иммунного ответа, соответствует M1/M2-профилю цитокинов [9, 10]. Полученные данные анализировались в совокупности, что дает основание для объективизации выделения преобладающего функционального фенотипа макрофагов с учетом представленного ряда показателей.

Оценка фагоцитарной способности перитонеальных макрофагов мышей линии C57/BL6. Установлено, что показатели фагоцитарной активности макрофагов, вычисленные на основании среднего количества бактерий, погло-

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – академик РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассист. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; н.с. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии

Калиш Сергей Валерьевич – ст. лаборант каф. патологической физиологии

Кладовикова Ольга Валерьевна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Мальшев Игорь Юрьевич – д.м.н., проф., зав. каф. патологической физиологии

Контактная информация:

Лямина Светлана Владимировна – д.м.н., проф. каф. патологической физиологии, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, н.с. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии; тел. +7(915)018-50-06; e-mail: svlvs@mail.ru

Таблица 1. Экспрессия поверхностно-клеточных CD-маркеров макрофагов M1- и M2-фенотипов при кокультивировании перитонеальных макрофагов мышей генетической линии C57/BL6 и полученных от пациентов с ГЭРБ рефлюктатов с различной величиной рН

Величина рН	CD25, %	CD80, %	CD163, %	CD206, %
4,6–6,6	8,96±0,46	8,92±0,46	8,81±0,49	8,98±0,47
6,7–7,2	27,36±1,57*	10,04±0,77	11,08±0,78	5,12±0,48
7,3–8,1	17,05±1,73*	9,08±0,99	14,00±1,53*	6,47±0,86

Примечание. * $p < 0,05$ относительно группы рН 4,6–6,6.

Таблица 2. Показатели секреторной активности перитонеальных макрофагов мышей после кокультивирования с рефлюктатом пациентов с различными клиническими вариантами ГЭРБ в течение 36 ч (10% FBS, 5% CO₂, 37 °C)

рН	ИЛ-1β	ИЛ-8	ИЛ-12p70	ИНФ-γ	ФНО-α	ФНО-β	ИЛ-4	ИЛ-5	ИЛ-10	ИЛ-2	ИЛ-6
4,6–6,6	36,4±2,5*	71,0±4,2*	66,3±5,5	74,2±6,4	22,9±1,5*	24,9±1,9*	19,5±5,8	15,9±4,6	8,4±3,1*	76,3±6,4	71,6±4,0*
6,7–7,2	35,7±3,6*	44,4±4,0*	71,5±5,1	71,9±4,3	20,8±2,0*	21,0±3,4*	17,3±3,4	16,5±1,6	18,3±1,5*	67,0±5,8	61,5±5,9*
7,3–8,1	25,1±4,5	35,9±7,3	58,8±9,6	61,0±8,5	12,4±5,0	7,2±1,3	25,0±15,3	19,9±4,9	27,7±8,7	60,1±10,1	53,47±5,1

Примечание. * $p < 0,05$ относительно группы рН 7,3–8,1.

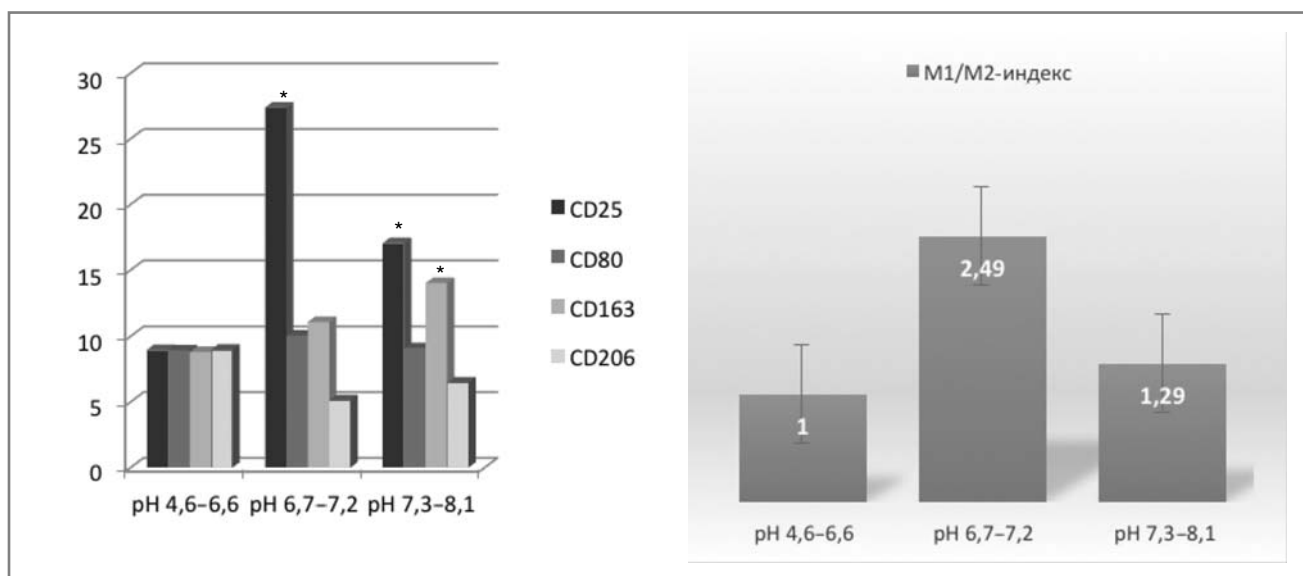


Рис. 1. Экспрессия поверхностно-клеточных CD-маркеров макрофагов M1- и M2-фенотипа и величина M1/M2-индекса макрофагального фенотипа при кокультивировании перитонеальных макрофагов мышей генетической линии C57/BL6 и полученных от пациентов с ГЭРБ рефлюктатов с различной величиной рН.

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно группы рН 4,6–6,6.

щенных одним фагоцитом, существенно не изменялись в зависимости от величины рН добавляемого рефлюктата и составили $9,58 \pm 0,84$ для 1-й группы, $9,57 \pm 0,83$ для 2-й группы и $9,30 \pm 0,91$ для 3-й анализируемой группы ($p > 0,05$). Полученные данные согласуются с ранее выявленными особенностями фагоцитарной функции макрофагов преимущественно M1-фенотипа [11].

Анализ рецепторной характеристики макрофагов мышей генетической линии C57/BL6 после кокультивирования с различными типами рефлюктатов пациентов с ГЭРБ. Анализ рецепторной характеристики перитонеальных макрофагов мышей генетической линии C57/BL6 проводился на основании изменения экспрессии поверхност-

ных CD-маркеров макрофагов, свойственных M1/M2-фенотипам клеток. В 1-й группе (рН 4,6–6,6) экспрессия поверхностно-клеточных маркеров как M1-, так и M2-макрофагов достоверно не различалась ($p > 0,05$), что, вероятно, обусловлено изменением конформации поверхностно-клеточных рецепторов под действием существенного изменения рН среды в кислую сторону (табл. 1, рис. 1). В группе воздействия рефлюктатов нейтрального значения (рН 6,7–7,2) на макрофагах значимо преобладала экспрессия CD-маркеров, характерных для M1-фенотипа макрофагов, как при сопоставлении с другими группами сравнения, так и внутри группы по сравнению с маркерами M2-фенотипа – CD163 и CD206 (см. табл. 1, рис. 1). В группе воздействия рефлюк-

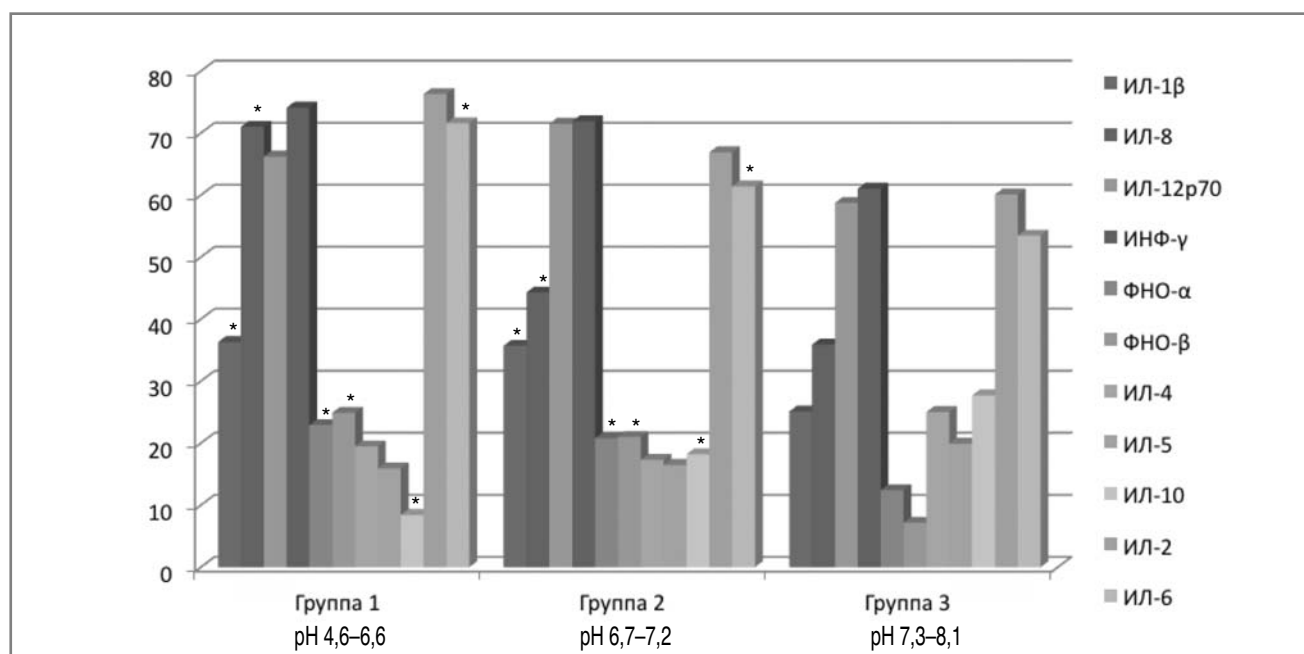


Рис. 2. Продукция Th1/Th2-цитокинов перитонеальными макрофагами мышей генетической линии C57/BL6 после кокультивирования клеток с рефлюктатами пациентов с ГЭРБ в зависимости от величины pH рефлюктата.

Примечание. * $p < 0,05$ относительно группы pH 7,3–8,1.

тата слабощелочного характера (pH 7,3–8,1) сохранялась тенденция к суммарному преобладанию экспрессии маркеров M1-фенотипа макрофагов – CD25 и CD80 – по сравнению с маркерами M2-фенотипа, однако уровень экспрессии M2-маркеров CD163 и CD206 был выше относительно групп сравнения (см. табл. 1, рис. 1). Анализ суммарного индекса экспрессии M1/M2 поверхностно-клеточных маркеров макрофагов M1- и M2-фенотипов свидетельствует о наибольшем проценте M1-рецепторов на поверхности макрофагов, подвергшихся воздействию нейтрального рефлюктата (pH 6,7–7,2), тогда как при смещении pH рефлюктата в слабощелочную сторону отмечено существенное изменение экспрессии макрофагов – снижение M1 и увеличение M2 (см. рис. 1).

Анализ секреторной активности перитонеальных макрофагов мышей линии C57/BL6 после кокультивирования с различными типами рефлюктатов пациентов с ГЭРБ. Во всех группах сравнения анализ продукции цитокинов выявил суммарное преобладание продукции Th1-провоспалительных и Th1/Th2-бивалентных цитокинов (табл. 2, рис. 2). Индекс суммарной продукции Th1/Th2 в группах прогрессивно снижался с увеличением pH рефлюктата и составил 3,6 единицы в группе pH 4,6–6,6; 2,8 единицы в группе pH 6,7–7,2 и 1,6 единицы в группе pH 7,3–8,1, что обусловлено увеличением продукции Th2-цитокинов при смещении pH рефлюктата в слабощелочную сторону. При изменении pH рефлюктата от кислого до слабощелочного выявлены наиболее значимые изменения продукции таких Th1- и бивалентных Th1/Th2-цитокинов, как ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α, ФНО-β и бивалентного ИЛ-6 (36,3±6,3 vs 25,1±4,8 пг/мл; 71,0±10,5 vs 35,9±8,03 пг/мл; 22,9±3,8 vs 12,4±5,5 пг/мл; 24,9±4,7 vs 7,2±1,4 пг/мл; 71,6±10,2 vs 53,5±5,6 пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Наиболее выраженные изменения продукции Th2-цитокинов отмечены по уровню ИЛ-10: 27,2±2,6 пг/мл в группе pH 7,3–8,1 по сравнению с 18,2±3,5 и 8,4±0,6 пг/мл для групп с pH 6,7–7,2 и 4,6–6,6, соответственно ($p < 0,05$).

Обсуждение

В последние годы патогенетические механизмы развития ГЭРБ и ее осложнений все чаще рассматриваются на тканевом и клеточном уровне. При изучении повреждения слизистой оболочки пищевода, несомненно, учитывается развитие воспаления, реализуемое через широкий спектр биологических медиаторов, включающих в себя вазоактивные амины и пептиды, компоненты комплемента, протеолитические ферменты, цитокины, факторы роста, продуцируемые как клетками иммунной системы, прежде всего макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, так и неиммунными – эпителиальными и мезенхимальными – клетками. Макрофаги – одни из основных клеток системы иммунитета, которые участвуют в продукции спектра биологических медиаторов как локально, так и системно. Известно, что данные клетки, тесно интегрированные в Th1- и Th2-звенья иммунного ответа [9, 10], способны изменять свою функциональную активность (фенотип) под действием микроокружения и, как было показано в представленной работе на *in vitro* модели, – в том числе под влиянием рефлюктата, воздействующего на слизистую оболочку пищевода. Известно, что ГЭРБ сопровождается нарушением иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) звеньями иммунного ответа, с преобладанием Th1-провоспалительного компонента, что подтверждено результатами, полученными в проведенном исследовании: во всех группах сравнения при воздействии рефлюктатов на макрофаги выявлено преобладание M1-фенотипа макрофагов, интегрированного в Th1-звено иммунного ответа.

Учитывая полученные данные, можно с уверенностью говорить о значимой роли макрофагов в патогенезе ГЭРБ, а также о необходимости учета особенностей их функциональной активности при воздействии на них рефлюктатов различного характера. В зависимости от преобладающей активности (про- или противовоспалительной) цитокины

могут существенным образом влиять на течение заболевания. В связи с этим особую значимость приобретает изучение цитокинового профиля и особенностей функциональной активности макрофагов у больных ГЭРБ, учитывая недостаточные данные в этой области.

Заключение

Анализ активности макрофагов различного фенотипа в зависимости от pH рефлюктата при ГЭРБ выявил преобладание M1 (Th1) провоспалительных активированных макрофагов у пациентов с ГЭРБ. Воздействие кислого рефлюктата (pH 4,6–6,6) приводило к преимущественному увеличению продукции Th1-цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α) в группе воздействия и, вероятно, нарушению конформа-

ции поверхностно-клеточных рецепторов, что затрудняло определение рецепторных характеристик макрофагов в данной группе при сохраненной фагоцитарной активности клеток, свойственной макрофагам провоспалительного M1-фенотипа. При воздействии *in vitro* на макрофаги рефлюктата слабощелочного характера (pH 7,3–8,1) макрофаги также характеризовались преимущественно M1 (Th1) провоспалительной направленностью иммунного ответа, но при этом установлена четко выраженная тенденция к увеличению экспрессии M2 (Th2) CD-маркеров и продукции Th2-цитокинов по сравнению с другими группами сравнения, что, несомненно, свидетельствует о влиянии pH рефлюктата на функциональную активность макрофагов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014 Jun;63(6):871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269. Epub 2013 Jul 13.
2. Maev IV, Vychnova ES, Schekina MI. Gastroesophageal reflux disease – Disease of XXI century. *Attending Doctor*. 2004;(4):10-14.
3. Souza RF. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *J Gastroenterol*. 2017;52:767-76. doi: 10.1007/s00535-017-1342-1
4. Herbella FAM, Neto SP, Santoro IL, Figueiredo LC. Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 21;21(3):815-9.
5. Tarique AA, Logan J, Thomas E, Holt PG, Sly PD, Fantino E. Phenotypic, Functional, and Plasticity Features of Classical and Alternatively Activated Human Macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015 Nov 01;53(5):676-88.
6. Ambarus CA, Krausz S, van Eijk M, Hamann J, Radstake TR, Reedquist KA, Tak PP, Baeten DL. Systematic validation of specific phenotypic markers for *in vitro* polarized human macrophages. *J Immunol Meth*. 2012;375:196-206.
7. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):958-69.
8. Liao W, Lin JX, Leonard WJ. IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(5):598-604.
9. Muraille E, Leo O, Moser M. Th1/Th2 Paradigm Extended: Macrophage Polarization as an Unappreciated Pathogen-Driven Escape Mechanism? *Front Immunol*. 2014;5:603.
10. Mills CD. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(6):463-88.
11. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Круглов С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Буданова О.П., Мальшев И.Ю. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов. *Фундаментальные исследования*. 2011;(11-3):536-9 [Lyamina SV, Vedenikin TYu, Kruglov SV, Shimshelashvili ShL, Budanova OP, Malyshev IYu. Especially the phagocytic and migratory activity of the alveolar macrophage M1 and M2 phenotypes *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2011;(11-3):536-9 (In Russ.)].

Поступила 31.07.17