

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАКРОФАГАЛЬНОЙ МУЛЬТИНУКЛЕАЦИИ И РЕАЛИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Ильин Д.А.

*НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск,
e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

Многоядерные макрофаги имеют существенное значение в патогенезе туберкулезного гранулематоза, характеризующегося тяжестью последствий, что обуславливает актуальность исследования роли этих клеток в целлюлярных процессах и дифференцировке. Цель исследования – на основании данных научной литературы охарактеризовать взаимосвязь процессов макрофагальной мультинуклеации и реализации клеточных процессов и дифференцировки. Проведен анализ свыше 100 научных публикаций с использованием баз данных Национальной электронной библиотеки, eLibrary, PubMed, из которых выбрано 30 источников научной литературы, содержащих актуальную информацию в соответствии с темой исследования. Согласно результатам проведенного исследования определено, что в физиологических условиях ведущим механизмом полинуклеации макрофагов является amitosis, который содействует оптимизации ядерно-цитоплазматических соотношений, но при патологии главная роль принадлежит слиянию макрофагов в результате влияния фузогенных медиаторов. Было выявлено, что признаками приспособительных процессов на целлюлярном уровне являются клеточная фузия и amitosis, но на тканевом уровне реализации компенсаторных реакций служит увеличение численности полинуклеаров, что обусловлено характером клеточной дифференцировки. Сделано заключение о взаимосвязи компенсаторно-приспособительных процессов и особенностей структурной и функциональной дифференцировки многоядерных макрофагов, в последнем случае сопряженной с феноменом их поляризации, что содействует пониманию патогенеза туберкулезного гранулематоза.

Ключевые слова: макрофаги, клеточное слияние, amitosis, компенсаторно-приспособительные процессы, туберкулезный гранулематоз

THE RELATIONSHIP OF MACROPHAGE MULTINUCLEATION AND THE IMPLEMENTATION OF CELLULAR PROCESSES AND DIFFERENTIATION

Ilin D.A.

*Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of Federal Research Center
for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

Multinucleated macrophages are essential in the pathogenesis of tuberculous granulomatosis, characterized by the severity of the consequences of its incidence, which determines the relevance of studying the role of these cells in cellular processes and differentiation. The purpose of the study is to characterize the relationship between the processes of macrophage multinucleation and the implementation of cellular processes and differentiation based on scientific literature data. The analysis of over 100 scientific publications using the databases of the National Electronic Library, eLibrary, PubMed, from which 30 sources of scientific literature containing relevant information in accordance with the research topic were selected. According to the results of the study, it was determined that under physiological conditions, the leading mechanism of macrophage polynucleation is amitosis, which contributes to the optimization of nuclear-cytoplasmic ratios, but in pathology the main role belongs to the fusion of macrophages, as a result of the influence of fusogenic mediators. It was revealed that the signs of adaptive processes at the cellular level are cellular fusion and amitosis, but at the tissue level, an increase in the number of polynuclears serves as an implementation of compensatory reactions, which is due to the nature of cellular differentiation. A conclusion is made about the relationship between compensatory and adaptive processes and the features of structural and functional differentiation of multinucleated macrophages, in the latter case associated with the phenomenon of their polarization, which contributes to the understanding of the pathogenesis of tuberculous granulomatosis.

Keywords: macrophages, cell fusion, amitosis, compensatory and adaptive processes, tuberculous granulomatosis

Введение

Прежде всего, следует отметить существенно факт существования многоядерных клеток [1–3]. Несомненно, они могут иметь различное происхождение [2; 4; 5]. Это относится в том числе к клеткам макрофагального генеза [6–8] и составляет феномен полинуклеаров, образующий фундаментальную биологическую проблему. Теоретическая компонента проблемы многоядер-

ных клеток обусловлена необходимостью изучения фундаментальных механизмов их формирования и специфики их функционирования в физиологических и патологических условиях, а также потребностью в систематизации этой информации [9] с целью выделения классификационных подходов при рассмотрении данных вопросов.

В то же время наличие различных типов макрофагальных многоядерных клеток подчеркивает необходимость исследования

в первую очередь полинуклеаров макрофагального происхождения, участвующих в развитии патологических и компенсаторно-приспособительных процессов, что имеет патогенетическое значение, обуславливая актуальность исследования данной проблемы и определяет прикладное значение таковой [9].

Роль макрофагов в компенсаторно-приспособительных процессах, несомненно, детерминирует патогенез обширной группы заболеваний, будучи направленной на восстановление структурного гомеостаза. В этой связи необходимо вспомнить о значении многоядерных макрофагальных производных в хроническом воспалении [9]. Особенно хотелось бы подчеркнуть роль макрофагов в патогенезе туберкулеза [10–12], который характеризуется распространенностью [13–15] и имеет, кроме того, внелегочные формы [16; 17].

Посему несомненна актуальность проведения комплекса перспективных исследований, направленных на уточнение комплекса патогенетических аспектов развития туберкулезного гранулематоза, что служит разработке способов его терапевтической коррекции, в том числе на базе учета характера клеточной мультинуклеации, апоптоза и дифференцировки в зависимости от значения компенсаторно-приспособительных реакций в реализации этих процессов у макрофагов, используемых как пункты приложения методов патогенетической терапии данного инфекционного гранулематоза.

Цель исследования – на основании данных научной литературы охарактеризовать взаимосвязь процессов макрофагальной мультинуклеации и реализации клеточных процессов и клеточной дифференцировки.

Материалы и методы исследования

В процессе подготовки обзора научной литературы по проблеме взаимосвязи макрофагальной мультинуклеации и осуществления клеточных реакций и цитоллярной дифференцировки было проанализировано свыше 100 научных публикаций за более чем двадцать лет, из которых для дальнейшего анализа информации и систематизации таковой с целью ее обобщения отобрано 30 источников научной литературы, как наиболее отвечающих основной задаче исследования данной проблемы. При поиске научной информации по вышеозначенной теме проводили отбор соответствующих сведений из ряда отечественных и зарубежных научных медицинских журналов и учитывали информацию, содержащуюся в базах данных Национальной электронной библиотеки, eLibrary и PubMed.

Проведен разносторонний анализ взаимосвязи процессов макрофагальной мультинуклеации и реализации компенсаторно-приспособительных процессов, а также структурной и физиологической дифференцировки многоядерных макрофагальных производных, в том числе в совокупности с осуществлением M1/M2-поляризации макрофагов. Анализ научной информации был реализован с учетом патогенетических и эпидемиологических аспектов развития туберкулезного гранулематоза, широко распространенного и социально значимого.

Результаты исследования и их обсуждение

В связи с основной целью проведения анализа актуальной научной информации по представленной проблеме несомненный интерес представляют следующие факты. К механизмам формирования многоядерных макрофагальных производных относится клеточное слияние [9; 18; 19]. Последнее контролируется посредством медиаторов, оно исполняется при участии молекул клеточной поверхности, и, кроме того, к процессам макрофагальной мультинуклеации причисляется amitotическое деление ядер, имеющее различные морфологические варианты реализации [9]. Феномен клеточной мультинуклеации, включающий широкую сферу аспектов изучения особенностей формирования полинуклеаров [9], имеет тесную связь с исследованием компенсаторно-приспособительных процессов, реализуемых на клеточном и тканевом уровнях структурной организации.

В первом случае очевидным примером может служить формирование мультинуклеаров в результате amitotического деления ядер их мононуклеарных предшественников, что содействует оптимизации соотношения между показателями площади поверхности ядер и объемом цитоплазмы, способствующей адекватному осуществлению обмена молекулами между ними, в итоге обуславливающему адекватную реализацию процессов белкового синтеза.

Отмеченный факт формирования полинуклеаров путем amitotического деления ядер их прекурсоров является выражением приспособительного процесса, осуществляемого на клеточном уровне, что характерно преимущественно для физиологических условий. Однако на тканевом уровне данный тип цитоллярной мультинуклеации может уже иметь компенсаторное значение, которое заключается в приобретении многоядерными клетками высокого цитофизиологического потенциала, что служит возрастанию функциональной способности

ткани или определенной клеточной популяции. В частности, у макрофагов вследствие их мультинуклеации возрастает уровень функционального потенциала [6]. Возможно, что многоядерные макрофаги составляют резервную субпопуляцию гистиоцитов, способных к быстрому эффективному клирингу в отношении инфекционных агентов и клеток в состоянии малигнизации.

В патологических условиях ведущий механизм мультинуклеации макрофагов – клеточное слияние [20], что зачастую справедливо в отношении клеток немакрофагального генеза. Формирование вследствие указанного механизма мультинуклеации многоядерных макрофагов, приобретающих высокий уровень их функциональной способности, позволяющий им активно участвовать в ряде патологических процессов, является признаком реализации фундаментального процесса компенсаторной гипертрофии, если данный вопрос рассматривать на тканевом уровне в том смысле, что полинуклеарные гистиоциты составляют целлюлярный элемент ткани.

С другой стороны, по мнению автора, на клеточном уровне не исключено осуществление целлюлярных реакций, имеющих приспособительное значение, которое заключается в том, что вследствие внутриклеточной интеграции включенных в состав полинуклеара моноклеарных компонентов происходит более эффективная регуляция их цитофизиологической активности по сравнению с уровнем контроля таковой у отдельных клеточных элементов в результате согласованного исполнения каскада контролируемых интрацеллюлярных процессы реакций.

Кроме того, известный факт образования многоядерных макрофагов, вследствие слияния их моноклеарных предшественников [9], в том числе имеющих признаки повреждения в результате, например, их инфицирования, может рассматриваться в качестве процесса внутриклеточной регенерации, обладающего приспособительным характером, тем более что собственно процесс мультинуклеации является структурным выражением клеточной гиперплазии, несущей черты приспособления. Однако не меньший интерес в качестве примера приспособительного процесса, реализующегося на клеточном уровне, представляет собой избегание апоптоза макрофагами посредством их фузии. Целесообразно отметить, что TNF- α участвует в индукции клеточного слияния [21] и апоптоза макрофагов [22], вероятно, контролируя численный состав субпопуляции полинуклеаров. В связи с этим исследование апоптоза мно-

гоядерных макрофагов остается актуальной задачей [8], имеющей существенное патогенетическое значение в рамках рассматриваемой темы.

Данный факт, по всей видимости, необходимо принимать во внимание при формулировании клеточных мишеней, используемых в качестве пунктов приложения комплекса методов терапевтической коррекции ряда заболеваний, патогенез которых обусловлен ролью макрофагов и их мультинуклеарных производных, в то время как изучение специфики осуществления с участием макрофагов и их полиядерных производных компенсаторно-приспособительных реакций на клеточном и тканевом уровнях структурной организации содействует пониманию вопросов патогенеза этих заболеваний.

Вышеизложенные аспекты реализации компенсаторных и приспособительных процессов тесно сопряжены с проблемой клеточной, в частности гистиоцитарной, дифференцировки. Учитывая тот факт, что формирование многоядерных макрофагов представляет собой этап целлюлярной дифференцировки, ненаблюдаемый у моноклеарных гистиоцитов, требуется заметить следующее. Приобретение полиядерными макрофагами высокой цитофизиологической активности по сравнению с уровнем таковой у моноклеарных гистиоцитов [6] связано с явлением гипертрофии у многоядерных макрофагов [3], что позволяет считать указанный тип гистиоцитарной дифференцировки имеющим компенсаторное значение.

Это справедливо при рассмотрении вопроса на тканевом уровне или в рамках гистиоцитарной популяции и касается процесса мультинуклеации макрофагов вследствие таких механизмов реализации последней, как amitotическое деление ядер и клеточное слияние в физиологических и патологических условиях. Но поскольку дифференцировка макрофагальных мультинуклеаров не ограничивается собственно их формированием, то ее последующий этап, сопряженный с осуществлением процесса ориентации ядер, на клеточном уровне может иметь приспособительное значение вследствие оптимизации расположения ядерно-цитоплазматических участков, что важно в плане адекватной реализации клетками белкового синтеза. Попутно вспомним о небезынтересном с точки зрения цитологии феномене, заключающемся в наличии нескольких вариантов расположения ядер у полинуклеарных макрофагов, причем различия в локализации ядер у предшественников неидентичных типов гигантских макрофагальных клеток могут, вероятно, представлять определенное зна-

чение в плане исследования вопросов дифференцировки этих полинуклеаров [9].

Упомянутые выше аспекты относятся к проблемам изучения структурной дифференцировки макрофагов, имеющей непосредственное касательство к вопросам исследования их функциональной дифференцировки, зачастую детерминируемой в качестве поляризации макрофагов. Причем, несомненно, оба типа гистиоцитарной дифференцировки не только тесно сопряжены между собой, но могут, вероятно, и считаться отражением приспособительного процесса, реализуемого на клеточном уровне. В первом случае это очевидно, но во втором – справедливость аналогичного утверждения подтверждается преимущественно участием продуцируемых макрофагами соответствующих цитокинов в аутокринной регуляции ряда клеточных реакций, образующих базис различных видов функциональной активности гистиоцитов.

Следует также заметить, что дифференцировка макрофагов в определенном направлении их поляризации несет приспособительный характер и на тканевом уровне ввиду адекватности исполнения цитофизиологической способности этих клеток в соответствующих условиях нормы и при патологии. Специально отметим феномен M1/M2-поляризации макрофагов [23–25], в связи с чем укажем на различия в характере M1/M2-поляризации макрофагов с разными классами ядерности [26]. Прямая взаимосвязь обоих типов гистиоцитарной дифференцировки, вероятно, подчеркивает неразрывную сущность структурных и функциональных составляющих обсуждаемых фундаментальных биологических процессов относительно приспособления клеток к условиям их существования.

Вышеизложенные аспекты касались преимущественно проблемы дифференцировки клеток, но поскольку мыслимы также вопросы развития надклеточных формирований, например, синцитиев и целлюлярных ассоциаций, представленных клеточными кластерами, то надлежит кратко отметить роль макрофагов в образовании названных структур. В первую очередь стоит упомянуть о том, что синцитии являются многоклеточными формированиями [27], не имеющими прямого отношения к многоядерным клеткам. Однако роль макрофагов и их многоядерных производных в интегративных взаимодействиях, морфологическим отражением которых, в частности, служит образование межклеточных контактов [9], содействует пониманию отдельных немаловажных аспектов интерцеллюлярной кооперации.

Это имеет значение в том плане, что межклеточные связи обеспечивают образование единой многоклеточной структуры, причем в рамках рассмотрения комплекса обсуждаемых вопросов интерес представляет следующий факт. Показано существование макрофагального синцития [28]. Логично принимать, что формирующийся вследствие образования межклеточных связей гистиоцитарный синцитий функционирует в качестве единой структуры, состоящей из интегрированных целлюлярных элементов, между которыми реализуется в достаточной степени эффективная межклеточная кооперация, ввиду адекватной регуляции интерцеллюлярных реакций.

Что может считаться еще одним из мыслимых вариантов макрофагальной дифференцировки, приводящей к участию названных клеток в приспособительных процессах, осуществляющихся на тканевом уровне структурной организации ввиду содействия реакций образования гистиоцитарного синцития поддержанию тканевого гомеостаза. Следует полагать присутствие различий в характере реализации последнего в физиологических и патологических условиях, что, конечно же, потребует проведения обширного комплекса всесторонних исследований ряда аспектов развития надклеточных формирований в норме и при патологии и детерминации роли обсуждаемых образований в сложной системе поддержания тканевого гомеостаза.

Можно предполагать, что хемотрактантный потенциал гистиоцитов и их обладающих высокой функциональной активностью полиядерных производных определяет образование интерцеллюлярных кластеров, включающих мультинуклеарные макрофагальные формы, выполняющие не только функции индукторов образования таких клеточных ассоциаций, но и имеющих регуляторное значение в смысле осуществления адекватного контроля функциональной способности элементов, входящих в состав целлюлярных кластеров, обуславливая функционирование последних в едином плане продукции комплекса регуляторных и ферментных белков в соответствии с контролирующими сигналами макрофагов-индукторов образования кластеров, что может являть очевидный пример компенсаторного процесса, реализующегося на тканевом уровне.

Требуется специально подчеркнуть наличие фундаментальной проблемы многоядерных макрофагов [9]. Она, несомненно, имеет различные аспекты изучения [20; 26; 29]. Кроме того, необходимо учитывать роль макрофагов в патогенезе туберкулеза [10; 12]. Также стоит выде-

лить эпидемиологические аспекты этой проблемы [13; 30]. Эти три составляющие обуславливают актуальность исследования значения полинуклеарных макрофагов в осуществлении компенсаторно-приспособительных процессов. На клеточном уровне признаками реализации приспособительных процессов следует считать наличие реакций мультинуклеации вследствие амитоза и клеточного слияния. На уровне ткани рост численности полинуклеаров может указывать на реализацию компенсаторных процессов. О том же свидетельствует возрастание уровня показателя среднего класса ядерности полинуклеаров, как отражение внутриклеточной гиперплазии.

В то время как отношение численности клеток с признаками реализации процессов их мультинуклеации к количеству многоядерных производных показывает соотношение степени интенсивности осуществления приспособительных и компенсаторных реакций, наблюдаемых, однако, на разных уровнях структурной организации. Скажем об оценке отношений интенсивности формирования синцитиев и межклеточных ассоциаций, являющих примеры соответственно приспособительных и компенсаторных процессов, развивающихся на тканевом уровне.

Хотелось бы отметить, что учет величины фузио-амитотического индекса обычно используют для оценки соотношения интенсивности процессов слияния макрофагов и амитотического деления их ядер [20]. В то же время в плане детального рассмотрения обсуждаемой проблемы реализации компенсаторно-приспособительных процессов в их совокупности и во взаимосвязи с общебиологическим феноменом формирования многоядерных макрофагальных производных следует считать, что величина фузио-амитотического индекса в физиологических условиях показывает, в частности, соотношение активности приспособительных процессов, влекущих оптимизацию синтеза белков, к интенсивности приспособительных процессов, обуславливающих эффективную регуляцию интрацеллюлярных реакций.

Однако в патологических условиях, например в случае инфекционного гранулематоза, значение фузио-амитотического индекса будет отражать соотношение степени реализации приспособительных процессов, обуславливающих уровни процентной способности клеток к степени интенсивности процессов клеточной регенерации. Отмеченные факты представляют интерес для оптимизации анализа получаемой в ходе исследований научной информации, что со-

действует развитию методологической составляющей рассматриваемой проблемы.

Перспективу в плане комплексного исследования сопряженности макрофагальной мультинуклеации и реализации компенсаторно-приспособительных и патологических процессов с участием этих клеток имеет детальный сравнительный анализ типов формирующихся макрофагальных полинуклеаров в зависимости от преимущественной роли в их образовании конкретных типов цитокинов и молекул клеточной адгезии, обуславливающих целлюлярное слияние. Отметим целесообразность изучения механизма ауторегуляции гистиоцитарной фузии и специфики участия негистиоцитарного окружения макрофагов, например Т-лимфоцитов и лаброцитов, в продукции фузогенных медиаторов, контролирующих процесс макрофагального слияния.

Несомненно, весьма подробного всестороннего рассмотрения также требует значение отдельных вариантов амитотического деления ядер макрофагов, как другого механизма макрофагальной мультинуклеации, детерминирующего формирование многоядерных гистиоцитарных производных, различающихся по целому комплексу структурно-функциональных характеристик, определяющих специфику участия данных клеток в каскаде целлюлярных реакций.

Заключение

Учитывая вышеизложенную информацию, небезосновательно существование сопряженности реализации компенсаторно-приспособительных процессов, исполняющихся на различных уровнях структурной организации, с их ролью в механизмах клеточной дифференцировки и наличие взаимной обусловленности этих реакций спецификой реализации процессов, контролирующих мультинуклеацию и элиминацию макрофагов, что имеет соответствующее теоретическое значение. В то же время заслуживает внимания исследование роли полинуклеарных макрофагов в патогенезе инфекционных гранулематозов, что обладает прикладным значением. В этой связи очевидна целесообразность использования макрофагов как объектов применения перспективных методов патогенетической терапии туберкулезного гранулематоза, успешность разработки которых детерминирована степенью понимания роли компенсаторно-приспособительных процессов в модуляции цитофизиологической способности многоядерных макрофагов в зависимости от характера гистиоцитарной дифференцировки.

Список литературы

1. Zou B.H., Tan Y.H., Deng W.D., Zheng J.H., Yang Q., Ke M.H., Ding Z.B., Li X.J. Oridonin ameliorates inflammation-induced bone loss in mice via suppressing DC-STAMP expression // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021. Vol. 42, Is. 5. P. 744–754. DOI: 10.1038/s41401-020-0477-4.
2. Zheng G., He R., Reichard K.K., Peterson J.F., Olteanu H., Oliveira J.L., Rangan A., Chen D., Shi M. Genetic and Clinical Studies of Patients with Increased Multinucleated Megakaryocytes in Bone Marrow as an Isolated Finding: A Diagnostic Pitfall for Myelodysplastic Syndrome // *The American Journal of Surgical Pathology*. 2021. Vol. 45, Is. 11. P. 1534–1540. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001732.
3. Il'in D.A., Shkurupy V.A., Akhramenko E.S. In Vitro Study of the Expression of CD1, CD14, CD25, CD30, CD35, CD95 Receptors by Macrophages of Mice Infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 172, Is. 1. P. 42–45. DOI: 10.1007/s10517-021-05327-9.
4. Zombori T., Cserni G. Patterns of Regression in Breast Cancer after Primary Systemic Treatment // *Pathology Oncology Research*. 2019. Vol. 25, Is. 3. P. 1153–1161. DOI: 10.1007/s12253-018-0557-7.
5. Iljine D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. In vitro expression of IL-1 α , GM-CSF, and TNF- α by multinucleated macrophages from BCG-infected mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. Vol. 155, Is. 5. P. 663–666. DOI: 10.1007/s10517-013-2220-3.
6. Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. In Vitro Study of Cytophysiological Characteristics of Multinuclear Macrophages from Intact and BCG-Infected Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 160, Is. 5. P. 668–671. DOI: 10.1007/s10517-016-3245-1.
7. Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. Analysis of IL-1 α , bFGF, TGF- β 1, IFN γ , MMP-1, and CatD Expression in Multinuclear Macrophages In Vitro // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. Vol. 164, Is. 4. P. 456–458. DOI: 10.1007/s10517-018-4011-3.
8. Il'in D.A., Shkurupy V.A. Expression of Pro- and Antiapoptotic Factors in Multinuclear Macrophages of BCG-Infected Mice In Vitro // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. Vol. 165, Is. 4. P. 482–485. DOI: 10.1007/s10517-018-4199-2.
9. Ильин Д.А. Многоядерные макрофаги. Новосибирск: Наука, 2011. 56 с.
10. Lewinsohn D.M., Lewinsohn D.A. New Concepts in Tuberculosis Host Defense // *Clinics in Chest Medicine*. 2019. Vol. 40, Is. 4. P. 703–719. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.002.
11. Sun W., He X., Zhang X., Wang X., Lin W., Wang X., Liang Y. Diagnostic value of lncRNA NORAD in pulmonary tuberculosis and its regulatory role in *Mycobacterium tuberculosis* infection of macrophages // *Archives of Microbiology and Immunology*. 2022. Vol. 66, Is. 9. P. 433–441. DOI: 10.1111/1348-0421.12986.
12. Sun Q., Shen X., Ma J., Lou H., Zhang Q. Activation of Nrf2 signaling by oltipraz inhibits death of human macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Vol. 531, Is. 3. P. 312–319. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.07.026.
13. Mane S.S., Shrotriya P. Current Epidemiology of Pediatric Tuberculosis // *Indian Journal of Pediatrics*. 2024. Vol. 91, Is. 7. P. 711–716. DOI: 10.1007/s12098-023-04910-4.
14. Zimmer A.J., Clinton J.S., Oga-Omenka C., Heitkamp P., Nawina Nyirenda C., Furin J., Pai M. Tuberculosis in times of COVID-19 // *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2022. Vol. 76, Is. 3. P. 310–316. DOI: 10.1136/jech-2021-217529.
15. Busatto C., Possuelo L.G., Bierhals D., de Oliveira C.L., de Souza M.Q., Fanfa D., Barreto É., Schwarzbald P., Von Groll A., Portugal I., Perdigão J., Croda J., Andrews J.R., da Silva P.A., Ramis I.B. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in Southern Brazilian persons deprived of liberty: a molecular epidemiology study // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2023. Vol. 42, Is. 3. P. 297–304. DOI: 10.1007/s10096-023-04546-4.
16. Sartoris G., Seddon J.A., Rabie H., Nel E.D., Schaaf H.S. Abdominal Tuberculosis in Children: Challenges, Uncertainty, and Confusion // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020. Vol. 9, Is. 2. P. 218–227. DOI: 10.1093/jpids/piz093.
17. Dhali A., Das K., Dhali G.K., Ghosh R., Sarkar A., Misra D. Abdominal tuberculosis: Clinical profile and outcome // *International Journal of Mycobacteriology*. 2021. Vol. 10, Is. 4. P. 414–420. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_195_21.
18. Farhana F., Sakai E., Koyanagi Y., Yamaguchi Y., Alam M.I., Okamoto K., Tsukuba T. Abr, a Rho-regulating protein, modulates osteoclastogenesis by enhancing lamellipodia formation by interacting with poly(ADP-ribose) glycohydrolase // *Molecular Biology Reports*. 2023. Vol. 50, Is. 9. P. 7557–7569. DOI: 10.1007/s11033-023-08690-0.
19. Trout K.L., Holian A. Factors influencing multinucleated giant cell formation in vitro // *Immunobiology*. 2019. Vol. 224, Is. 6. P. 834–842. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.08.002.
20. Ильин Д.А. Исследование мультинуклеации и апоптоза макрофагов БЦЖ-инфицированных мышшей и продукции ими катепсинов и матриксных металлопротеиназ // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024. Т. 44, № 2. С. 52–57. DOI: 10.18699/SSMJ20240206.
21. Kim K., Lee S.H., Ha Kim J., Choi Y., Kim N. NFATc1 induces osteoclast fusion via up-regulation of At-p6v0d2 and the dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP) // *Molecular Endocrinology*. 2008. Vol. 22, Is. 1. P. 176–185. DOI: 10.1210/me.2007-0237.
22. Brodbeck W.G., Shive M.S., Colton E., Ziats N.P., Anderson J.M. Interleukin-4 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced and spontaneous apoptosis of biomaterial-adherent macrophages // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2002. Vol. 139, Is. 2. P. 90–100. DOI: 10.1067/mlc.2002.121260.
23. Feng H., Yin Y., Ren Y., Li M., Zhang D., Xu M., Cai X., Kang J. Effect of CSE on M1/M2 polarization in alveolar and peritoneal macrophages at different concentrations and exposure in vitro // *In Vitro Cellular and Developmental Biology – Animal*. 2020. Vol. 56, Is. 2. P. 154–164. DOI: 10.1007/s11626-019-00426-4.
24. Liang B., Wang H., Wu D., Wang Z. Macrophage M1/M2 polarization dynamically adapts to changes in microenvironment and modulates alveolar bone remodeling after dental implantation // *Journal of Leukocyte Biology*. 2021. Vol. 110, Is. 3. P. 433–447. DOI: 10.1002/JLB.1MA0121-001R.
25. Zhang B., Yang Y., Yi J., Zhao Z., Ye R. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis // *Journal of Periodontal Research*. 2021. Vol. 56, Is. 5. P. 991–1005. DOI: 10.1111/jre.12912.
26. Il'in D.A., Shkurupy V.A. The In Vitro M1/M2 Polarization of Macrophages of BCG-Infected Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. Vol. 169, Is. 4. P. 467–469. DOI: 10.1007/s10517-020-04910-w.
27. Murray P.D., Kingsbury T.J., Krueger B.K. Failure of Ca2+-activated, CREB-dependent transcription in astrocytes // *Glia*. 2009. Vol. 57, Is. 8. P. 828–834. DOI: 10.1002/glia.20809.
28. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., Faloia E., Wang S., Fortier M., Greenberg A.S., Obin M.S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *Journal of Lipid Research*. 2005. Vol. 46, Is. 11. P. 2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200.
29. Huber E.A., Cerreta J.M. Mechanisms of cell injury induced by inhaled molybdenum trioxide nanoparticles in Golden Syrian Hamsters // *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2022. Vol. 247, Is. 23. P. 2067–2080. DOI: 10.1177/15353702221104033.
30. Saldaña N.G., Parra M.M., Olguín H.J., Bejarano J.I.C., Soto M.P., Jiménez F.T. Tuberculosis in Children in a Pediatric Hospital in Mexico // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021. Vol. 106, Is. 1. P. 75–79. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1482.