

УДК 575.853:576.53

DOI: 10.7868/S3034606125040011

ТИПИРОВАНИЕ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА: МАРКЕРЫ ПОПУЛЯЦИЙ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

А. А. Федоров^{1,*}, А. А. Федоренко¹, М. С. Третьякова¹, Д. Т. Султанова², М. Р. Патышева¹,
Т. С. Геращенко¹, Е. В. Денисов¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, 644009, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050, Российская Федерация

* e-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru

Аннотация. Клетки врожденного иммунитета, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, тучные клетки и NK-клетки, играют ключевую роль в регуляции воспалительных и иммунных процессов. Секвенирование РНК единичных клеток (scRNA-seq) позволяет изучать функциональную гетерогенность данных клеток, но идентификация различных субпопуляций осложнена схожестью их маркеров и вариабельностью экспрессии генов. Данный обзор предлагает панель маркеров клеток врожденного иммунитета наряду с данными об их биологических функциях как полезный ресурс для повышения результативности scRNA-seq. Предложенная в обзоре методология типирования иммунных клеток предназначена для углубленного анализа гетерогенности иммунных подтипов при исследованиях патологических состояний человека, в том числе онкологических заболеваний.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, маркер, scRNA-seq, ген, экспрессия

Принятые сокращения: ДК — дендритные клетки; МНС — главный комплекс гистосовместимости; ОЛП — общий лимфоидный предшественник; ОМП — общий миелоидный предшественник; ADCC — антителозависимая клеточная цитотоксичность; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IFN- γ — интерферон-гамма; LPS — липополисахарид; NETs — внеклеточные ловушки нейтрофилов; NK-клетки — натуральные киллеры; SCF — стволовой клеточный фактор; scRNA-seq — секвенирование РНК единичных клеток; TLR — Toll-подобные рецепторы.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00490-25-04 (регистрационный номер темы 125042105351-3).

Соблюдение этических стандартов. Эксперименты с использованием животных и человека авторы не проводили.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ссылка для цитирования: Федоров А. А., Федоренко А. А., Третьякова М. С., Султанова Д. Т., Патышева М. Р., Геращенко Т. С., Денисов Е. В. Типирование клеток врожденного иммунитета: маркеры популяций и их функциональное значение. Цитология, 2025, том 67, номер 4, с. 209. doi: 10.7868/S3034606125040011

Поступила в редакцию 10.07.2025

После доработки 13.08.2025

Принята к публикации 14.08.2025

УДК 575.853:576.53

DOI: 10.7868/S3034606125040011

Innate Immunity Cells: Markers, Populations, and Functions

A. A. Fedorov¹*, A. A. Fedorenko¹, M. S. Tretyakova¹, D. T. Sultanova², M. R. Patysheva¹,
T. S. Gerashchenko¹, E. V. Denisov¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 644009,
Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, 634050, Russian Federation

* e-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru

Abstract. Innate immune cells, including monocytes, macrophages, dendritic cells, granulocytes, mast cells, and natural killer (NK) cells, play a central role in regulating inflammatory and immune responses. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) enables detailed investigation of the functional heterogeneity within these cell populations; however, accurate identification of distinct subpopulations remains challenging due to overlapping marker expression and variability in transcriptional profiles. This review presents a curated panel of innate immune cell markers, together with information on their biological functions, as a practical resource to support more precise annotation in scRNA-seq studies. The proposed immune cell typing framework is designed for in-depth analysis of immune subtype diversity in human pathological conditions, particularly in cancer research.

Keywords: innate immunity, marker, scRNA-seq, gene, expression

Funding. The work was carried out within the framework of the State Assignment by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (no. 075-00490-25-04), topic registration no. 125042105351-3.

Ethics approval and consent to participate. This work does not contain any studies involving human and animal subjects.

Conflict of interests. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Fedorov A. A., Fedorenko A. A., Tretyakova M. S., Sultanova D. T., Patysheva M. R., Gerashchenko T. S., Denisov E. V. Innate immunity cells: markers, populations, and functions. *Tsitologiya / Cell and Tissue Biology*, 2025, vol. 67, no. 4, p. 210. doi: 10.7868/S3034606125040011.

Received July 10, 2025
Revised August 13, 2025
Accepted August 14, 2025

Клетки врожденного иммунитета, такие как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, тучные клетки и естественные киллеры (НК-клетки), участвуют в регуляции воспалительных процессов, поддержании тканевого гомеостаза и иммунного ответа в различных физиологических и патологических состояниях (Yi et al., 2023). Способность этих клеток переходить в различные активные состояния и участвовать как в стимуляции, так и подавлении иммунных реакций подчеркивает их ключевую роль в иммунном ответе.

Секвенирование РНК отдельных клеток scRNA-seq открывает уникальные возможности для изучения гетерогенности иммунных популяций, в том числе для поиска сложных взаимодействий между клетками и может быть полезно при поиске предиктивных маркеров течения заболеваний и эффективности лечения, а также новых мишеней для таргетной и иммунотерапии (Jović et al., 2022). Однако точное определение типов миелоидных популяций в данных секвенирования осложнено рядом факторов, таких как большое экспрессионное разнообразие, схожесть маркеров для разных подтипов клеток и контекстно-зависимая экспрессия генов.

Для решения задачи типирования клеток разработаны автоматизированные инструменты, такие как SingleR, ScType, scCATCH, scSorter, SCINA и Azimuth, которые используют референсные базы данных и алгоритмы машинного обучения для классификации клеток по профилям экспрессии (Khozyainova et al., 2023). Эти методы эффективны для базовой идентификации клеточных типов, но имеют ограничения при изучении различий между близкородственными субпопуляциями клеток или при подразделении на новые субпопуляции. Этот факт подчеркивает необходимость детального описания маркеров клеток врожденного и адаптивно-иммунитета, включая их биологические функции.

В настоящем обзоре собрана ключевая информация для идентификации типов клеток врожденного иммунитета при работе с данными scRNA-seq. Проведена систематизация панели маркеров для типирования этих популяций, сделан акцент на биологическом значении экспрессирующихся генов и паттернах экспрессии для отдельных клеточных субпопуляций.

МОНОЦИТЫ И МАКРОФАГИ

Моноциты — это ключевые клетки врожденного иммунитета, которые образуются в костном мозге из общего миелоидного предшественника (ОМП) (Guilliams et al., 2018). Дифференцировка моноцитов начинается с формирования монобластов, которые превращаются в промоноциты и впоследствии в зрелые моноциты, поступающие в системный кровоток, при этом общее время созревания занимает около 5–7 сут (Guilliams et al., 2018).

На различных этапах созревания моноциты и их предшественники характеризуются специфическими поверхностными маркерами. Ранние предшественники, такие как монобласты, экспрессируют CD34 — маркер стволовых и прогениторных клеток (Ziegler-Heitbrock, 2007). По мере созревания в промоноциты и затем в моноциты, экспрессия CD34 снижается, и появляется CD14 — основной маркер моноцитарной линии (Guilliams et al., 2018).

В периферической крови моноциты подразделяются на три основные субпопуляции: классические (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺), и неклассические (CD14⁺CD16⁺⁺) (рис. 1) (Cros et al., 2010; Zawada et al., 2011). На UMAP-проекции (от англ. uniform manifold approximation and projection — наиболее распространенном способе визуализации данных scRNA-seq) субпопуляции моноцитов группируются вместе и формируют моноцитарный кластер (рис. 2).

Классические моноциты (CD14⁺⁺CD16⁻) составляют около 80–90 % от общей популяции моноцитов и характеризуются высокой экспрессией генов *CD14*, *CD64*, *CD163*, *CD36* и генов семейства *S100* (*S100A12*, *S100A8*, *S100A9*), связанных с фагоцитозом и воспалительными реакциями (Guilliams et al., 2018; Kapellos et al., 2019). Кроме того, для них характерна высокая экспрессия *VEGFA* и *TIMP1*, которые способствуют ангиогенезу и ремоделированию тканей (Kapellos et al., 2019). При действии бактериальных стимулов моноциты продуцируют IL-6, IL-8, CCL2 и CCL3 (Cros et al., 2010; Guilliams et al., 2018). Миграция к очагам воспаления обеспечивается за счет экспрессии белков CCR2 и CD62L, тогда как CD11b играет ключевую роль в адгезии к эндотелию сосудов (Cros et al., 2010).

Промежуточные моноциты (CD14⁺⁺CD16⁺) составляют 2–8 % от всех моноцитов и характеризуются высокой экспрессией генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, включая *HLA-DR* и *CD74*, которые обеспечивают ключевую роль в презентации антигенов (Zawada et al., 2011; Kapellos et al., 2019). За счет высокой экспрессии ко-стимулирующих молекул CD40, CD80 и CD86 промежуточные моноциты способствуют активации Т-лимфоцитов (Kapellos et al., 2019). На транскриптомном уровне эти клетки экспрессируют ген *AIF1*, регулирующий хемотаксис, ген *TIE2*, связанный с ангиогенезом, и противовоспалительные гены *TGFβ* и *CD93*, которые участвуют в репаративных процессах и регенерации тканей (Zawada et al., 2011; Kapellos et al., 2019). Данные моноциты продуцируют воспалительные цитокины TNFα, IL-1β и IL-6, которые способствуют модуляции ангиогенеза и презентации антигенов для активации адаптивного иммунного ответа (Guilliams et al., 2018).

Неклассические моноциты (CD14⁺CD16⁺⁺) составляют 2–11 % от общей популяции моноцитов и выполняют функцию патрулирования эндотелия сосудов. Они экспрессируют специфические маркеры SLAN, CD115 и Siglec10, связанные с контролем иммунных ответов, а также CX3CR1 и CD11c, которые обеспечивают сосудистое патрулирование и регуляцию воспаления (Cros et al., 2010; Guilliams et al., 2018; Kapellos et al., 2019). На транскриптомном уровне для них характерна высокая экспрессия генов МНС класса I (*HLA-A*, *HLA-B*), фермента *HMOX1* и транскрипционного фактора *KLFL1*, участвующих в антиоксидантных реакциях, воспалении и дифференцировке (Kapellos et al., 2019). Неклассические моноциты способны продуцировать TNFα, IL-1β и CCL3 в ответ на вирусные нуклеиновые кислоты, но в отличие от классических моноцитов обладают ограниченной способностью к фагоцитозу (Cros et al., 2010; Kapellos et al., 2019). Перечень маркеров субпопуляций моноцитов с указанием их функционального значения представлен в табл. 1.

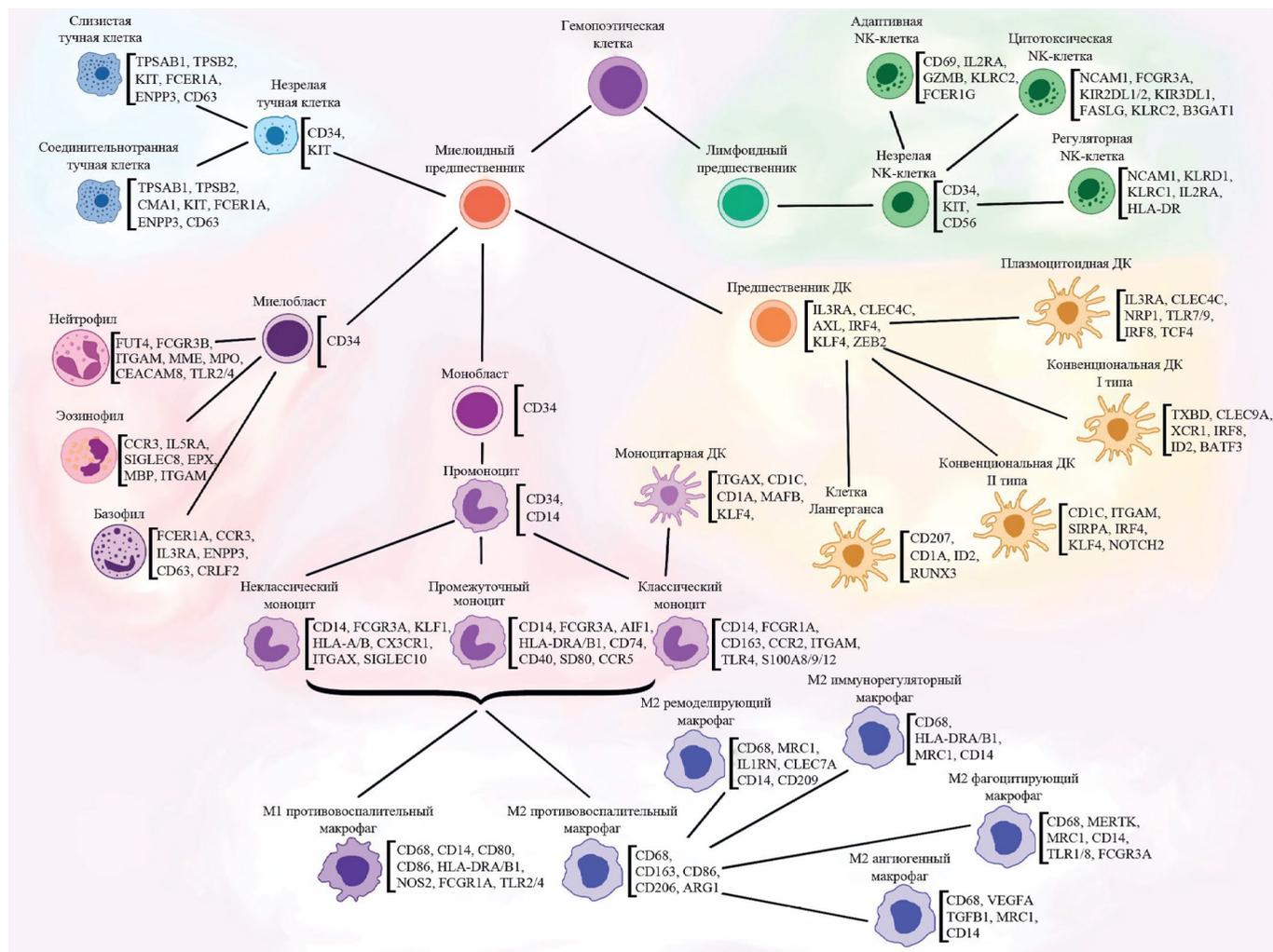


Рис. 1. Маркеры популяций клеток врожденного иммунитета. Представлена схема дифференцировки клеток врожденного иммунитета с указанием ключевых маркеров на различных этапах созревания. Различные клеточные популяции показаны разными цветами.

После выхода из кровотока моноциты мигрируют в различные ткани и дифференцируются в макрофаги или моноцитарные дендритные клетки в зависимости от сигналов микроокружения. Экспрессия молекул МНС II, необходимых для презентации антигенов Т-лимфоцитам, начинается уже на стадии миграции моноцитов в ткани, усиливаясь в процессе их дифференцировки. В тканях они начинают экспрессировать специфические маркеры, такие как CD68 для макрофагов и CD1c для дендритных клеток. Экспрессия CD14 может снижаться, особенно при дифференцировке моноцитов в дендритные клетки. Макрофаги играют ключевую роль в фагоцитозе, презентации антигенов, регуляции воспалительных процессов и восстановлении тканей (Guilliams et al., 2014).

Согласно дихотомической теории, макрофаги подразделяются на классически активированные, или провоспалительные (M1), и альтернативно активированные, или противовоспалительные (M2) (рис. 1) (Cendrowicz et al., 2021). Тем не менее дихотомическое деление является чрезмерным упрощением, которое не позволяет описать множество функциональных состояний макрофагов в опухоли (Cassetta, Pollard, 2023). Современные представления предлагают

классифицировать макрофаги согласно их мажорной функции на провоспалительные, регуляторные, ангиогенные, пролиферирующие и др., что отражает их гетерогенность (Ma et al., 2022). В рамках этой системы подмножество макрофагов M2 разделяется на следующие подтипы: M2 ремоделирующие ткани, M2 иммунорегуляторные, M2 фагоцитирующие и подавляющие воспаление и M2 ангиогенные, способствующие росту сосудов (Ma et al., 2022).

Макрофаги M1 (провоспалительные). Дифференцировка моноцитов в провоспалительные макрофаги происходит под действием интерферона- γ (IFN- γ), липополисахаридов бактериальной стенки (LPS) или провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , а также других стимулов, включая гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), Pam3CSK4 (*TLR2/1*), Poly(I:C) (*TLR3*) и CpG-DNA (*TLR9*) (Horuluoglu et al., 2018; Vidyarthi et al., 2018; Hamilton, 2019; Liu et al., 2019). Макрофаги M1 экспрессируют маркеры CD80, CD86, HLA-DR и iNOS и продуцируют IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12 и хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11, привлекающие Th1 клетки и усиливающие иммунный ответ (Mantovani et al., 2013; Martinez, Gordon, 2014).

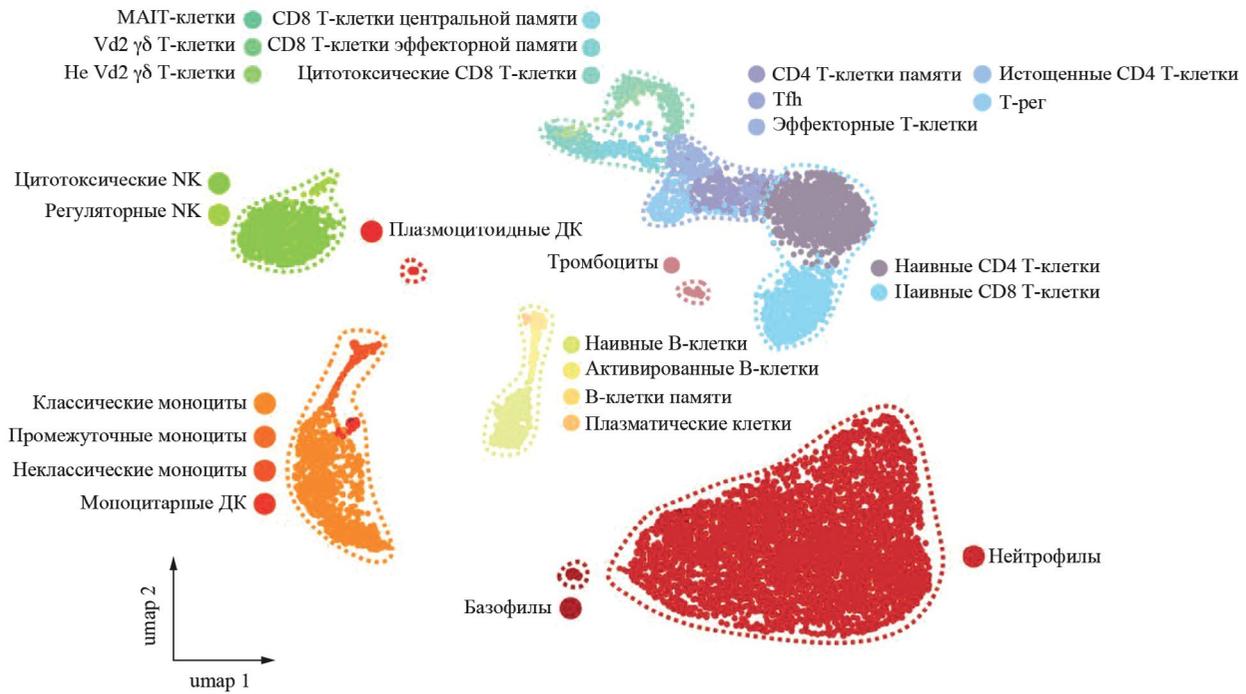


Рис. 2. UMAP-проекция кластеров иммунных клеток периферической крови здорового человека, построенная на основе публичных данных scRNA-seq (10x Genomics). Представлены основные популяции клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Ярким цветовым акцентом выделены клетки врожденного иммунитета. Клетки сгруппированы в кластеры на основе профиля экспрессии генов по принципу подобия. Представлены следующие популяции: моноциты (включая классические, промежуточные и неклассические субпопуляции), плазматоидные дендритные клетки (ДК), моноцитарные ДК, естественные киллеры (NK-клетки, цитотоксические и регуляторные), гранулоциты (нейтрофилы и базофилы), а также Т- и В-клетки адаптивного иммунитета. Малочисленные субпопуляции, такие как эозинофилы, предшественники ДК, конвенциональные ДК первого и второго типа и адаптивные NK-клетки, не отображены из-за технических ограничений scRNA-seq (разреженность данных, недостаточное число клеток (10–20) для формирования кластера, низкая транскрипционная активность), либо их полного отсутствия в крови здорового донора (количество клеток возрастает при патологических состояниях). Макрофаги, тучные клетки и клетки Лангерганса не представлены, поскольку они преимущественно локализируются в тканях.

Таблица 1. Маркеры и функциональное значение субпопуляций моноцитов

Субпопуляция	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Функциональные особенности	Источник
Классические (CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻)	FCGR1A (CD64), CD163, CD36, S100A12, S100A8, S100A9, CCR2, SELL (CD62L), ITGAM (CD11b), CD14, TLR4, VEGFA, TIMP1	ALOX5AP, BASP1, IL3RA (CD123), FUT4 (CD15), SIGLEC3 (CD33), PTPRC (CD45), ITGB3 (CD61), CEACAM8 (CD66B), CD74, C5AR1 (CD88), FCGR2A (CD89), CD9, CD93, CDKN1A, CXCL8, CYP1B1, EPSTI1, FCN1, GPR183, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLADQB1, HLA-DRA, HLADRB1, IFI44L, IFI6, IFIT2, IFIT3, IFITM3, ISG15, ITGA4, LYZ, MX1, NCF1, NCF2, PADI4, PLBD1, VCAN, VNN2, XAF1, IL6, CCL2, CCL3	Фагоцитоз, запуск воспаления, восстановление тканей	(Guilliams et al., 2018; Kapellos et al., 2019)
Промежуточные (CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺)	HLA-DRA, HLA-DRB1 (HLA-DR), CD74, CD40, CD80, CD86, CCR5, CX3CR1, AIF1, TEK (TIE2), TGFB1 (TGF-β), CD93, CD14, FCGR3A (CD16)	APOBEC3A, IL3RA (CD123), FUT4 (CD15), SIGLEC3 (CD33), CEACAM8 (CD66B), GBP4, MARCKSL1, MARCO, MSRI, TNFSF10 (TRAIL), S100A8, TLR4, TNF, IL1B, IL6	Презентация антигенов, ангиогенез, регуляция гемостаза и воспалительных реакций	(Zawada et al., 2011; Kapellos et al., 2019)
Неклассические (CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺)	SIGLEC10, HMOX1, KLF1, FCGR3A (CD16), HLA-A, HLA-B, CX3CR1, ITGAX (CD11c), SLAN, CD14	CXCR3, CSF1R (CD115), IFITM2, IFITM3, SERPINB2 (PAI-2), CSF1R, SIGLEC3 (CD33), FCN1, LYZ, GPR183, NCF1, NCF2, TNF, IL1B, CCL3	Патрулирование, презентация вирусных антигенов, сосудистое воспаление, противовирусный и провоспалительный ответ	(Cros et al., 2010; Kapellos et al., 2019)

Примечание к табл. 1—6. Основные маркеры ассоциированы с субпопуляцией, функционально значимы и используются для идентификации клеток в проточной цитометрии и scRNA-seq. Дополнительные маркеры менее специфичны, поддерживают биологическую интерпретацию, варьируют в зависимости от состояния клетки и подтверждены базами данных CellMarker 2.0 и PanglaoDB.

Макрофаги M2 (противовоспалительные). Альтернативная активация макрофагов в противовоспалительный фенотип M2 происходит под воздействием широкого спектра стимулов: IL-4 и IL-13, IL-33, G-CSF. Ключевой особенностью таких клеток является поверхностная экспрессия CD163, CD206 и аргиназы-1 (*ARG1*), сопровождающаяся высокой секрецией противовоспалительного IL-10 при низком уровне IL-12 (Zhang, Sioud, 2023). M2 играют ключевую роль в разрешении воспалительных процессов, заживлении ран и ангиогенезе и секретируют хемокины (CCL17, CCL22, CCL24), привлекающие Т-хелперы Th2 (Sica, Mantovani, 2012). В зависимости от сигналов микроокружения различают следующие подтипы макрофагов M2:

M2 ремоделирующие. Эти макрофаги активируются IL-4 и IL-13, экспрессируют CD206 и ARG1, секретируют IL-10 и TGF- β , YKL-40 (*CHI3L1*) и участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса и тканей (Murray et al., 2014; Li et al., 2021).

M2 иммунорегуляторные. Активируются иммунными комплексами через Toll-like рецепторы (TLR), могут экспрессировать CD86 и секретировать одновременно IL-10, IL-6 и TNF- α , играя важную роль в иммунорегуляции (Mantovani et al., 2013). Уникальной чертой данного подтипа является секреция высокого уровня хемокина CCL1, необходимого для поддержания их регуляторного фенотипа (Zhang, Sioud, 2023).

M2 фагоцитирующие. Индуцируются IL-10 и глюкокортикоидами, экспрессируют MerTK и CD163, участвуют в удалении апоптотических клеток и подавлении воспаления (Zizzo et al., 2012). Для этих клеток характерна повышенная способность к фагоцитозу и экспрессия *STAB1* (Clever-1) и компонентов комплемента, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа (Mutka et al., 2022; Song et al., 2024).

M2 ангиогенные. Активируются аденозиновыми сигналами и секретируют VEGF и TGF- β , что способствует ангиогенезу и ремоделированию тканей (Zhang, Sioud, 2023).

Перечень маркеров субпопуляций макрофагов с указанием их функционального значения представлен в табл. 2.

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Дендритные клетки (ДК) составляют около 0.2 % в периферической крови и происходят из ОМП в костном мозге, дифференцируются под действием цитокинов, таких как FLT3L, и транскрипционных факторов IRF8 и BATF3 (Guilliams et al., 2014; Collin, Bigley, 2018). ДК являются ключевыми антигенпрезентирующими клетками врожденного иммунитета, обеспечивая связь с клетками адаптивного иммунитета. ДК захватывают, перерабатывают и презентуют антигены Т-лимфоцитам, инициируя адаптивный иммунный ответ, а также участвуют в иммунологическом надзоре и регуляции воспаления. ДК локализуются в периферических тканях, лимфоидных органах и периферической крови (Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018). На основе фенотипической и функциональной активности ДК делятся на следующие субпопуляции: предшественники ДК, плазмочитоидные ДК, конвенциональные ДК первого и второго типа, клетки Лангерганса и моноцитарные ДК (рис. 1). Субпопуляция моноцитарных ДК располагается рядом с моноцитарным кластером, тогда как субпопуляция плазмочитоидных ДК формирует отдельный кластер, что отражено на UMAP-проекции данных scRNA-seq (рис. 2). Каждая субпопуляция характеризуется уникальным набором основных маркеров, включая поверхностные молекулы и транскрипционные факторы, которые устойчиво экспрессируются и используются для идентификации в scRNA-seq

Таблица 2. Маркеры и функциональное значение субпопуляций макрофагов (M)

Субпопуляция	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Функциональные особенности	Источники
M1	CD80, CD86, HLA-DRA, HLA-DRB1 (HLA-DR), NOS2 (iNOS), CD14, FCGR3A (CD16), FCGR2A (CD32), FCGR1A (CD64), TLR2, TLR4, CD68	S100A8, S100A9, STAT1, IRF5, TNF, IL1B, IL6, AIF1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, IL12	Провоспалительная активность, уничтожение патогенов	(Mantovani et al., 2013; Martinez, Gordon, 2014)
M2 ремоделирующие	CD68, CD163, MRC1 (CD206), ARG1, IL1RN (IL-1ra), CD86, CLEC7A (Dectin-1), CD14, CD209	MARCO, CHI3L1 (YKL-40), IL10, TGFB1 (TGF- β)	Ремоделирование тканей, заживление ран	(Murray et al., 2014; Li et al., 2021)
M2 иммунорегуляторные	CD68, CD86, HLA-DRA, HLA-DRB1 (HLA-DR), CD14, MRC1 (CD206), CD163, ARG1	C1QC, FCGR2B (CD32B), AIF1, TNF, IL10, IL6, CCL1	Регуляция иммунного ответа (IL-10 + провоспалительные цитокины), участие в презентации антигена	(Mantovani et al., 2013; Zhang, Sioud, 2023)
M2 фагоцитирующие	CD68, CD163, MERTK, CD14, CD86, MRC1 (CD206), TLR1, TLR8, FCGR3A (CD16), ARG1, STAB1	SEPP1, (Clever-1), CD93, IL10, C1QA	Удаление апоптотических клеток, контроль воспаления, ремоделирование внеклеточного матрикса	(Zizzo et al., 2012; Mutka et al., 2022; Song et al., 2024)
M2 ангиогенные	VEGFA (VEGF), TGFB1 (TGF- β), CD163, CD68, MRC1 (CD206), CD86, CD14, ARG1	ETS2, CD274 (PD-L1), CCL5, CXCL10, MMP9, MMP14, IL10	Ангиогенез, ремоделирование тканей, опухолевая прогрессия (TAM-фенотип)	(Zhang, Sioud, 2023)

и проточной цитометрии (Guilliams et al., 2014; Collin, Bigley, 2018).

Предшественники ДК. Эти клетки составляют 0.001 % от всех лейкоцитов. Предшественники ДК мигрируют из костного мозга в периферические ткани, где дифференцируются в зрелые субпопуляции ДК под влиянием факторов микроокружения, таких как FLT3L и GM-CSF. Данные клетки экспрессируют маркеры CD123 (*IL3RA*), CD303 (*CLEC4C*), AXL, SIGLEC6, ZEB2, IRF4 и KLF4, которые регулируют их развитие. Предшественники ДК служат промежуточной стадией, подготавливая клетки к дифференцировке в плазмоцитонидные ДК, конвенциональные ДК первого или второго типа (Guilliams et al., 2014; Collin, Bigley, 2018).

Плазмоцитонидные ДК составляют от 0.01 до 0.05 % среди всех лейкоцитов и преимущественно локализируются в лимфоидных органах. Они специализируются на продукции интерферонов типа I (IFN- α/β) в ответ на вирусные антигены, активируя NK-клетки, макрофаги и T-лимфоциты и способны индуцировать регуляторные T-клетки. Данные клетки экспрессируют маркеры CD123, CD303 (*CLEC4C*), CD304 (*NRP1*), TLR7, TLR9, E2-2 (*TCF4*), IRF8 и ZEB2 (Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018).

Конвенциональные ДК первого типа составляют 0.05 % от всех лейкоцитов и локализируются в периферических тканях и лимфоидных органах. Они обеспечивают кросс-презентацию антигенов цитотоксическим T-клеткам CD8⁺, что критично для защиты от внутриклеточных патогенов и опухолевых клеток. Маркеры данной популяции включают CD141 (*THBD*), CLEC9A, XCR1, ID2, IRF8 и BATF3. Конвенциональные ДК первого типа продуцируют IL-12, усиливая Th1-ответ (Guilliams et al., 2014; Collin, Bigley, 2018).

Конвенциональные ДК второго типа являются наиболее распространенной субпопуляцией ДК, составляя

от 0.1 до 0.2 % среди всех лейкоцитов. Они презентуют антигены CD4⁺ T-клеткам, способствуя Th2- и Th17-ответам, и участвуют в защите от паразитов и аллергенов. Эти клетки экспрессируют маркеры BDCA-1 (*CD1C*), CD11b, SIRPA, ID2, ZEB2, IRF4, Notch2 и KLF4 (Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018).

Клетки Лангерганса (резидентные дендритные клетки эпидермиса кожи) составляют 2—8 % клеток эпидермиса, но в периферической крови их доля минимальна. Они захватывают антигены в эпидермисе и мигрируют в лимфатические узлы для презентации T-клеткам. Маркеры включают CD207 (лангерин), CD1a, ID2 и RUNX3, которые устойчиво ассоциированы с этой субпопуляцией. (Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018).

Моноцитарные ДК дифференцируются из моноцитов в тканях под воздействием воспалительных сигналов, таких как GM-CSF и IL-4, и составляют менее 0.01—0.05 % от общей популяции ДК в нормальных условиях с увеличением доли при воспалительных процессах. Они участвуют в презентации антигенов при воспалении, особенно при инфекциях и хронических заболеваниях. Данные клетки экспрессируют маркеры CD11c, BDCA-1 (*CD1C*), CD1a, MAFB и KLF4 (Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018).

Перечень маркеров субпопуляций ДК с указанием их функционального значения представлен в табл. 3.

НК-КЛЕТКИ

NK-клетки (от англ. natural killer) происходят из общего лимфоидного предшественника (ОЛП) в костном мозге (Gang et al., 2020). Они способны распознавать и уничтожать вирус-инфицированные или опухолевые клетки без необходимости предварительной антигенной презентации. В отличие от T-лимфоцитов, NK-клетки не экспрессируют CD3, но стабильно несут поверхностный маркер CD56 (Lanier, 2005). На ранних

Таблица 3. Маркеры и функциональное значение субпопуляций дендритных клеток

Субпопуляция	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Функциональные особенности	Источники
Предшественники ДК	IL3RA (CD123), CLEC4C (CD303), AXL, SIGLEC6, ZEB2, IRF4, KLF4, IRF8, BATF3	CX3CR1, SIGLEC1 (CD169), SIGLEC2 (CD22), SIGLEC3 (CD33)	Предшественники зрелых ДК, дифференцировка в тканях	(Guilliams et al., 2014; Collin, Bigley, 2018)
Плазмоцитонидные ДК	IL3RA (CD123), CLEC4C (CD303), NRP1 (CD304), TLR7, TLR9, TCF4 (E2-2), IRF8, ZEB2	LILRB4 (ILT3), LILRA4 (ILT7), TNFRSF21 (DR6), FAM129C, CUX2, GZMB, IFNA1, IFNB1	Антивирусный иммунитет, продукция IFN- α/β , регуляция толерогенности	(Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018)
Конвенциональные ДК первого типа	THBD (CD141), CLEC9A, XCR1, ID2, IRF8, BATF3	CADM1, BTLA, DPP4 (CD26), CD226 (DNAM-1), TLR3, TLR8	Кросс-презентация антигенов CD8 ⁺ T-клеткам, Th1-ответ	(Guilliams et al., 2014; Collin, Bigley, 2018)
Конвенциональные ДК второго типа	CD1C (BDCA-1), ITGAM (CD11b), SIRPA, ID2, ZEB2, IRF4, NOTCH2, KLF4	CD2, FCER1A (FCER1), LILRB4 (ILT1), CLEC4A (DCIR), CLEC10A	Презентация антигенов CD4 ⁺ T-клеткам, Th2- и Th17-ответы	(Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018)
Клетки Лангерганса	CD207, CD1a, ID2, RUNX3	EPCAM, TACSTD2 (TROP2), CDH1 (E-Cadherin)	Презентация антигенов в коже, защита кожного барьера	(Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018)
Моноцитарные ДК	ITGAX (CD11c), CD1C (BDCA-1), CD1A, MAFB, KLF4	SIRPA, S100A8, S100A9, MRC1 (CD206), CD209 (DC-SIGN)	Презентация антигенов при воспалении, усиление воспалительных реакций	(Haniffa et al., 2013; Collin, Bigley, 2018)

Таблица 4. Маркеры и функциональное значение субпопуляций NK-клеток

Субпопуляция	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Функции	Источники
Регуляторные NK-клетки	NCAM1 (CD56), KLRD1 (CD94), KLRC1 (NKG2A), IL2RA (CD25), HLA-DRA, HLA-DRB1 (HLA-DR)	IFNG (IFN- γ), TNF	Высокая цитокиновая активность (IFN- γ , TNF- α), регуляция адаптивного иммунитета	(Lanier, 2005; Vivier et al., 2011; Gang et al., 2020)
Цитотоксические NK-клетки	NCAM1 (CD56), FCGR3A (CD16), KIR2DL1, KIR2DL2, KIR3DL1 (KIR), V3GAT1 (CD57), FASLG (FASL), KLRC2 (NKG2C)	NCR3 (NKp30), NCR2 (NKp44), NCR1 (NKp46), GZMB, PRF1	Цитотоксическая активность, антителозависимая клеточная цитотоксичность	(Lanier, 2005; Vivier et al., 2011; Gang et al., 2020)
Адаптивные (memory-like) NK	NCAM1 (CD56), CD69, IL2RA (CD25), KLRC2 (NKG2C), FCER1G, GZMB	SH2D1B (EAT-2), SYK	Усиленный ответ на цитомегаловирус, адаптивная память	(Sun, Lanier, 2011)

этапах развития они экспрессируют CD34 и CD117 (*KIT*), а в процессе созревания приобретают ингибирующий рецептор CD94, NKG2A и активирующие рецепторы NKG2D, NKp30, NKp44 и NKp46. При активации данных клеток экспрессируются CD25 (*IL2RA*) и CD69. Транскрипционные факторы T-bet и Eomes играют ключевую роль в определении созревания и функциональной специализации NK-клеток (Sun, Lanier, 2011; Vivier et al., 2011).

В составе зрелых NK-клеток представлены следующие субпопуляции: регуляторные NK-клетки и цитотоксические NK-клетки, а также адаптивные (memory-like) и активированные формы (рис. 1). Субпопуляции NK-клеток формируют отдельный кластер (рис. 2). Также выделяют NKT-клетки, которые объединяют свойства NK- и T-лимфоцитов.

Регуляторные NK-клетки. Характеризуются высокой экспрессией CD56 и наличием CD94, NKG2A, CD25 и HLA-DR. Эти клетки демонстрируют низкий спонтанный цитотоксический потенциал, но активно продуцируют провоспалительные цитокины, включая IFN- γ и TNF- α , играя важную роль в регуляции адаптивного иммунного ответа и взаимодействии с другими клетками иммунной системы (Gang et al., 2020).

Цитотоксические NK-клетки. Обладают высокой цитотоксической активностью, обусловленной продукцией перфорина и гранзимов, включая белок гранзим В (GZMB), и способностью к антителозависимой клеточной цитотоксичности посредством CD16. Эти клетки также экспрессируют KIR, CD57, FASL и NKG2C (*KLRC2*), эффективно распознавая и элиминируя клетки с пониженной экспрессией MHC I (Lanier, 2005).

Адаптивные NK-клетки (memory-like) преимущественно формируются после перенесенной инфекции цитомегаловирусом. Для них характерна повышенная экспрессия NKG2C, а также CD69 и CD25, при одновременном снижении Fc ϵ R γ (*FCER1G*) и увеличении GZMB. Дополнительно могут выявляться EAT2 и SYK, что обеспечивает усиленную реакцию при повторной антигенной стимуляции (Sun, Lanier, 2011; Gang et al., 2020).

Перечень маркеров NK-клеток с указанием их функционального значения представлен в табл. 4.

ГРАНУЛОЦИТЫ

Гранулоциты — клетки врожденного иммунитета, которые формируются в костном мозге из ОМП

и характеризуются наличием внутриклеточных везикул (гранул), содержащих антимикробные и провоспалительные молекулы (McKenna et al., 2021). Дифференцировка гранулоцитов начинается с формирования миелобластов, которые затем превращаются в промиелоциты, миелоциты и, наконец, в зрелые гранулоциты, поступающие в кровотоки. К гранулоцитам относятся нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, каждая из которых выполняет специфические функции в защите от инфекций, аллергических реакциях и воспалении (Lin, Loré, 2017).

На различных этапах созревания гранулоциты и их предшественники экспрессируют характерные поверхностные маркеры. Ранние предшественники, такие как миелобласты, экспрессируют CD34, маркер стволовых и прогениторных клеток (McKenna et al., 2021). По мере дифференцировки экспрессия CD34 снижается, и появляются специфичные маркеры для каждой субпопуляции гранулоцитов, такие как CD15 для нейтрофилов, CCR3 для эозинофилов и Fc ϵ RI для базофилов (Pope et al., 2005; Youssef et al., 2010).

В циркуляции гранулоциты подразделяются на три основные субпопуляции: нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, каждая из которых характеризуется уникальным набором маркеров и функциональных свойств (рис. 1), формируя гранулоцитный кластер, что отражено на UMAP-проекции данных scRNA-seq (рис. 2).

Нейтрофилы составляют 50—70 % всех лейкоцитов и являются основными эффекторами антибактериального иммунитета (McKenna et al., 2021). Дифференцировка нейтрофилов из миелоидных предшественников регулируется гранулоцитарно-колониестимулирующим фактором (G-CSF). Зрелые нейтрофилы характеризуются высокой экспрессией маркеров CD15 (Lewis X), CD16, CD11b, CD18, CD66b и CD64 (McKenna et al., 2021). CD15 и CD66b используются для фенотипической идентификации, тогда как CD64 (Fc γ RI), экспрессирующийся при активации, например, во время бактериального воспаления, служит чувствительным маркером сепсиса (Hoffmann, 2009).

Нейтрофилы обладают мощной антимикробной активностью, реализуемой через фагоцитоз, опосредованный CD16 (Fc γ RIII), который распознает опсонизированные частицы (McKenna et al., 2021). На транскриптомном уровне эту функцию поддерживают гены *MPO* (миелопероксидаза), *LCN2* (NGAL) и *S100A8*, *S100A9*, кодирующие антимикробные белки, участвующие в уничтожении патогенов и иницировании

воспаления (Quan et al., 2024). В ответ на бактериальные стимулы нейтрофилы продуцируют провоспалительные цитокины (IL-8, TNF-α) и хемокины (CXCL1, CXCL2), привлекающие другие иммунные клетки к очагу инфекции (Cagle et al., 2022).

Миграция нейтрофилов в очаги воспаления определяется наличием интегрина CD11b, CD18 (Mac-1) и CD62L (L-селектина), обеспечивающих адгезию к эндотелию сосудов, а также рецепторов к хемокинам CXCR1 и CXCR2 (McKenna et al., 2021). При активации экспрессия CD62L снижается, способствуя высвобождению нейтрофилов в ткани. Нейтрофилы также формируют внеклеточные ловушки (NETs), состоящие из ДНК и антимикробных белков, для захвата и уничтожения патогенов (Cagle et al., 2022).

Эозинофилы составляют 1–5 % лейкоцитов и играют ключевую роль в противопаразитарном иммунитете и аллергических реакциях (Pope et al., 2005). Их дифференцировка из миелоидных предшественников регулируется интерлейкином-5 (IL-5), а зрелые эозинофилы идентифицируются по экспрессии поверхностных маркеров CCR3 (CD193), IL-5Rα (CD125) и Siglec-8 (Pope et al., 2005; Youngblood et al., 2019). CCR3 обеспечивает хемотаксис в очаг воспаления под действием эотаксинов, IL-5Rα поддерживает активацию и выживание через взаимодействие с IL-5, а Siglec-8, ингибирующий рецептор, индуцирует апоптоз активированных клеток, являясь терапевтической мишенью при эозинофильных заболеваниях (Fulkerson, Rothenberg, 2013; Youngblood et al., 2019).

Эозинофилы экспрессируют гены, связанные с аллергическим и противопаразитарным ответом, включая *IL3RA*, *IL9R* и гены катионных белков гранул — *MBP* (главный основной белок), *ECP* (эозинофильный катионный белок) и *EPO* (эозинофильная пероксидаза) (Plager et al., 2006). Эти белки токсичны для паразитов и могут повреждать ткани при аллергическом воспалении, тогда как продукция IL-4, IL-13 и хемокинов

CCL11 и CCL24 усиливает Th2-ответ и привлечение иммунных клеток (Pope et al., 2005). Миграция эозинофилов в ткани регулируется CCR3, направляющим клетки по градиенту эотаксинов, и интегрином CD11b, экспрессия которого повышается при активации, усиливая адгезию и дегрануляцию (Rothenberg, Hogan, 2006).

Базофилы. Это самая редкая субпопуляция гранулоцитов, составляющая от 0.5 до 1 % лейкоцитов, которые выполняют функции в аллергических реакциях немедленного типа и противопаразитарном иммунитете (Youssef et al., 2010). Их дифференцировка из миелоидных предшественников регулируется интерлейкином-3 (IL-3), а зрелые базофилы характеризуются экспрессией поверхностных маркеров FcεRI, CD123 (IL-3Rα), CD203c и CD63 (Youssef et al., 2010; Eberlein, 2020). FcεRI, высокоаффинный рецептор для IgE, обеспечивает активацию и дегрануляцию при контакте с аллергенами, тогда как CD123 поддерживает выживание клеток через взаимодействие с IL-3. CD203c и CD63 (маркеры активации) повышаются при экзоцитозе гранул, причем CD63 используется в диагностических тестах на аллергию (Eberlein, 2020).

Базофилы экспрессируют гены, связанные с аллергическим и противопаразитарным ответом, включая *IL3RA*, *TSLPR* и гены медиаторов воспаления *IL-4* и *IL-13* (Youssef et al., 2010). При активации базофилы продуцируют гистамин, лейкотриены, цитокины IL-4, IL-13 и хемокины CCL3, CCL4, усиливая Th2-ответ и привлекая другие иммунные клетки к очагу воспаления (Eberlein, 2020).

Миграция базофилов в ткани регулируется хемокиновым рецептором CCR3, направляющим клетки по градиенту эотаксинов (Eberlein, 2020). В отличие от эозинофилов, базофилы обладают ограниченной фагоцитарной способностью, сосредотачиваясь на секреции медиаторов воспаления (Youssef et al., 2010).

Перечень маркеров гранулоцитов с указанием их функционального значения представлен в табл. 5.

Таблица 5. Маркеры и функциональное значение гранулоцитов

Субпопуляция	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Функциональные особенности	Источники
Нейтрофилы	FUT4 (CD15), FCGR3B (CD16), ITGAM (CD11b), ITGB2 (CD18), CEACAM8 (CD66b), MPO, MME (CD10), FCGR2A (CD32), SELL (CD62L), FCGR1A (CD64), CXCR1, CXCR2, HLA-DRA, HLA-DRB1 (HLA-DR), TLR2, TLR4	C5AR1 (C5aR), ANPEP (CD13), CR1 (CD35), CD36, SPN (CD43), CD44, PTPRC (CD45), ITGA4 (CD49d), ICAM1 (CD54), FPR1, FPR2, LCN2 (NGAL), NCF1, NCF2, PADI4, S100A8, S100A9, CXCL8, TNF, CXCL1, CXCL2	Фагоцитоз, адгезия и миграция к очагу воспаления, дегрануляция, образование NETs	(Hoffmann, 2009; McKenna et al., 2021; Cagle et al., 2022; Quan et al., 2024)
Эозинофилы	CCR3 (CD193), IL5RA (CD125), SIGLEC8, ITGAM (CD11b), MBP, RNASE3 (ECP), EPX (EPO), IL3RA (CD123), IL9R	PTPRC (CD45RO), FUT4 (CD15), SIGLEC3 (CD33), PTPRC (CD45), CEACAM8 (CD66b), IL4, IL13, CCL11, CCL24	Защита от паразитов, участие в аллергических реакциях, продукция токсических белков (MBP, ECP, EPO)	(Pope et al., 2005; Plager et al., 2006; Fulkerson, Rothenberg, 2013; Youngblood et al., 2019)
Базофилы	FCER1A (FcεRI), IL3RA (CD123), CCR3 (CD193), ENPP3 (CD203c), CD63, CRLF2 (TSLPR)	ITGAX (CD11c), SIGLEC2 (CD22), IL2RA (CD25), CD40LG (CD40L), CD69, IL4, IL13, CCL3, CCL4	Дегрануляция и высвобождение медиаторов (гистамина, цитокинов IL-4 и IL-13), участие в аллергических реакциях немедленного типа, регуляция Th2-ответа, противопаразитарный иммунитет	(Youssef et al., 2010; Eberlein, 2020)

Таблица 6. Маркеры и функциональное значение субпопуляций тучных клеток (ТК)

Субпопуляция	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Функциональные особенности	Источники
Слизистые ТК	TPSAB1, TPSB2, KIT (CD117), FCER1A (FcεRI), ENPP3 (CD203c), CD63	IL3RA (CD123), CCR3 (CD193), CD38, MS4A2 (FcεRIβ), GATA2, MITF, IL4, IL13	Защита слизистых оболочек, аллергические реакции, продукция IL-4, IL-13, CCL3, CCL4	(Andersson et al., 2009; Sammarco et al., 2019; Rönnberg et al., 2021)
Соединительнотканые ТК	TPSAB1, TPSB2, CMA1, KIT (CD117), FCER1A (FcεRI), ENPP3 (CD203c), CD63	CD34, SUSD2, C5AR1 (CD88), CPA3, GATA2, MITF, VEGFA (VEGF), TGFB1 (TGF-β)	Ремоделирование тканей, ангиогенез, хроническое воспаление, продукция VEGF, TGF-β	(Andersson et al., 2009; Theoharides et al., 2012; Dwyer et al., 2021)

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Тучные клетки — резидентные гранулоциты врожденного иммунитета, происходящие из ОМП в костном мозге. Их дифференцировка регулируется стволовым клеточным фактором (SCF) и интерлейкином-3 (IL-3) через рецептор KIT (CD117) и завершается в тканях, таких как кожа, слизистые оболочки легких и кишечника (Chen et al., 2005). Зрелые тучные клетки содержат гранулы с гистамином, гепарином, триптазой и химазой, участвуя в аллергических реакциях, противопаразитарном иммунитете, воспалении и ангиогенезе (Sammarco et al., 2019).

Активация тучных клеток происходит через FcεRI, связывающий IgE, или TLR-лиганды, вызывая дегрануляцию с высвобождением гистамина, лейкотриенов, цитокинов (IL-4, IL-13, TNF-α) и хемокинов (CCL2, CCL3) (Krystal-Whittemore et al., 2015). Маркеры тучных клеток включают KIT, FcεRI, CD203c и триптазу, а у части клеток — химазу, что определяет их гетерогенность (Valent et al., 2019). Развитие регулируется транскрипционными факторами GATA2 и MITF (Dwyer et al., 2021).

Тучные клетки делятся на две субпопуляции, различающиеся по локализации и функциям (рис. 1): слизистые тучные клетки, экспрессирующие только триптазу, и соединительнотканые тучные клетки, экспрессирующие триптазу и химазу (Rönnberg et al., 2021).

Слизистые тучные клетки локализуются в слизистых оболочках дыхательных путей и кишечника и экспрессируют триптазу (TPSAB1, TPSB2), KIT (CD117), FcεRI и CD203c (Sammarco et al., 2019). Участвуют в защите слизистых от патогенов и аллергических реакциях, продуцируя гистамин, IL-4 и IL-13, что способствует развитию астмы и аллергического ринита (Andersson et al., 2009).

Соединительнотканые тучные клетки преобладают в коже, соединительной ткани и периваскулярных областях и экспрессируют триптазу (TPSAB1, TPSB2), химазу (CMA1), KIT (CD117), FcεRI и CD203c (Theoharides et al., 2012). Обеспечивают ремоделирование тканей, ангиогенез и хроническое воспаление, высвобождая VEGF и TGF-β, и участвуют в атопическом дерматите и фиброзе (Andersson et al., 2009).

Перечень маркеров тучных клеток с указанием их функционального значения представлен в табл. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq) предоставляет уникальные возможности для анализа гетерогенности иммунных клеток. Представленная систематизированная панель основных и дополнительных маркеров для глубокого типирования популяций врожденного иммунитета (моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, гранулоцитов, тучных и NK-клеток) на основании их функциональных особенностей способствует точной аннотации клеток и углубленному пониманию их роли в иммунных процессах, включая воспалительные и противовоспалительные реакции. Систематизированные данные представляют основу для разработки вычислительных методов, интегрирующих биологические знания с алгоритмами аннотации типов клеток. Точное определение субпопуляций клеток врожденного иммунитета с использованием предложенных маркеров открывает перспективы для дальнейших исследований в области иммунологии, включая разработку новых подходов к диагностике и терапии различных патологических состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andersson C. K., Mori M., Bjermer L., Löfdahl C. G., Erjefält J. S. 2009. Novel site-specific mast cell subpopulations in the human lung. *Thorax*. V. 64. P. 297. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101683>
2. Cagle L. A., Linderholm A. L., Franzi L. M., Last J. A., Simon S. I., Kenyon N. J., Harper R. W. 2022. Early mechanisms of neutrophil activation and transmigration in acute lung injury. *Front. Physiol.* V. 13. Art. ID: 1059686. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1059686>
3. Cassetta L., Pollard J. W. 2023. A timeline of tumour-associated macrophage biology. *Nat. Rev. Cancer*. V. 23. P. 238. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00547-1>
4. Cendrowicz E., Sas Z., Bremer E., Rygiel T. P. 2021. The role of macrophages in cancer development and therapy. *Cancers*. V. 13. Art. ID: 1946. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13081946>

5. *Chen C. C., Grimbaldston M. A., Tsai M., Weissman I. L., Galli S. J.* 2005. Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 102. P. 11408.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0504197102>
6. *Collin M., Bigley V.* 2018. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. V. 154. P. 3.
<https://doi.org/10.1111/imm.12888>
7. *Cros J., Cagnard N., Woollard K., Patey N., Zhang S. Y., Senechal B., Puel A., Biswas S. K., Moshous D., Picard C., Jais J. P., D'Cruz D., Casanova J. L., Trouillet C., Geissmann F.* 2010. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity*. V. 33. P. 375.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.012>
8. *Dwyer D. F., Ordovas-Montanes J., Allon S. J., Buchheit K. M., Vukovic M., Derakhshan T., Feng C., Lai J., Hughes T. K., Nyquist S. K., Giannetti M. P., Berger B., Bhattacharyya N., Roditi R. E., Katz H. R. et al.*, 2021. Human airway mast cells proliferate and acquire distinct inflammation-driven phenotypes during type 2 inflammation. *Sci. Immunol.* V. 6. Art. ID: eabb7221.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb7221>
9. *Eberlein B.* 2020. Basophil activation as marker of clinically relevant allergy and therapy outcome. *Front. Immunol.* V. 11. Art. ID: 1815.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01815>
10. *Fulkerson P. C., Rothenberg, M. E.* 2013. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* V. 12. P. 117.
<https://doi.org/10.1038/nrd3838>
11. *Gang M., Wong P., Berrien-Elliott M. M., Fehniger T. A.* 2020. Memory-like natural killer cells for cancer immunotherapy. *Semin. Hematol.* V. 57. P. 185.
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2020.11.003>
12. *Guilliams M., Ginhoux F., Jakubzick C., Naik S. H., Onai N., Schraml B. U., Segura E., Tussiwand R., Yona S.* 2014. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat. Rev. Immunol.* V. 14. P. 571.
<https://doi.org/10.1038/nri3712>
13. *Guilliams M., Mildner A., Yona S.* 2018. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity*. V. 49. P. 595.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
14. *Hamilton J. A.* 2019. GM—CSF-dependent inflammatory pathways. *Front. Immunol.* V. 10. Art. ID: 2055.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02055>
15. *Haniffa M., Collin M., Ginhoux F.* 2013. Ontogeny and functional specialization of dendritic cells in human and mouse. *Adv. Immunol.* V. 120. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-417028-5.00001-6>
16. *Hoffmann J. J.* 2009. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis. *Clin. Chem. Lab. Med.* V. 47. P. 903.
<https://doi.org/10.1515/cclm.2009.224>
17. *Horuluoglu B. H., Bayik D., Goguett E., Tross D., Blanco L. P., Kaplan M. J., Klinman D. M.* 2018. Modulation of TLR2/1 by PAM3CSK4 to induce generation of immunosuppressive macrophages as a therapeutic approach for SLE. *J. Immunol.* V. 200. Art. ID: 49.8.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.200.Supp.49.8>
18. *Jovic D., Liang X., Zeng H., Lin L., Xu F., Luo Y.* 2022. Single-cell RNA sequencing technologies and applications: a brief overview. *Clin. Transl. Med.* V. 12. Art. ID: e694.
<https://doi.org/10.1002/ctm2.694>
19. *Kapellos T. S., Bonaguro L., Gemünd I., Reusch N., Saglam A., Hinkley E. R., Schultze J. L.* 2019. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Front. Immunol.* V. 10. Art. ID: 2035.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
20. *Khozyainova A. A., Valyaeva A. A., Arbatsky M. S., Isaev S. V., Iamshchikov P. S., Volchkov E. V., Sabirov M. S., Zainullina V. R., Chechekhin V. I., Vorobev R. S., Menyailo M. E., Tyurin-Kuzmin P. A., Denisov E. V.* 2023. Complex analysis of single-cell RNA sequencing data. *Biochemistry (Mosc).* V. 88. P. 231.
<https://doi.org/10.1134/s0006297923020074>
21. *Krystel-Whittemore M., Dileepan K. N., Wood J. G.* 2015. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front. Immunol.* V. 6. Art. ID: 620.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00620>
22. *Lanier L. L.* 2005. NK cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.* V. 23. P. 225.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526>
23. *Li L., Wei K., Ding Y., Ahati P., Xu H., Fang H., Wang H.* 2021. M2a macrophage-secreted CHI3L1 promotes extracellular matrix metabolic imbalances via activation of IL-13R α 2/MAPK pathway in rat intervertebral disc degeneration. *Front. Immunol.* V. 12. Art. ID: 666361.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666361>

24. *Lin A., Loré K.* 2017. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. *Front. Immunol.* V. 8. Art. ID: 1781.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01781>
25. *Liu M., O'Connor R. S., Trefely S., Graham K., Snyder N. W., Beatty G. L.* 2019. Metabolic rewiring of macrophages by CpG potentiates clearance of cancer cells and overcomes tumor-expressed CD47-mediated 'don't-eat-me' signal. *Nat. Immunol.* V. 20. P. 265.
<https://doi.org/10.1038/s41590-018-0292-y>
26. *Ma R. Y., Black A., Qian B. Z.* 2022. Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends immunol.* V. 43. P. 546. <https://doi.org/10.1016/J.IT.2022.04.008>
27. *Mantovani A., Biswas S. K., Galdiero M. R., Sica A., Locati M.* 2013. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J. Pathol.* V. 229. P. 176.
<https://doi.org/10.1002/path.4133>
28. *Martinez F. O., Gordon S.* 2014. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* V. 6. Art. ID: 6-13.
<https://doi.org/10.12703/p6-13>
29. *McKenna E., Mhaonaigh A. U., Wubben R., Dwivedi A., Hurley T., Kelly L. A., Stevenson N. J., Little M. A., Molloy E. J.* 2021. Neutrophils: need for standardized nomenclature. *Front. Immunol.* V. 12. Art. ID: 602963.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.602963>
30. *Murray P. J., Allen J. E., Biswas S. K., Fisher E. A., Gilroy D. W., Goerdts S., Gordon S., Hamilton J. A., Ivashkiv L. B., Lawrence T., Locati M., Mantovani A., Martinez F. O., Mege J. L., Mosser D. M. et al.,* 2014. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* V. 41. P. 14.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
31. *Mutka M., Virtakoivu R., Joensuu K., Hollmén M., Heikkilä P.* 2022. Clever-1 positive macrophages in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* V. 195. P. 237.
<https://doi.org/10.1007/s10549-022-06683-4>
32. *Plager D. A., Loegering D. A., Checkel J. L., Tang J., Kephart G. M., Caffes P. L., Adolphson C. R., Ohnuki L. E., Gleich G. J.* 2006. Major basic protein homolog (MBP2): a specific human eosinophil marker. *J. Immunol.* V. 177. Art. ID: 7340.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7340>
33. *Pope S. M., Zimmermann N., Stringer K. F., Karow M. L., Rothenberg M. E.* 2005. The eotaxin chemokines and CCR3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia. *J. Immunol.* V. 175. Art. ID: 5341.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.5341>
34. *Quan M., Zhang H., Han X., Ba Y., Cui X., Bi Y., Yi L., Li B.* 2024. Single-cell RNA sequencing reveals transcriptional landscape of neutrophils and highlights the role of TREM-1 in EAE. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* V. 11. Art. ID: e200278.
<https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000200278>
35. *Rönnberg E., Boey D. Z. H., Ravindran A., Sjöholm J., Orre A. C., Al-Ameri M., Adner M., Dahlén S. E., Dahlin J. S., Nilsson G.* 2021. Immunoprofiling reveals novel mast cell receptors and the continuous nature of human lung mast cell heterogeneity. *Front. Immunol.* V. 12. Art. ID: 804812.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.804812>
36. *Rothenberg M. E., Hogan S. P.* 2006. The eosinophil. *Annu. Rev. Immunol.* V. 24. P. 147.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>
37. *Sammarco G., Varricchi G., Ferraro V., Ammendola M., De Fazio M., Altomare D. F., Luposella M., Maltese L., Currò G., Marone G., Ranieri G., Memeo R.* 2019. Mast cells, angiogenesis and lymphangiogenesis in human gastric cancer. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. Art. ID: 2106.
<https://doi.org/10.3390/ijms20092106>
38. *Sica A., Mantovani A.* 2012. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* V. 122. P. 787.
<https://doi.org/10.1172/jci59643>
39. *Song Y., Fu Y., Wang J., Tang J., Yin J., Zhang Z., Song Q., Zhang B.* 2024. Complement C1q induces the M2-polarization of tumor-associated macrophages in lung adenocarcinoma. *Genes Dis.* V. 11. Art. ID: 101093.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101093>
40. *Sun J. C., Lanier L. L.* 2011. NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8⁺ T cells. *Nat. Rev. Immunol.* V. 11. P. 645.
<https://doi.org/10.1038/nri3044>
41. *Theoharides T. C., Alysandratos K. D., Angelidou A., Delivanis D. A., Sismanopoulos N., Zhang B., Asadi S., Vasiadi M., Weng Z., Miniati A., Kalogeromitros D.* 2012. Mast cells and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* V. 1822. P. 21.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.12.014>
42. *Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Brockow K., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Siebenhaar F., Sperr W. R., Oude Elberink J. N. G., Butterfield J. H., Alvarez-Twose I., Sotlar K., Reiter A., Kluin-Nelemans H. C. et al.,* 2019.

- Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* V. 7. P. 1125.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.006>
43. *Vidyarthi A., Khan N., Agnihotri T., Negi S., Das D. K., Aqdas M., Chatterjee D., Colegio O. R., Tewari M. K., Agrewala J. N.* 2018. TLR-3 Stimulation skews M2 macrophages to M1 through IFN- $\alpha\beta$ signaling and restricts tumor progression. *Front. Immunol.* V. 9. Art. ID: 1650.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01650>
44. *Vivier E., Raulet D. H., Moretta A., Caligiuri, M. A., Zitvogel L., Lanier L. L., Yokoyama W. M., Ugolin S.* 2011. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* V. 331. P. 44.
<https://doi.org/10.1126/science.1198687>
45. *Yi M., Li T., Niu M., Mei Q., Zhao B., Chu Q., Dai Z., Wu K.* 2023. Exploiting innate immunity for cancer immunotherapy. *Mol. Cancer.* V. 22. P. 187.
<https://doi.org/10.1186/s12943-023-01885-w>
46. *Youngblood B. A., Brock E. C., Leung J., Falahati R., Bochner B. S., Rasmussen H. S., Peterson K., Bebbington C., Tomasevic N.* 2019. Siglec-8 antibody reduces eosinophils and mast cells in a transgenic mouse model of eosinophilic gastroenteritis. *JCI Insight.* V. 4. Art. ID: e126219.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.126219>
47. *Youssef L. A., Schuyler M., Wilson B. S., Oliver J. M.* 2010. Roles for the high affinity IgE receptor, Fc ϵ RI, of human basophils in the pathogenesis and therapy of allergic asthma: disease promotion, protection or both? *Open Allergy J. V.* 3. Art. ID: 91.
<https://doi.org/10.2174/1874838401003010091>
48. *Zawada A. M., Rogacev K. S., Rotter B., Winter P., Marell R. R., Fliser D., Heine G. H.* 2011. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* V. 118. Art. ID: e50–61.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-326827>
49. *Zhang Q., Sioud M.* 2023. Tumor-associated macrophage subsets: shaping polarization and targeting. *Int. J. Mol. Sci.* V. 24. Art. ID: 7493.
<https://doi.org/10.3390/ijms24087493>
50. *Ziegler-Heitbrock L.* 2007. The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* V. 81. P. 584.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0806510>
51. *Zizzo G., Hilliard B. A., Monestier M., Cohen P. L.* 2012. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction. *J. Immunol.* V. 189. P. 3508.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200662>