

МАКРОФАГИ СЕЛЕЗЕНКИ: ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И ФУНКЦИИ

© 2022 г. Е. С. Андриюхова^{1, *}, Л. А. Таширева¹, С. В. Вторушин^{1, 2},
М. В. Завьялова^{1, 2}, В. М. Перельмутер¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии Томского научно-исследовательского медицинского центра РАН, Томск, 634009 Россия

²Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, 634055 Россия

*E-mail: elenasergeevna9607@gmail.com

Поступила в редакцию 25.08.2021 г.

После доработки 22.09.2021 г.

Принята к публикации 23.09.2021 г.

Гетерогенная популяция макрофагов в селезенке выполняет разнообразные важные функции. Однако исследования макрофагов селезенки большей частью проведены на экспериментальных моделях. Многие остаются не до конца изученными. В представленном обзоре обобщены данные об особенностях макрофагов разных функциональных зон селезенки у человека и животных. Обсуждается роль макрофагов селезенки в утилизации стареющих эритроцитов, метаболизме железа, иммуногенезе, иммуносупрессии и элиминации клеток в состоянии апоптоза, фагоцитозе гематогенно распространяющихся патогенов и участие в этом процессе тафтина, а также роль селезенки как резервуара моноцитов, участвующих в воспалении и регенерации. Предпринята попытка найти данные о возможной роли макрофагов селезенки в феномене редкости метастатического поражения этого органа. Обсуждаются некоторые важные, но малоизученные функциональные аспекты макрофагов селезенки человека и животных.

Ключевые слова: макрофаги, селезенка, спленэктомия, репарация, карциномы

DOI: 10.31857/S0041377122010023

Селезенка является важным резервуаром моноцитов (Swirski et al., 2009; Laan et al., 2014), участвующих в утилизации эритроцитов, фагоцитозе патогенов, иммуногенезе (Den Haan, Kraal, 2012). Популяционный состав макрофагов в селезенке крайне разнообразен. В разных морфологических зонах селезенки в зависимости от физиологических условий и патологических состояний встречаются разные популяции макрофагов (Den Haan, Kraal, 2012).

В гетерогенной популяции макрофагов селезенки различают четыре подгруппы, которые заселяют разные функциональные зоны, микроокружение которых определяет их разный фенотип и функции. Макрофаги белой пульпы участвуют в иммуногенезе на антигены, доставляемые кровью; две популяции макрофагов маргинальной зоны ответственны за преемственность врожденного и адаптивного иммуногенеза; с макрофагами красной пульпы связан фа-

гоцитоз эритроцитов и метаболизм железа (A-Gonzalez, Castrillo, 2018).

Макрофаги селезенки имеют двойственное происхождение. Одни из них являются потомками стволовых клеток костного мозга, другие — резидентных клеток. Ранее считалось, что тканевые резидентные макрофаги в основном дифференцируются из циркулирующих моноцитов. Однако многочисленные исследования показывают, что резидентные макрофаги селезенки имеют местное происхождение. Популяция резидентных макрофагов может поддерживаться независимо от гемопоэтических стволовых (ГС) клеток и от циркулирующих моноцитов и обладает способностью к самообновлению (Schulz et al., 2012; Hashimoto et al., 2013; Yona et al., 2013).

Несмотря на уникальность селезенки, как органа, в котором многочисленные субпопуляции макрофагов выполняют разные функции *in situ*, а также как резервуара недифференцированных моноцитов — источников макрофагов в очагах воспаления и репаративной регенерации, многое остается недостаточно изученным. То, что известно о макрофагальной системе селезенки, большей частью исследовано на животных. Кроме этого, нужно признать, что не все-

Принятые сокращения: ГС-клетки — гемопоэтические стволовые клетки; ГСП-клетки — ГС и прогениторные клетки; MDSCs — клетки-супрессоры миелоидного происхождения; M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор; VCAM-1 — молекула клеточной адгезии сосудов-1.

ми понимается роль селезенки. Видимо, этим можно объяснить, что спленэктомия, как и аппендэктомия, считается многими вмешательством, не имеющим серьезных последствий. Некоторые функции макрофагов селезенки человека и животных, по-видимому, уникальны. Нет четкого понимания, какова роль макрофагальной системы селезенки в феномене крайней редкости ее метастатического поражения при злокачественных новообразованиях. Настоящий обзор посвящен анализу всех этих вопросов.

СУБПОПУЛЯЦИИ МАКРОФАГОВ СЕЛЕЗЕНКИ

Макрофаги красной пульпы селезенки. Нет единого мнения о происхождении макрофагов красной пульпы. Исследование Хашимото и сотрудников (Hashimoto et al., 2013) демонстрирует, что их численность у мышей регулируется путем локальной пролиферации. Другие авторы (Schulz et al., 2012) показали, что макрофаги красной пульпы селезенки, как и многие резидентные популяции макрофагов легких, печени, головного мозга, брюшины, костного мозга, появляются в период эмбриогенеза из элементов желточного мешка.

Во взрослом организме человека и животных макрофаги красной пульпы селезенки состоят преимущественно из самообновляющихся популяций макрофагов эмбрионального происхождения и, в меньшей степени, возникают путем дифференцировки из моноцитов крови мыши (Lavin et al., 2015; Yona et al., 2013). Было установлено, что макрофаги красной пульпы локализируются в ретикулярной сети фибробластов, которые характеризуются экспрессией генов опухолевого белка Вильмса 1 и колониестимулирующего фактора 1. Делеция гена этого фактора в фибробластах, продуцирующих опухолевый белок Вильмс 1, вызывает резкое истощение макрофагов в красной пульпе. К пополнению их популяции приводит рекрутирование моноцитов благодаря продуцированию фибробластами хемоаттрактантов CCL2 и CCL7 (Bellomo et al., 2020).

Резидентные макрофаги красной пульпы отличаются от макрофагов селезенки, происходящих из моноцитов крови, по поверхностным рецепторам. Так, у людей преимущественно экспрессируются низкоаффинные рецепторы FcγRIIa и FcγRIIIa. В отличие от макрофагов, происходящих из моноцитов крови, резидентные макрофаги красной пульпы не экспрессируют FcγRIIb, однако экспрессируют очень низкие уровни высокоаффинного рецептора FcγRI. Экспрессия этого рецептора может быть индуцирована в условиях воспаления (Nagelkerke et al., 2018).

Макрофаги красной пульпы у мышей характеризуются фенотипом F4/80^{high}CD68⁺Integrin-αM-CD11b^{low/-} (Kohyama et al., 2009). Макрофаги красной пульпы с фенотипом F4/80⁺, CD206⁺ осуществ-

ляют клиренс стареющих эритроцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, а также метаболизм железа (Gordon, Plüddemann, 2017).

Как у мышей, так и у людей существуют макрофаги, экспрессирующие SIRPα. Взаимодействие этого рецептора с CD47 на функционально полноценных эритроцитах ингибирует фагоцитоз последних, но на стареющих, наоборот, приводит к их фагоцитозу (Burger et al., 2012).

Полагают, что именно макрофаги красной пульпы селезенки способны к фагоцитозу IgG-опсонизированных эритроцитов через FcγRs *ex vivo*. Они являются наиболее распространенными макрофагами в селезенке. Было продемонстрировано, что все макрофаги красной пульпы, кроме макрофагов с FcγRIIb, участвуют в фагоцитозе IgG-опсонизированных клеток крови (Nagelkerke et al., 2018).

Гомеостаз железа может играть роль в развитии макрофагов. CD163-экспрессирующие макрофаги, являющиеся самой распространенной популяцией, участвуют в фагоцитозе старых эритроцитов и продуктов метаболизма железа (Kristiansen et al., 2001). Свободный гем индуцирует транскрипционный фактор Spi-C, от которого зависит развитие макрофагов красной пульпы (Halдар et al., 2014; Gordon, Plüddemann, 2017).

Важно отметить, что функция макрофагов красной пульпы зависит от цитокинов. Классические макрофаги M1 обладают способностью накапливать железо. Это поддерживает популяцию этих клеток в провоспалительных реакциях. С другой стороны, альтернативные M2-макрофаги имеют повышенную способность высвобождать железо, а повышенная доступность железа в микроокружении, по-видимому, способствует ремоделированию ткани (Recalcati et al., 2012).

Резервные моноциты красной пульпы селезенки. Моноциты крови, проникая в разные ткани, дифференцируются либо в макрофаги, либо в дендритные клетки. Подобные процессы происходят и в разных зонах селезенки. Однако в определенной степени селезенка — исключение из общего правила, поскольку является резервуаром недифференцированных моноцитов, которые располагаются в субкапсулярной зоне красной пульпы. Причем, как считают, их количество в селезенке превышает число в циркулирующей крови. Полагают, что моноциты, рекрутированные из селезенки, участвуют в регуляции воспаления и регенерации. В популяции моноцитов селезенки мышей клеток с фенотипом Ly-6C^{high} больше, чем Ly-6C^{low}. Обе субпопуляции обладают фагоцитарной активностью и способны *in vitro* дифференцироваться в макрофаги или дендритные клетки (Swirski et al., 2009). IL-1β и фактор стволовых клеток увеличивают количество резидентных моноцитов в селезенке (Dutta et al., 2015).

Участие макрофагов красной пульпы селезенки в экстрамедуллярном кроветворении. От лиганда VCAM-1 (молекулы клеточной адгезии сосудов-1), который экспрессируется макрофагами селезенки, зависит удержание ГС-клеток, а также ГС и прогениторных (ГСП) клеток в кроветворной ткани костного мозга и селезенки. Так, в экспериментах на мышьяк макрофаги, экспрессирующие VCAM-1, удерживают ГС-клетки в красной пульпе селезенки, чем способствуют экстрамедуллярному кроветворению. Подавление VCAM-1 обуславливает выход ГС-клеток из селезенки. Предполагают, что формирование гемопоэтических ниш селезенки зависит от M-CSF (макрофагального колониестимулирующего фактора). Его ингибирование избирательно снижало уровень VCAM-1 в селезенке. В свою очередь, подавление экспрессии макрофагального VCAM-1 снижает количество ГСП-клеток в селезенке. Снижению экстрамедуллярного кроветворения в селезенке и высвобождению ГС-клеток из селезенки способствуют нарушение созревания макрофагов из-за супрессии РНК *in vivo*, истощение макрофагов селезенки и подавление VCAM-1 в макрофагах. Это доказывает важную роль экспрессии VCAM-1 макрофагами селезенки в экстрамедуллярном кроветворении (Dutta et al., 2015).

Ингибция фагоцитоза ГСП-клеток макрофагами обеспечивается взаимодействием сигнального регуляторного белка α (SIRP α), который экспрессируется на CD47-положительных (сигнал “не ешь меня”) фагоцитах. На ГСП-клетках экспрессия этого маркера активируется непосредственно во время миграции на периферию (Jaiswal et al., 2009).

Макрофаги белой пульпы селезенки. Лимфоидные фолликулы со светлыми центрами и периартериальные лимфоидные муфты представляют белую пульпу селезенки. Вместе с маргинальной зоной фолликулов белая пульпа составляет, по сути, лимфоидный орган, ответственный за иммуногенез, инициируемый антигенами, распространяемыми кровотоком. Макрофаги белой пульпы с фенотипом F4/80⁻, CD68⁺ осуществляют клиренс апоптотических В- и Т-лимфоцитов (Gordon, Plüddemann, 2017). Это происходит каждый раз, когда завершается иммуногенез в ответ на один антиген и инициируется новый иммуногенез на другой антиген. Морфологическим проявлением этого процесса являются макрофаги в светлых центрах лимфоидных фолликулов с наличием в цитоплазме апоптотических телец.

Макрофаги маргинальной и перифолликулярной зон селезенки. Популяция макрофагов маргинальной зоны гетерогенна. Часть клеток характеризуется экспрессией рецептора MARCO и лектинового рецептора SIGN-R1. Другая часть популяции экспрессируют MARCO, но не экспрессирует SIGN-R1 (Pirgova et al., 2020). Полагают, что клетки с фенотипом MARCO⁺SIGN-R1⁻ располагаются в наружной мар-

гинальной зоне (Gordon, Plüddemann, 2017; Pirgova et al., 2020). Макрофаги, экспрессирующие SIGN-R1, связаны с функциональным состоянием В-лимфоцитов герминальной зоны (Pirgova et al., 2020). Макрофаги маргинальной зоны играют центральную роль в фагоцитозе апоптотических клеток. Благодаря этому уменьшается вероятность развития аутоиммунного ответа на аутоантигены (McGaha et al., 2011).

Кроме собственно маргинальной зоны описывается наружная маргинальная зона (Gordon, Plüddemann, 2017). По-видимому, это морфофункциональная зона, которая в других работах обозначается как “перифолликулярная” и располагается между маргинальной зоной и красной пульпой (Steiniger et al., 2001). Перифолликулярная зона содержит покрытые оболочкой капилляры и заполненные кровью пространства без эндотелиальной выстилки (Steiniger et al., 2001). Большая часть макрофагов капиллярной оболочки перифолликулярной зоны имеет фенотип CD163⁻CD68⁺, что отличает их от большинства макрофагов красной пульпы. В отличие от макрофагов капиллярной оболочки красной пульпы, макрофаги перифолликулярной зоны экспрессируют CD169 (Steiniger et al., 2014).

Макрофаги CD169⁺ известны как металлофильные макрофаги маргинальной зоны. Происхождение CD169⁺-макрофагов до конца непонятно. Считают, что они не происходят из предшественников желточного мешка. Для генерации макрофагов CD169⁺ необходимо присутствие В-клеток. Восстановление популяции этих макрофагов после истощения происходит за счет моноцитов. Полагают, что макрофаги маргинальной зоны, содержащие антиген CD169⁺, участвуют в индукции как иммунных ответов, так и толерантности. Одной из функций макрофагов CD169⁺ является поглощение экзосом (Grabowska et al., 2018). Например, установлено, что экзосомы, источником которых являлась меланома B16F10, обнаруживаются в CD169⁺-макрофагах, дренирующих лимфатические узлы (Pucci et al., 2016).

Макрофаги маргинальной и перифолликулярной зон с фенотипом CD169⁺ осуществляют клиренс микроорганизмов, антигенов, полисахаридов (Gordon, Plüddemann, 2017).

УЧАСТИЕ МАКРОФАГОВ КРАСНОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Макрофаги разных функциональных зон селезенки участвуют в индукции как адаптивного иммуногенеза, так и толерантности.

Дендритные клетки селезенки. Дендритные клетки селезенки происходят из ГС-клеток костного мозга и специализируются на презентации антигена. По-

мимо продуцирующих интерферон плазмоцитoidных дендритных клеток, селезенка содержит еще два классических подмножества дендритных клеток: 1) $CD8\alpha^+CD11b^-$, ответственных за утилизацию апоптотических клеток и перекрестную презентацию антигенов $CD8^+$ Т-клеткам, и 2) $CD8\alpha^-CD11b^+$, преимущественно обнаруживаемых в красной пульпе и маргинальной зоне, которые экспрессируют основные компоненты главного комплекса гистосовместимости и представляют антигены $CD4^+$ Т-клеткам (Dudziak et al., 2007; Sancho et al., 2009). Клиренс клеток в состоянии апоптоза, включая дендритные клетки $CD8\alpha^+$, играет важную роль в индукции ауто-толерантности (Miyake et al., 2007).

Механизмы, которые определяют фенотипическую и функциональную гетерогенность дендритных клеток селезенки, затрагивают несколько молекулярных путей. К ним относится передача сигналов лимфотоксина-бета, Notch2, RAR β и EB12. Передача сигналов рецепторами лимфотоксина-бета способствует генерации и поддержанию популяции дендритных клеток (Kabashima et al., 2005). Передача сигналов рецептора Notch2 контролирует дифференцировку подмножества $CD8\alpha^-CD11b^+$ -дендритных клеток селезенки. Эти клетки экспрессируют ESAM (endothelial cell-selective adhesion molecule). Дендритные клетки $Esam^{hi}CD8\alpha^-CD11b^+$ специализируются на праймировании $CD4^+$ -Т-клеток (Lewis et al., 2011). Было обнаружено, что дендритные клетки селезенки различаются по экспрессии EB12 (GPR183), от которого зависит их локализация (Gatto et al., 2013).

Макрофаги селезенки могут оказывать иммуносупрессорные и толерогенные эффекты. Популяция клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSCs) характеризуется фенотипом $CD11b^+Gr1^+$, экспрессией иммуносупрессивных ферментов, таких как аргиназа-1 и индуцибельная синтаза оксида азота, продукцией активных форм кислорода, ингибированием пролиферации Т-клеток и продукции интерферона IFN- γ , а также подавлением активности противоопухолевых Т-клеток в естественных условиях. Полный спектр подавляющих функций клетки MDSCs могут приобретать не в селезенке, а при рекрутировании в очаги воспаления (Haverkamp et al., 2011).

MDSCs с фенотипом $CD11b^+Gr1^+F4/80^-CD11c^-$ могут накапливаться в селезенке людей в процессе канцерогенеза плоскоклеточного рака кожи (Gabrilovich et al., 2012).

Макрофаги красной пульпы с фенотипом $F4/80^{hi}Mac-1^{low}$ могут предотвращать аутоиммунные реакции, продуцируя противовоспалительные цитокины, такие как TGF- β и IL-10. Они способны сдерживать чрезмерный иммунный ответ, индуцируя образование Treg-лимфоцитов (Kurotaki et al., 2011).

Полагают, что содержащие антиген $CD169^+$ макрофаги маргинальной зоны взаимодействуют с дендритными клетками, что играет роль в индукции как иммунных ответов, так и толерантности (Grabowska et al., 2018). Фагоцитоз $CD169^+$ -макрофагами клеток в состоянии апоптоза приводит к экспрессии хемокина CCL22. Это вызывает миграцию и активацию FoxP3 $^+$ -Treg и дендритных клеток. Авторы полагают, что макрофаги, экспрессирующие CCL22, координируют клеточные взаимодействия, необходимые для развития толерантности, индуцируемой апоптотическими клетками (Ravishanker et al., 2014).

МАКРОФАГИ СЕЛЕЗЕНКИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Макрофаги селезенки обладают двумя основными протективными свойствами во время инфекций, возбудители которых передаются через кровь. Первым и наиболее хорошо изученным является фагоцитоз и устранение патогенных микроорганизмов из кровотока. Однако помимо задачи устранения патогенов, распространяющихся через кровь, макрофаги селезенки могут играть важную роль в активации иммунной системы. Для выполнения этих функций они снабжены большим количеством рецепторов распознавания патогенов. Они распознают молекулы, связанные с патогенами, и молекулы, связанные с повреждениями. Связывание Toll-подобных рецепторов макрофагов селезенки с молекулами патогенов или молекулами, возникающими при повреждении, приводит к секреции ими провоспалительных цитокинов. В результате макрофаги селезенки становятся источником провоспалительных цитокинов (Den Haan, Kraal, 2012).

Функциональные особенности макрофагов красной пульпы селезенки способствуют борьбе с многочисленными патогенами, передающимися через кровь. Например, макрофаги красной пульпы могут распознавать капсульный полисахарид глюкурононсилломанн из *Cryptococcus neoformans* и впоследствии фагоцитировать бактерии (De Jesus et al., 2008). Макрофаги красной пульпы мышей с фенотипом $SIGNR1^-$ эффективно фагоцитируют *Streptococcus pneumoniae* (Kirby et al., 2009). Однако макрофаги красной пульпы не эффективны при внутриклеточном росте *Salmonella typhimurium* (Salcedo et al., 2001). Макрофаги красной пульпы также участвуют в развитии малярии. При экспериментальной инфекции *Plasmodium yoelii* ремоделирование селезенки способствует прикреплению инфицированных эритроцитов к эндотелию сосудов и, как следствие, позволяет паразитам миновать фагоциты (Martin-Jaular et al., 2011).

Интересно, что часть фагоцитов положительны по F4/80 и CD11c. Этот фенотип является общим для

макрофагов красной пульпы и дендритных клеток. Эта популяция клеток участвует в уничтожении паразитов *Plasmodium chabaudi* на ранней стадии, но на пике паразитемии она резко уменьшается (Borges da Silva et al., 2015).

Макрофаги красной пульпы могут экспрессировать CXCR3- и (или) CCR5-связывающие хемокины по механизму, подобному тому, который наблюдается при раннем кандидозе. Рецепторы CXCR3 и CCR5 являются основными хемокиновыми рецепторами с повышенной активностью в CD4⁺-Т-клетках селезенки во время острой стадии малярии (Gwyer Findlay et al., 2013).

Макрофаги маргинальной и перифолликулярной зон и красной пульпы, экспрессирующие CD169, участвуют в контроле распространения вирусов и бактерий. В частности это касается листерий (Perez et al., 2017; Grabowska et al., 2018).

Все макрофаги, экспрессирующие рецепторы к Fc-фрагменту любого варианта иммуноглобулинов (IgG), имеют и рецептор к олигопептиду тафтсину. Тафтсин является частью СН-домена Fc-фрагмента тяжелой цепи IgG. В процессе фагоцитоза комплекса патоген–IgG происходит ферментативное отделение тафтсина от Fc-фрагмента, который соединяется со своим рецептором. Далее происходит интернализация комплекса тафтсин–рецептор вместе с комплексом патоген–IgG. Благодаря способности тафтсина стимулировать образование макрофагами супероксидного и нитроксильных радикалов фагоцитоз становится завершенным. Роль селезенки заключается в том, что освобождение тафтсина происходит при участии двух ферментов. Один из них тафтсинэндокарбокисептидаза образуется только в селезенке. Важность роли тафтсина в завершенности фагоцитоза демонстрируется развитием тафтсиновой недостаточности у спленэктомированных животных и людей. У них возникают инфекции после спленэктомии, возбудителями которых являются капсульные бактерии (Одинцов и др., 2002; Перельмутер и др., 2004).

РОЛЬ МОНОЦИТОВ (МАКРОФАГОВ) СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Некоторые заболевания вызывают рекрутирование моноцитов как из костного мозга, так и из селезенки. Механизмы высвобождения моноцитов из этих органов различны. Миграция моноцитов костного мозга зависит от передачи сигналов CCR2, тогда как рекрутирование моноцитов из селезенки происходит благодаря взаимодействию ангиотензина-2 с рецептором на резервных моноцитах (Swirski et al., 2009).

Макрофаги селезенки и цирроз печени. Предполагают, что вклад селезенки в развитие цирроза печени связан со стимуляцией фиброгенеза и ингибированием регенерации. Авторы предполагают, что моноциты

селезенки, наряду с Т-клетками, могут способствовать патологическим изменениям в печени (Li et al., 2017). Было продемонстрировано, что спленэктомия способствует регенерации печени у животных и пациентов с циррозом печени (Yamada et al., 2016). Как полагают, это происходит при участии фактора TNF- α , источником которого являются макрофаги селезенки (Murata et al., 2001). В исследовании Ли и сотрудников (Lee et al., 2015) использовали крыс, перенесших 70%-ю гепатэктомию со спленэктомией или без таковой. Было установлено, что после спленэктомии происходило снижение уровня TGF- β 1 и повышение уровня фактора роста гепатоцитов в воротной вене, что приводило к улучшению регенерации печени.

Макрофаги селезенки и инфаркт миокарда. Репарация зоны инфаркта миокарда, как и заживление поврежденных других тканей, происходит в три фазы: воспалительная, пролиферативная и фаза созревания, при которой происходит ремоделирование соединительной ткани. При инфаркте миокарда развивается демаркационное воспаление, которое является основой для неполной регенерации – замещения некротизированных кардиомиоцитов соединительной тканью.

Основным источником циркулирующих моноцитов после острого инфаркта миокарда является селезеночный резервуар. Эти клетки генерируются как за счет клеток из костного мозга, так и за счет местного моноцитопоэза (Swirski et al., 2009; Leuschner et al., 2012; Ismahil et al., 2014).

Мобилизация моноцитов в зону инфаркта – одно из проявлений этого процесса. В эксперименте на мышах показано, что моноциты селезенки инфильтрируют зону инфаркта миокарда. Рекрутирование резервных моноцитов из селезенки происходит за счет увеличения концентрации ангиотензина-2 (Swirski et al., 2009; Honold, Nahrendorf, 2018). Высвобождение моноцитов селезенки, как было показано, зависит от рецептора ангиотензина-2 типа 1a, и нокаут этого рецептора снижает как количество циркулирующих моноцитов, так и моноцитов в зоне инфаркта миокарда (Swirski et al., 2009).

После инфаркта миокарда у мышей в крови в большем количестве циркулируют ГСП-клетки костного мозга, активируя гемопоэз в селезенке (Dutta et al., 2012). Увеличение количества гемопоэтических и эндотелиальных клеток-предшественников в крови людей происходит в раннюю фазу инфаркта миокарда (Massa et al., 2005; Assmus et al., 2012). Прижизненная микроскопия показывает, что источником моноцитов в зоне инфаркта сначала является сосудистое русло, а затем селезеночный резервуар. Моноциты, экспрессирующие антиген Ly-6C^{high} у мышей освобождаются из костного мозга и селезенки и рекрутируются в участки повреждения ткани с участием хемокинового рецептора CCR2

(Peet et al., 2020). Рекрутирование моноцитов в зону инфаркта начинается уже через 15–30 мин после острого нарушения кровотока в сердце (Jung et al., 2013; Peet et al., 2020). Моноциты селезенки, избирательно накапливающиеся при инфаркте миокарда, имеют фенотипы Ly-6C^{high} и Ly-6C^{low}. Через 1 сут после возникновения инфаркта преобладают моноциты Ly-6C^{high}, а Ly-6C^{low} доминируют позднее (Nahrendorf et al., 2007).

Исследование ответа моноцитов после острого инфаркта миокарда у пациентов показало, что в воспалительную фазу репарации в пограничной зоне инфаркта преобладают моноциты с фенотипом CD14⁺CD16⁻. В пролиферативную фазу в грануляционной ткани, замещающей центр инфаркта, преимущественно встречаются моноциты CD14⁺CD16⁺ (Laan et al., 2014). Получены факты, свидетельствующие о том, что источником моноцитов, инфильтрирующих инфаркт миокарда, является селезенка (Laan et al., 2014; Peet et al., 2020).

В ранней фазе регенерации, на 2–3 сут после инфаркта миокарда, рекрутированные моноциты (макрофаги) секретируют протеиназы и провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 и IL-6). Тогда как в более поздний этап регенерации, на 4–7 сут, моноциты (макрофаги) становятся источником противовоспалительных цитокинов IL-10, фактора роста эндотелия сосудов и TGF- β (Libby et al., 2016).

Активация β 2-адренорецептора увеличивала экспрессию мРНК IL-10 в селезенке и концентрацию IL-10 в плазме, что совпадало с уменьшением размера инфаркта у мышей. Активации β 2-адренорецепторов и уменьшения размера инфаркта не происходило при спленэктомии, что указывает на роль IL-10 селезенки в кардиопротекции (Tian et al., 2018).

Активация селезенки через блуждающие нервы высвобождает кардиопротективные факторы, которые уменьшают размер инфаркта. В то же время более поздняя активация селезенки за счет активации симпатической нервной системы и увеличения ангиотензина-2 сначала увеличивает воспалительную инфильтрацию миокарда, а затем уменьшает ее, обеспечивая регенерацию миокарда. Поиск кардиопротективных факторов, которые высвобождаются из селезенки, все еще продолжается (Neusch, 2019). Очевидно, что вторая фаза репарации (пролиферации) осуществляется с участием противовоспалительных цитокинов, источником которых являются, в частности, и макрофаги типа M2.

С селезенкой связано и отрицательное влияние на состояние миокарда. При воспроизведении на мышцах повреждения миокарда рекрутируемые в сердце моноциты селезенки не только участвуют в репарации, но и могут способствовать иммуноопосредованному повреждающему воздействию на миокард. Спленэктомия у мышей с повреждением

сердца приводила к реверсии воспаления и патологического ремоделирования (Ismahil et al., 2014).

Активность селезенки при остром коронарном синдроме ассоциирована с активацией показателей, связанных с воспалением. В свою очередь, активность селезенки ассоциирована с повышенным риском повреждения сердечно-сосудистой системы (Emami et al., 2015).

Макрофаги селезенки и атеросклероз. Было показано, что клетки ГС и ГСП костного мозга мышей мигрируют в красную пульпу селезенки, где они пролифирируют и дифференцируются в Ly-6C^{high}-моноциты. Последние мигрируют в атеросклеротические бляшки, где секретируют провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, протеазы и превращаются в пенные клетки. Это способствует формированию атеромы (Dutta et al., 2012; Robbins et al., 2012; Wang et al., 2014). Дифференцировке в селезенке моноцитов Ly-6C^{high} способствует гиперхолестеринемия (Kuaw et al., 2011).

Острый инфаркт миокарда увеличивает активность симпатической нервной системы, следствием чего является мобилизация клеток-предшественников из костного мозга. Они мигрируют в селезенку и увеличивают количество резидентных моноцитов, способствуя протеолитической дестабилизации атеросклеротических бляшек у мышей, нокаутированных по гену *ApoE* (Dutta et al., 2012).

МАКРОФАГИ СЕЛЕЗЕНКИ И ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

Моноциты резервуара селезенки, мигрируя в опухоль, становятся опухоль-ассоциированными макрофагами.

У мышей-опухоленосителей усиливается продукция ангиотензина-2, который приводит к увеличению в селезенке количества ГС-клеток и предшественников макрофагов (Cortez-Retamozo et al., 2013). В селезенке мышей с экспериментально вызванной аденокарциномой легких было обнаружено большое количество ГСП-клеток, включая предшественников гранулоцитов (макрофагов). Они фенотипически и функционально сходны со своими аналогами из костного мозга. ГСП-клетки селезенки дают начало миелоидным клеткам, таким как моноциты и нейтрофилы, которые впоследствии мигрируют в опухоль и выполняют проопухолевые функции (Cortez-Retamozo et al., 2012).

Связанные с опухолью макрофаги могут стимулировать рост опухоли и ухудшать выживаемость пациентов при разных типах злокачественных новообразований (Qian, Pollard, 2010). Роль селезенки в этом процессе подтверждается в экспериментах со спленэктомией. Она уменьшала количество опухоль-ассоциированных макрофагов и нейтрофилов и замедляла рост экспериментальной опухоли.

Предшественники макрофагов и гранулоцитов и их потомки идентифицированы и в селезенке человека (Cortez-Retamozo et al., 2012).

Среди мононуклеарных клеток селезенки имеются Tie2⁺-моноциты, экспрессирующие рецептор ангиопоэтина-2 с фенотипом Tie2⁺CD14^{low}CD16^{bright}CDL62⁻CCR2⁻. Tie2⁺-макрофаги привлекаются в опухоль в ответ на продукцию ангиопоэтина-2 эндотелиальными клетками. Они накапливаются в гипоксических периваскулярных участках опухоли и очагах воспаления и обуславливают повышение проницаемости сосудов, в которых происходит интравазация опухолевых клеток. Было показано, что моноциты, экспрессирующие рецептор Tie2, поддерживают аномальные ангиогенные процессы в солидных опухолях посредством паракринного действия, происходящего вблизи сосудов (Campanelli et al., 2016).

Существует корреляция между усилением экстрамедуллярного кроветворения в селезенке и прогрессированием рака у человека. Клинически у пациентов с различными типами солидных опухолей наблюдались повышенные уровни ГСП-клеток в селезенке, связанные с плохой выживаемостью. Эти результаты показывают уникальную и важную роль селезеночного кроветворения. Показано, что CD133 может служить полезным маркером ГСП-клеток селезенки у людей. У пациентов с раком желудка накопление CD133⁺ ГСП-клетками имеет обратную корреляцию со снижением общей выживаемости после операции (Wu et al., 2018).

В настоящее время роль селезенки при злокачественных новообразованиях исследуется на пациентах со спленэктомией. Эти исследования дают почву для следующей полемики: 1) способствует ли спленэктомия усилению или понижению онкогенеза; 2) влияет ли спленэктомия на рост, прогрессирование и рецидивирование опухоли. Было обнаружено, что удаление селезенки сопровождается усилением онкогенеза солидных опухолей пищевода, печени, толстой кишки, поджелудочной железы, легких, предстательной железы и злокачественных гематологических новообразований, таких как неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, множественная миелома, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз (Kristinsson et al., 2014). Было показано, что пациенты, перенесшие спленэктомию, имеют повышенный риск развития рака желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, гематологических злокачественных новообразований (Sun et al., 2015). Полагают, что селезенка осуществляет иммунный надзор, защищая от онкогенеза. Что касается влияния на уже имеющиеся опухоли, исследования эффектов спленэктомии у пациентов с раком желудка, толстой кишки, печени и поджелудочной железы показали крайне незначительное влияние на безрецидивную и общую выживаемость (Cadili, de Gara, 2008).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Селезенка уникальна наличием чрезвычайно гетерогенной популяции макрофагов, часть которой представлена резидентными макрофагами, а часть происходит от моноцитов крови. Функциональная гетерогенность макрофагов ассоциирована с их локализацией в разных морфологических зонах селезенки. Некоторые функции макрофагов селезенки кажутся удивительными. Это касается, прежде всего, функций моноцитарно-макрофагальной системы селезенки, которые, казалось бы, уникальны, однако после спленэктомии отсутствуют фатальные последствия. Одна из таких функций селезенки — функция резервуара недифференцированных моноцитов. Именно эти клетки составляют значительную часть макрофагов в очагах воспаления и при репаративной регенерации. Последнее хорошо иллюстрировано при репарации инфаркта миокарда. Недифференцированные моноциты из селезенки дифференцируются в опухоль-ассоциированные макрофаги. Остается непонятным, почему моноциты субкапсулярной зоны остаются недифференцированными. Существует ли механизм ингибиции дифференцировки таких моноцитов в макрофаги *in situ*? Если существует, то имеет ли он значение в судьбе клеток карцином, попадающих в селезенку гематогенным путем?

Интересна функция макрофагов, несущих рецептор к ангиопоэтину-2 (Tie2⁺-моноцитов). Такие макрофаги обладают ангиогенными свойствами. В карциномах Tie2⁺-макрофаги инициируют ангиогенез и участвуют в интравазации опухолевых клеток.

Уникальна функция селезенки как единственного источника фермента тафтсинэндокарбокситидазы — обязательного участника “вырезки” из Fc-фрагмента иммуноглобулина олигопептида тафтсина, обеспечивающего заверченный фагоцитоз патогенов. Подавляющие инфекции после спленэктомии (OPSI) подчеркивают роль селезенки в элиминации патогенов как в самой селезенке, так и в очагах воспаления. Эта функция селезенки мало известна и во многом недооценивается.

Однако несмотря на присутствие в селезенке патогенов, которые могли бы играть роль флогенных факторов, не происходит ни развития воспаления, ни связанного с ним ангиогенеза. Обусловлено ли это механизмом, ингибирующим ангиогенные функции Tie2⁺-макрофагов? В связи с изучением роли экзосом опухолевых клеток в избирательной локализации метастазов, интересна способность CD169⁺-макрофагов поглощать экзосомы.

Ангиотензин-2 — олигопептидный гормон ответственный, с одной стороны, за накопление в селезенке ГС-клеток и предшественников макрофагов, а с другой — за рекрутирование моноцитов из селезенки, в частности в зону острого инфаркта миокарда. Поскольку концентрация ангиотензина-2 повышена

при остром и хроническом стрессе, любая хроническая патология, сопровождающаяся воспалением, репарацией и являющаяся стрессовым фактором, должна сопровождаться мобилизацией моноцитов из селезенки. Это относится и к карциномам. Значит ли это, что антистрессорная терапия могла бы уменьшать мобилизацию резервных моноцитов селезенки?

В селезенке несколько популяций макрофагов обладают иммуносупрессорной способностью. Это прежде всего MDSCs, которые ингибируют пролиферацию Т-клеток, продукцию IFN- γ , подавляют активность противоопухолевых Т-клеток в естественных условиях. Вопрос состоит в том, реализуют ли они иммуносупрессорные эффекты в селезенке или только депонируются в ней? Такой вопрос правомочен, поскольку есть информация о том, что MDSCs окончательно приобретают подавляющие функции при рекрутировании в очаги воспаления. В селезенке иммуносупрессия может, по-видимому, осуществляться CD169⁺-макрофагами, которые выполняют фагоцитоз клеток в состоянии апоптоза, что вызывает миграцию FoxP3⁺-Treg-лимфоцитов *in situ*. Это является важным звеном в развитии толерантности, индуцируемой клетками в состоянии апоптоза. У мышей F4/80^{hi}Mac-1^{low} макрофаги красной пульпы являются источниками противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-10, индуцируют дифференциацию Treg-лимфоцитов. Если крайняя редкость метастатического поражения селезенки, действительно, как предполагают некоторые исследователи, связана с иммунными реакциями, то либо иммуносупрессорное действие не эффективно, либо редкость метастазов в селезенке не связана с иммунной системой.

Таким образом, кроме утилизации стареющих эритроцитов и лейкоцитов, участия в метаболизме железа, фагоцитозе патогенов, развитии иммуногенеза, селезенка участвует в других важных процессах. Спленэктомия свидетельствует об избирательном ослаблении противоинфекционного иммунитета, увеличении частоты онкологических заболеваний (по некоторым данным). Однако многое в механизме эффектов гетерогенной популяции моноцитов и макрофагов селезенки остается неизученным и требует специальных исследований, особенно у людей.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (НШ-2701.2020.7).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа не содержит каких-либо исследований с использованием животных или людей в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Одинцов Ю.Н., Перельмутер В.М., Климентьева Т.К. 2002. Тафтсин: роль в развитии негранулематозных и гранулематозных бактериозов. Бюлл. сибирской мед. Т. 1. № 3. С. 98. (Odintsov Y.N., Perelmutter V.M., Klimentyeva T.K. 2002. Taftsin: Role in the development of non-granulomatous and granulomatous bacteriosis. Bull. Siberian Med. V. 1. № 3. P. 98.)
- Перельмутер В.М., Одинцов, Ю.Н., Климентьева, Т.К. 2004. Тафтсин — естественный иммуномодулятор. Возможная роль в опухолевой прогрессии. Сибирский онкол. журн. № 4. С. 57. (Perelmutter V.M., Odintsov Y.N., Klimentyeva T.K. 2004. Taftsin is a natural immunomodulator. Possible role in tumor progression. Siberian J. Oncol. № 4. P. 57.)
- A-Gonzalez N., Castrillo A. 2018. Origin and specialization of splenic macrophages. Cell. Immunol. V. 330. P. 151. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.05.005>
- Assmus B., Iwasak M., Schächinger V., Roexe T., Koyanagi M., Iekushi K., Xu Q., Tonn T., Seifried E., Liebner S., Kranert W.T., Grünwald F., Dimmeler S., Zeiher A.M. 2012. Acute myocardial infarction activates progenitor cells and increases Wnt signalling in the bone marrow. Eur. Heart J. V. 33. P. 1911. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr388>
- Bellomo A., Mondor J., Spinelli L., Lagueyrie M., Stewart B.J., Brouilly N., Malissen B., Clatworthy M.R., Bajénoff M. 2020. Reticular fibroblasts expressing the transcription factor WT1 define a stromal niche that maintains and replenishes splenic red pulp macrophages. Immunity. V. 53. P. 127. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.008>
- Burger P., Hilarius-Stokman P., de Korte D., van den Berg T.K., van Bruggen R. 2012. CD47 functions as a molecular switch for erythrocyte phagocytosis. Blood. V. 119. P. 5512. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-386805>
- Cadili A., de Gara C. 2008. Complications of splenectomy. Am. J. Med. V. 121. P. 371. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.02.014>
- Campanelli R., Fois G., Catarsi P., Poletto V., Villani L., Erba B.G., Maddaluno L., Jemos B., Salmoiraghi S., Guglielmelli P., Abbonante V., Di Buduo C.A., Balduini A., Iurlo A., Barosi G. et al. 2016. Tie2 expressing monocytes in the spleen of patients with primary myelofibrosis. PLoS One. V. 6. e0156990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156990>
- Cortez-Retamozo V., Eitzrodt M., Newton A., Rauch P.J., Chudnovskiy A., Berger C., Ryan R. J.-H., Iwamoto Y., Marinelli B., Gorbatov R., Forghani R., Novobrantseva T.I., Koteliarsky V., Figueiredo J.-L., Chen J.W. et al. 2012. Origins of tumor-associated macrophages and neutrophils. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 109. P. 2491. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113744109>
- Cortez-Retamozo V., Eitzrodt M., Newton A., Ryan R., Pucci F., Sio S.W., Kuswanto W., Rauch P. J., Chudnovskiy A., Iwamoto Y., Kohler R., Marinelli B., Gorbatov R., Wojtkiewicz G., Panizzi P. et al. 2013. Angiotensin II drives the production

- of tumor-promoting macrophages. *Immunity*. V. 38. P. 296.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.015>
- De Jesus M., Park C.G., Su Y., Goldman D.L., Steinman R.M., Casadevall A. 2008. Spleen deposition of *Cryptococcus neoformans* capsular glucuronoxylomannan in rodents occurs in red pulp macrophages and not marginal zone macrophages expressing the C-type lectin SIGN-R1. *Med. Mycol.* V. 46. P. 153.
<https://doi.org/10.1080/13693780701747182>
- Den Haan J.M.M., Kraal G. 2012. Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *Innate Immun.* V. 4. P. 437–445.
<https://doi.org/10.1159/000335216>
- Dudziak D., Kamphorst A.O., Heidkamp G.F., Buchholz V.R., Trumpheller C., Yamazaki S., Cheong C., Liu K., Lee H.W., Park C.G., Steinman R.M., Nussenzweig M.C. 2007. Differential antigen processing by dendritic cell subsets *in vivo*. *Science*. V. 315. P. 107.
<https://doi.org/10.1126/science.1136080>
- Dutta P., Courties G., Wei Y., Leuschner F., Gorbатов R., Robbins C.S., Iwamoto Y., Thompson B., Carlson A.L., Heidt T., Majumdar M.D., Lasitschka F., Etzrodt M., Waterman P., Waring M.T. et al. 2012. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. V. 487. P. 325.
<https://doi.org/10.1038/nature11260>
- Dutta P., Hoyer F.F., Grigoryeva L.S., Sager H.B., Leuschner F., Courties G., Borodovsky A., Novobrantseva T., Ruda V.M., Fitzgerald K., Iwamoto Y., Wojtkiewicz G., Sun Y., Da Silva N., Libby P. et al. 2015. Macrophages retain hematopoietic stem cells in the spleen via VCAM-1. *Exp. Med.* V. 212. P. 497.
<https://doi.org/10.1084/jem.20141642>
- Emami H., Singh P., MacNabb M., Vucic E., Lavender Z., Rudd J. -H.F., Fayad Z.A., Graiwer J.L., Korsgren M., Figueroa A.L., Fredrickson J., Rubin B., Hoffmann U., Truong Q.A. et al. 2015. Splenic metabolic activity predicts risk of future cardiovascular events: Demonstration of a cardio splenic axis in humans. *JACC Cardiovasc. Imaging*. V. 8. P. 121.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.10.009>
- Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. 2012. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat. Rev. Immunol.* V. 12. P. 253.
<https://doi.org/10.1038/nri3175>
- Gatto D., Wood K., Caminschi I., Murphy-Durland D., Schofield P., Christ D., Karupiah G., Brink R. 2013. The chemotactic receptor EB12 regulates the homeostasis, localization and immunological function of splenic dendritic cells. *Nat. Immunol.* V. 14. P. 446.
<https://doi.org/10.1038/ni.2555>
- Gordon S., Plüddemann A. 2017. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC Biol.* V. 15. P. 53.
<https://doi.org/10.1186/s12915-017-0392-4>
- Grabowska J., Lopez-Venegas M.A., Affandi A.J., den Haan J.M.M. 2018. CD169⁺ Macrophages capture and dendritic cells instruct: The interplay of the gatekeeper and the general of the immune system. *Front. Immunol.* V. 9. P. 2472.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02472>
- Gwyer Findlay E., Villegas-Mendez A., de Souza J.B., Inkson C.A., Shaw T.N., Saris C.J., Hunter C.A. 2013. IL-27 receptor signaling regulates CD4⁺ T cell chemotactic responses during infection. *J. Immunol.* V. 190. P. 4553.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202916>
- den Haan J.M.M., Kraal G. 2012. Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *J. Innate Immun.* V. 4. P. 437.
<https://doi.org/10.1159/000335216>
- Haldar M., Kohyama M., So A.Y., Kc W., Wu X., Briseño C.G., Satpathy A.T., Kretzer N.M., Rajasekaran N.S., Wang L., Egawa T., Igarashi K., Baltimore D., Murphy T.L., Murphy K.M. 2014. Heme-mediated SPI-C induction promotes monocyte differentiation into iron-recycling macrophages. *Cell*. V. 156. P. 1223.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.069>
- Hashimoto D., Chow A., Noizat C., Teo P., Beasley M.B., Leboeuf M., Becker C.D., See P., Price J., Lucas D., Greter M., Mortha A., Boyer S.W., Forsberg E.C., Tanaka M. et al. 2013. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity*. V. 38. P. 792.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.004>
- Haverkamp J.M., Crist S.A., Elzey B.D., Cimen C., Ratliff T.L. 2011. *In vivo* suppressive function of myeloid derived suppressor cells is limited to the inflammatory site. *Eur. J. Immunol.* V. 41. P. 749.
<https://doi.org/10.1002/eji.201041069>
- Heusch G. 2019. The spleen in myocardial infarction. *Circ. Res.* V. 124. P. 26.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314331>
- Honold L., Nahrendorf M. 2018. Resident and monocyte-derived macrophages in cardiovascular disease. *Circ. Res.* V. 122. P. 113.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311071>
- Ismahil M.A., Hamid T., Bansal S.S., Patel B., Kingery J.R., Prabhu S.D. 2014. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: Critical importance of the cardio-splenic axis. *Circ. Res.* V. 114. P. 266.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301720>
- Jaiswal S., Jamieson C.H., Pang W.W., Park C.Y., Chao M.P., Majeti R., Traver D., van Rooijen N., Weissman I.L. 2009. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell*. V. 138. P. 271.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.046>
- Jung K., Kim P., Leuschner F., Gorbатов R., Kim J.K., Ueno T., Nahrendorf M., Yun S.H. 2013. Endoscopic time-lapse imaging of immune cells in infarcted mouse hearts. *Circ. Res.* V. 112. P. 891.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300484>
- Kabashima K., Banks T.A., Ansel K.M., Lu T.T., Ware C.F., Cyster J.G. 2005. Intrinsic lymphotoxin-beta receptor requirement for homeostasis of lymphoid tissue dendritic cells. *Immunity*. V. 22. P. 439.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.02.007>
- Kirby A.C., Beattie L., Maroof A., van Rooijen N., Kaye P.M. 2009. SIGNR1-negative red pulp macrophages protect against acute streptococcal sepsis after *Leishmania donovani*-induced loss of marginal zone macrophages. *Am. J. Pathol.* V. 175. P. 1107.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090258>
- Kohyama M., Ise W., Edelson B.T., Wilker P.R., Hildner K., Mejia C., Frazier W.A., Murphy K.M. Murphy T.L. 2009. Role

- for Spi-C in the development of red pulp macrophages and splenic iron homeostasis. *Nature*. V. 457. P. 318. <https://doi.org/10.1038/nature07472>
- Kristiansen M., Graversen J.H., Jacobsen C., Sonne O., Hoffman H.J., Law S.K., Moestrup S.K. 2001. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. V. 409. P. 198. <https://doi.org/10.1038/35051594>
- Kristinsson S.Y., Gridley G., Hoover R.N., Check D., Landgren O. 2014. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: A cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. V. 99. P. 392. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.092460>
- Kurotaki D., Kon S., Bae K., Ito K., Matsui Y., Nakayama Y., Kanayama M., Kimura C., Narita Y., Nishimura T., Iwabuchi K., Mack M., van Rooijen N., Sakaguchi S., Uede T. et al. 2011. CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. *J. Immunol*. V. 186. P. 2229. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001345>
- Kyaw T., Tay C., Krishnamurthi S., Kanellakis P., Agrotis A., Tipping P., Bobik A., Toh B.H. 2011. B1a B- lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. *Circ. Res*. V. 109. P. 830. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.248542>
- Laan A.V.D., Horst E.T., Delewi R., Begieneman M.P.V., Krijnen P.A.J., Hirsch A., Lavaei M., Nahrendorf M., Horrevoets A.J., Niessen H.W.M., Piek J.J. 2014. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur. Heart J*. V. 35. P. 376. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh331>
- Lavin Y., Mortha A., Rahman A., Merad M. 2015. Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues. *Nat. Rev. Immunol*. V. 15. P. 731. <https://doi.org/10.1038/nri3920>
- Lee S.C., Jeong H.J., Choi B.J., Kim S.J. 2015. Role of the spleen in liver regeneration in relation to transforming growth factor- β 1 and hepatocyte growth factor. *J. Surg. Res*. V. 196. P. 270. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.02.025>
- Leuschner F., Rauch P.J., Ueno T., Gorbatov R., Marinelli B., Lee W.W., Dutta P., Wei Y., Robbins C., Iwamoto Y., Sena B., Chudnovskiy A., Panizzi P., Keliher E., Higgins J.M. et al. 2012. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopenesis. *J. Exp. Med*. V. 209. P. 123. <https://doi.org/10.1084/jem.20111009>
- Lewis K.L., Caton M.L., Bogunovic M., Greter M., Grajkowska L.T., Ng D., Klinakis A., Charo I. F., Jung S., Gommerman J.L., Ivanov I.I., Liu K., Merad M., Reizis B. 2011. *Notch2* receptor signaling controls functional differentiation of dendritic cells in the spleen and intestine. *Immunity*. V. 35. P. 780. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.08.013>
- Li L., Duan M., Chen W., Jiang A., Li X., Yang J., Li Z. 2017. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J. Transl. Med*. V. 15. P. 111. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1214-8>
- Libby P., Nahrendorf M., Swirski F.K. 2016. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: An expanded “cardiovascular continuum”. *J. Am. Coll. Cardiol*. V. 67. P. 1091. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048>
- Martin-Jaular L., Ferrer M., Calvo M., Rosanas-Urgell A., Kalko S., Graewe S., Soria G., Cortadellas N., Ordi J., Planas A., Burns J., Heussler V., A del Portillo H. 2011. Strain-specific spleen remodelling in *Plasmodium yoelii* infections in Balb/c mice facilitates adherence and spleen macrophage-clearance escape. *Cell. Microbiol*. V. 13. P. 109. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01523.x>
- Massa M., Rosti V., Ferrario M., Campanelli R., Ramajoli I., Rosso R., De Ferrari G.M., Ferlini M., Goffredo L., Bertolotti A., Klersy C., Pecci A., Moratti R., Tavazzi L. 2005. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood*. V. 105. P. 199. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1831>
- McGaha T.L., Chen Y., Ravishankar B., van Rooijen N., Karlsson M.C.I. 2011. Marginal zone macrophages suppress innate and adaptive immunity to apoptotic cells in the spleen. *Blood*. V. 117. P. 5403. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-320028>
- Miyake Y., Asano K., Kaise H., Uemura M., Nakayama M., Tanaka M. 2007. Critical role of macrophages in the marginal zone in the suppression of immune responses to apoptotic cell-associated antigens. *J. Clin. Invest*. V. 117. P. 2268. <https://doi.org/10.1172/JCI31990>
- Murata K., Shiraki K., Sugimoto K., Takase K., Nakano T., Furusaka A., Tameda Y. 2001. Splenectomy enhances liver regeneration through tumor necrosis factor (TNF)- α following dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *Hepato-gastroenterol*. V. 48. P. 1022.
- Nagelkerke S.Q., Bruggeman C.W., den Haan J.M.M., Mul E.P.J., van den Berg T.K., van Bruggen R., Kuijpers T.W. 2018. Red pulp macrophages in the human spleen are a distinct cell population with a unique expression of Fc- γ receptors. *Blood Adv*. V. 2. P. 941. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015008>
- Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J.L., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. 2007. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med*. V. 204. P. 3037. <https://doi.org/10.1084/jem.20070885>
- Pirgova G., Chauveau A., MacLean A.J., Cyster J.G., Arnon T.I. 2020. Marginal zone SIGN-R1⁺ macrophages are essential for the maturation of germinal center B cells in the spleen. *PNAS*. V. 117. P. 12295. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921673117>
- Peet C., Ivetic A., Bromage D.I., Shah A.M. 2020. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res*. V. 116. P. 1101. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz336>
- Perez O.A., Yeung S.T., Vera-Licona P., Romagnoli P.A., Samji T., Ural B.B., Maher L., Tanaka M., Khanna K.M. 2017. CD169(+) macrophages orchestrate innate immune responses by regulating bacterial localization in the spleen. *Sci. Immunol*. V. 2. P. 5520. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah5520>
- Pucci F., Garris C., Lai C.P., Newton A., Pfirschke C., Engblom C., Alvarez D., Sprachman M., Evavold C., Magnuson A., von Andrian U.H., Glatz K., Brakefield X.O., Mempel T.R., Weissleder R. et al. 2016. SCS macrophages suppress melanoma by restricting tumor-derived vesicle-B cell interac-

- tions. *Science*. V. 352. P. 242.
<https://doi.org/10.1126/science.aaf1328>
- Qian B.Z., Pollard J.W. 2010. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. V. 141. P. 39.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>
- Ravishankar B., Shinde R., Liu H., Chaudhary K., Bradley J., Lemos H.P., Chandler P., Tanaka M., Munn D.H., Mellor A.L., McGaha T.L. 2014. Marginal zone CD169+ macrophages coordinate apoptotic cell-driven cellular recruitment and tolerance. *PNAS*. V. 111. P. 4215.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1320924111>
- Recalcati S., Locati M., Gammella E., Invernizzi P., Cairo G. 2012. Iron levels in polarized macrophages: Regulation of immunity and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* V. 11. P. 883.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.03.003>
- Robbins C.S., Chudnovskiy A., Rauch P.J., Figueiredo J.-L., Iwamoto Y., Gorbatov R., Etzrodt M., Weber G.F., Ueno T., van Rooijen N., Mulligan-Kehoe M.J., Libby P., Nahrendorf M., Pittet M.J., Weissleder R. et al. 2012. Extramedullary hematopoiesis generates Ly-6C^{high} monocytes that infiltrate atherosclerotic lesions. *Circulation*. V. 125. P. 364.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061986>
- Salcedo S.P., Noursadeghi M., Cohen J., Holden D.W. 2001. Intracellular replication of *Salmonella typhimurium* strains in specific subsets of splenic macrophages *in vivo*. *Cell. Microbiol.* V. 3. P. 587.
<https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2001.00137.x>
- Sancho D., Joffre O.P., Keller A.M., Rogers N.C., Martinez D., Hernanz-Falcon P., Rosewell I., Reis e Sousa C. 2009. Identification of a dendritic cell receptor that couples sensing of necrosis to immunity. *Nature*. V. 458. P. 899.
<https://doi.org/10.1038/nature07750>
- Schulz C., Perdiguero E.G., Chorro L., Szabo-Rogers H., Cagnard N., Kierdorf K., Prinz M., Wu B., Jacobsen S.E., Pollard J.W., Frampton J., Liu K.J., Geissmann F. 2012. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science*. V. 336. P. 86.
<https://doi.org/10.1126/science.1219179>
- da Silva H.B., Fonseca R., dos Anjos Cassado A., de Salles E.M., de Menezes M.N., Langhorne J., Perez K.R., Cuccovia I.M., Ryffel B., Barreto V.M., Marinho F.C.-R., Boscardin S.-B., Alvarez J.-M., D'Imperio-Lima M.-R., Tadokoro C.-E. 2015. *In vivo* approaches reveal a key role for DCs in CD4+ T cell activation and parasite clearance during the acute phase of experimental blood-stage malaria. *PLoS Pathog.* V. 11. P. 24.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004598>
- Steiniger B., Barth P., Hellinger A. 2001. The perifollicular and marginal zones of the human splenic white pulp. Do fibroblasts guide lymphocyte immigration? *Am. J. Pathol.* V. 159. P. 501.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61722-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61722-1)
- Steiniger B.S., Seiler A., Lampp K., Wilhelmi V., Stachniss V. 2014. B lymphocyte compartments in the human splenic red pulp: capillary sheaths and periarteriolar regions. *Histochem. Cell Biol.* V. 141. P. 507.
<https://doi.org/10.1007/s00418-013-1172-z>
- Sun L.M., Chen H.J., Jeng L.B., Li T.C., Wu S.C., Kao C.H. 2015. Splenectomy and increased subsequent cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *Am. J. Surg.* V. 210. P. 243.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.01.017>
- Swirski F.K., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., Cortez-Retamozo V., Panizzi P., Figueiredo J.-L., Kohler R.H., Chudnovskiy A., Waterman P., Aikawa E., Mempel T.R., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. 2009. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science*. V. 325. P. 612.
<https://doi.org/10.1126/science.1175202>
- Tian Y., Miao B., Charles E.J., Wu D., Kron I.L., French B.A., Yang Z. 2018. Stimulation of the beta2 adrenergic receptor at reperfusion limits myocardial reperfusion injury via an interleukin-10-dependent antiinflammatory pathway in the spleen. *Circ. J.* V. 82. P. 2829.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-006>
- Wang M., Subramanian M., Abramowicz S., Murphy A.J., Gonen A., Witztum J., Welch C., Tabas I., Westerterp M., Tall A.R. 2014. Interleukin-3/granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor promotes stem cell expansion, monocytosis, and atheroma macrophage burden in mice with hematopoietic ApoE deficiency. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V. 34. P. 976.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.303097>
- Wu C., Ning H., Liu M., Lin J., Luo S., Zhu W., Xu J., Wu W.-C., Liang J., Shao C.-K., Ren J., Wei B., Cui J., Chen M.-S., Zheng L. 2018. Spleen mediates a distinct hematopoietic progenitor response supporting tumor-promoting myelopoiesis. *J. Clin. Invest.* V. 128. P. 3425.
<https://doi.org/10.1172/JCI97973>
- Yamada S., Morine Y., Imura S., Ikemoto T., Arakawa Y., Iwahashi S., Saito Y., Yoshikawa M., Teraoku H., Shimada M. 2016. Liver regeneration after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* V. 46. P. 443.
<https://doi.org/10.1111/hepr.12573>
- Yona S., Kim K.W., Wolf Y., Mildner A., Varol D., Breker M., Strauss-Ayali D., Viukov S., Guillemins M., Misharin A., Hume D.A., Perlman H., Malissen B., Zelzer E., Jung S. 2013. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*. V. 38. P. 1073.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.12.001>

Spleen Macrophages: Features of Population Composition and Function

E. S. Andryuhova^{a, *}, L. A. Tashireva^a, S. V. Vtorushin^{a, b}, M. V. Zavyalova^{a, b}, and V. M. Perelmuter^a

^aCancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634009 Russia

^bSiberian State Medical University, Tomsk, 634055 Russia

*e-mail: elenasergeevna9607@gmail.com

The heterogeneous population of spleen macrophages perform many important functions. However, most of the research in this field has been done on experimental models and much remains have been understood not fully. The

review summarizes data about characteristics of human and animal macrophages in various functional areas of the spleen. The role of spleen macrophages in the utilization of senescent erythrocytes, iron metabolism, immunogenesis, immunosuppression and elimination of apoptotic cells, phagocytosis of hematogenically spreading pathogens and the role of tuftsin in this process, the role of the spleen as a reservoir of monocytes involved in inflammation and regeneration are discussed. An attempt was made to find data on the possible role of spleen macrophages in the phenomenon of the rarity spleen metastases during cancer progression.

Keywords: macrophages, spleen, splenectomy, repair, carcinomas