

## **Fwd: [Med. immunol.] Решение редакции**

Булат Ибрагимов

4 октября, 10:03

Кому:yuliya\_ksu, вам

Отправлено из Mail.ru для Android

От: Арег Артемович Тотолян [no-reply@subs.elpub.ru](mailto:no-reply@subs.elpub.ru)

Кому: Булат Рафисович Ибрагимов [ibragimov94@inbox.ru](mailto:ibragimov94@inbox.ru)

Дата: среда, 04 октября 2023г., 10:02 +03:00

Тема: [Med. immunol.] Решение редакции

Уважаемый Булат Рафисович Ибрагимов.

Редакция приняла решение относительно Вашей статьи "Влияние белка Rubicon на протекание LC3-ассоциированного фагоцитоза в моноцитах больных тяжелой атопической бронхиальной астмой", направленной для публикации журнал "Медицинская иммунология".

Наше решение: принять статью к публикации.

С уважением,

Арег Артемович Тотолян

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

[totolian@spbraaci.ru](mailto:totolian@spbraaci.ru)

Медицинская иммунология

<http://mimmun.ru>

Влияние белка Rubicon на протекание LAR-ассоциированного фагоцитоза в моноцитах больных тяжелой атопической бронхиальной астмой

**Авторы:**

\*<sup>1</sup>Ибрагимов Б. Р., <sup>1</sup> Скибо Ю. В., <sup>2</sup>Решетникова И.Д., <sup>3</sup> Даминова А. Г., <sup>3</sup> Евтюгин В.Г.,  
<sup>1</sup>Абрамова З. И.

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет

<sup>2</sup>Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии

<sup>3</sup>Междисциплинарный центр "Аналитическая микроскопия" Казанский федеральный университет, г. Казань, Республика Татарстан, Россия  
Россия, Республика Татарстан, 420008 г. Казань, улица Кремлевская, 18

\*Email: Ibragimov94@inbox.ru

**Ключевые слова:** LC3-ассоциированный фагоцитоз, аутофагия, моноциты, атопическая бронхиальная астма.

**РЕЗЮМЕ**

Атопическая бронхиальная астма – наиболее частое и тяжелое аллергическое заболевание, патогенез которого характеризуется нарушением гомеостаза Т-лимфоцитов [5] (Смольникова М.В.). При атопической бронхиальной астме нарушение апоптоза Т-клеток приводит к нарушению регуляции и поддержанию гомеостаза периферических лимфоцитов [3] (Скибо Ю.В., 2019). В норме Т-клетки должны подвергаться апоптозу, а его продукты утилизироваться соседними клетками или профессиональными фагоцитами: моноцитами, макрофагами или дендритными клетками [2] (Ибрагимов Б.Р. 2023). Нарушение иммунитета, такие как аутоиммунитет возникают из-за неправильной регуляции апоптоза лимфоцитов и в том, числе недостаточного клиренса апоптотических телец, или его отсутствия [4], [6] (Скибо Ю.В., 2020), (Ярилин А.А, 2000).

В последние годы большое внимание обращено к такой форме фагоцитоза, как эффероцитоз, в процессе которого апоптотические клетки удаляются фагоцитарными клетками путем LC3-ассоциированного фагоцитоза (LAR). [53]

В работе представлен анализ содержания некоторых ключевых белков LAR-пути в моноцитах периферической крови больных бронхиальной астмой тяжелого течения.

Повышенная экспрессия белка Rubicon, установленная в настоящей работе, позволяет заключить, что в моноцитах здоровых доноров активируется LAR-путь,

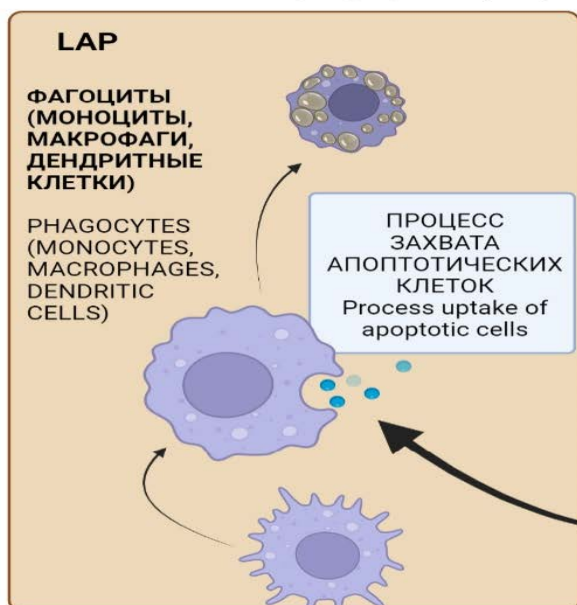
по которому происходит фагоцитоз погибающих Т - клеток. В моноцитах больных тяжелой формы atopической астмы активируются компоненты характерные как для аутофагии, так и для LC3 ассоциированного фагоцитоза, тем не менее, достоверно установлено снижение экспрессии белка Rubicon, предполагаемого маркера LC3-ассоциированного фагоцитоза.

## ВВЕДЕНИЕ

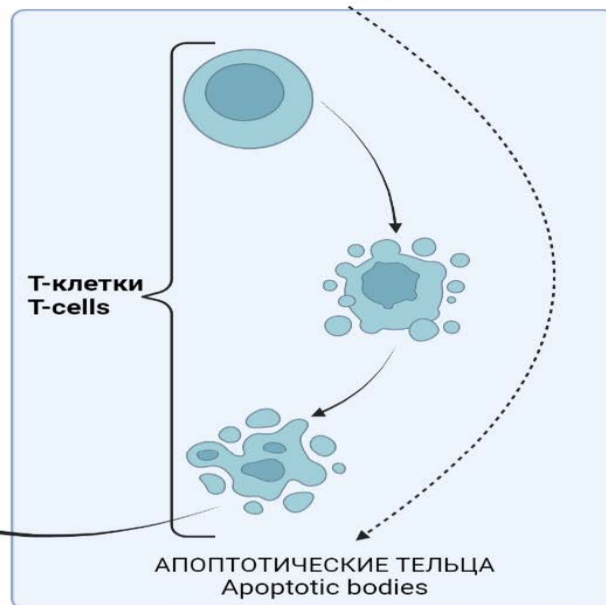
Бронхиальная астма по этиологии возникновения подразделяется на неаллергическую БА (аспириновая БА) и аллергическую (атопическая – IgE-обусловленная БА, неатопическая –HelgE-обусловленная БА).

Предполагается, что в патогенезе atopической бронхиальной астмы существенную роль играет нарушение клиренса погибших Т-клеток. С ослаблением апоптоза Т- лимфоцитов, и запуском аутофагии в этих клетках, связывают развитие ряда аутоиммунных процессов [3], [47] (Skibo Yu. V., 2019), (Lambrecht V.N., 2017). Заключительным этапом апоптоза является поглощение апоптотических телец фагоцитирующими клетками. Данный процесс принято называть эфферезитозом, осуществляющийся путем LC3-ассоциированного фагоцитоза [53] (Magné J. 2022), [10] (Boada-Romero E. 2020), [16] (Cunha L.D. 2018), [32] (Heckmann V.L. 2017). Накопление апоптотических телец в организме приводит к увеличению аутоантигенов, а затем и к аутоиммунному ответу.

LC3 - АССОЦИИРОВАННЫЙ ФАГОЦИТОЗ (LAP)  
LC3 - associated phagocytosis (LAP)



АПОПТОЗ Т-КЛЕТОК  
T-cells apoptosis



*Рис 1. Клеточный гомеостаз иммунных клеток[57] (Martinez J. 2016).*

*Fig. 1. Cellular homeostasis of immune cells[57] (Martinez J. 2016).*

LAP функционирует при поглощении умирающих клеток [55] (Martinez et al., 2011) [24] (Florey et al., 2011), а нарушение его активности способствуют волчаночноподобному состоянию [57] (Martinez et al., 2016).

LAP был описан еще в 2007 году [74] (Sanjuan M.A. 2007). Это форма фагоцитоза, при котором рецепторами плазматической мембраны фагоцита происходит распознавание, захват и поглощение апоптотических телец, бактериальных и некротических клеток. Затем в фагоците при участии определенных белков аутофагии (Beclin1, VPS34, UVRAG, ATG5, ATG12, ATG7, ATG4, LC3) формируется одномембранная фагосома. Фагосома обогащается молекулами LC3 белка и сливается с лизосомой, в которой впоследствии происходит лизис захваченного «груза» [53] (Magné J. 2022).

Несмотря на совместное использование некоторых молекулярных механизмов, существуют различия, которые дифференцируют LAP от канонической аутофагии.

На биохимическом уровне отличие аутофагии от LAP заключается в первую очередь преиницирующими белками. При аутофагии это белки ULK 1 и ATG14, а при LAP - Rubicon и NOX2. В зависимости от преинициаторных белков на последней стадии синтезируется аутофаголизосома (двухмембранная органелла) или лапосома (одномембранная органелла). Тем не менее, процессы канонической аутофагии и не канонической аутофагии протекает по схожему механизму, при участии белков: Beclin1, VPS34, UVRAG, ATG5, ATG12, ATG16L, ATG7, ATG3, ATG4 и семейство LC3 – белков.

LC3-ассоциированный фагоцитоз включает конъюгацию белка LC3 с одиночными органеллами (лапосомы). В то время как в канонической аутофагии происходит конъюгация LC3 белка с двойными мембранными структурами. Начальным этапом аутофагии является окружение белков или органелл, требующих утилизации, единой изолирующей мембраной. Слияние краев мембранного мешка друг с другом образует замкнутую двухмембранную структуру, так называемую аутофагосому или незрелую аутофагическую вакуоль.

Наконец, аутофагосома сливается с лизосомой, становясь аутолизосомой или деградирующей аутофагической вакуолью. LC3-ассоциированный фагоцитоз протекает по схожему механизму: захват «груза», слияние с лизосомой. Тем не менее, при LAP органелла с поглотившим грузом имеет одну мембранную структуру [34], [39] (Herb M., 2020), (Inomata M., 2020). Это структурное различие четко определяет протекание процесса либо канонической аутофагии, либо неканонической формы аутофагии (LAP).

В последнее десятилетие фагоцитоз мертвых или умирающих клеток подробно изучался на уровне осуществляющих этот процесс белков [42], [66] (Kelley SM, 2021), (Morioka S 2019). Белков Rubicon первоначально был идентифицирован как компонент комплекса PI3K III класса и негативного регулятора канонической аутофагии (ингибитор белка Beclin 1) [61], [98] (Matsunaga K. 2009), (Zhong Y. 2009), а позже было показано, что Rubicon участвует в созревании эндосом [83], [84] (Sun Q. 2010), (Tabata K 2010). Также известно, что Rubicon привлекает НАДФН-оксидазы для участия в защите от бактерий [50], [90] (Li T, 2021), (Yang CS, 2012). Далее выяснилось, что Rubicon участвует в специфическом типе клеточного поглощения внеклеточного содержимого, называемом LC3-ассоциированным фагоцитозом (LAP) [52], [33], [16], [40] (Lim J., 2019), (Heckmann BL. 2019), (Cunha LD. 2018), (Ishii KJ. 2008). Этот процесс считается критически важным для удаления некротического и апоптотического мусора и может иметь решающее значение для регенерации тканей после острого повреждения, избегая при этом аутоиммунитета [62] (Mehta P, 2014).

**Целью данного исследования** был анализ экспрессии ключевых белков LC3 - ассоциированного фагоцитоза в моноцитах больных бронхиальной астмой тяжелого течения.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве объекта исследования были использованы моноциты периферической крови здоровых доноров и больных atopической бронхиальной астмой. В группу тяжелой бронхиальной астмы вошли 15 больных.

Контрольную группу составили 15 здоровых человек в возрасте от 20 до 34 лет (средний возраст  $27 \pm 7$  лет), не имевших отягощенного аллергологического анамнеза.

Моноциты выделяли центрифугированием в градиенте плотности фиколл ( $\rho=1,077$ ) (ПанЭко), с последующим центрифугированием в 46% осмотическом градиенте плотности Перколла (Percoll plus 11, GE Healthcare). Подсчет клеток проводили в камере Нойбауэра (Counting Chamber with Bright Line Double Net Ruling, Marienfeld Superior).

Наблюдение за ультраструктурой моноцитов в каждой группе проводили методом трансмиссионной электронной микроскопии. Клетки фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде, приготовленного на фосфатном буфере (0,1 М, pH 7.4). Образцы промывали фосфатным буфером 3 раза по 15 минут. Постфиксацию проводили 1% четырехокисью осмия. Затем обезвоживали в этаноле в восходящем ряду (30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 96 и 100%) и выдерживали в ацетоне три раза по 20 минут. Далее образцы инкубировали 2 раза по 30 минут в окиси пропилена и проводили пропитывание смесью эпоксидных смол ЭПОН с окисью пропилена по 24 часа в следующих соотношениях: 1) 1:2; 2) 1:1; 3) 2:1. Затем материал помещали в чистую смолу. Полимеризацию проводили при температурах 37 °С, 45 °С и 62 °С в течение 24 часов. Ультратонкие срезы (50 нм – 60 нм) получали на микротоме Leica (Германия) и окрашивали 20 минут насыщенным водным раствором 2 % уранилацетата и 5 минут 0,4 % цитратом свинца [72] (Reynolds, 1963). Ультраструктуру органелл, участвующих в аутофагии и LC3-ассоциированном фагоцитозе, наблюдали и фотографировали в HR-ТЕМ режиме на просвечивающем электронном микроскопе (ПЭМ) Hitachi HT 7700 Excellence при ускоряющем напряжении 100 кэВ с разрешением 0,144 нм [28], [64], [96], [7], [8], [14] (Gomzikova M. O., 2017), (Minnullina L., 2022) (Zhang,2023), (Mackensen A, 1995), (Aguirre L, 2020), (Arteaga-Blanco L,2020), (Costa G. M. J., 2023). Микроскопию проводили в Междисциплинарном центре «Аналитическая микроскопия» (Казанский федеральный университет, г. Казань, Республика Татарстан, Россия).

Анализ ключевых белков регуляторов аутофагии и LC3-ассоциированного фагоцитоза проводили методом Вестерн Блотт - анализа. Определение концентрации белка в образцах проводили с использованием набора BCA Protein Assay (Thermo Fisher Scientific). Белки инкубировали последовательно с первичными и вторичными антителами и визуализировали с применением ECL-набора на основе хемилюминесцентного субстрата (Bio-Rad). Были использованы такие первичные антитела, как антитела мыши к Bcl-2 (Invitrogen), антитела кролика к Vps34, антитела мыши к Becklin 1 (Invitrogen), антитела к Rubicon (Invitrogen), Uvrag (Invitrogen), LC3 (Cell Signaling Technology), антитела к GABDH (Invitrogen). В качестве вторичных антител использовались мышинные и кроличьи антитела конъюгированные с пероксидазой хрена (Thermo Fisher Scientific). В качестве белкового маркера применяли MagikMark XP (Invitrogen, Molecular Probes) и Page Ruler (Thermo Fisher Scientific).

Для статистической обработки данных использовали программную среду вычислений GraphPad Prism - 8 (GraphPad Software, Inc.). Серединные значения набора чисел (медиана выборки) не совпадали со средними значениями выборки. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения двух групп использовали R-функцию теста Уилкоксона (критерий Манна — Уитни — Уилкоксона). Критический уровень значимости, при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами,  $p$  принят равным 0,05 ( $p\text{-value} \leq 0,05$ ). Корреляционный анализ был выполнен методом Спирмана.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Первичный анализ популяций лейкоцитов проводили с помощью диаграммы прямого – бокового светорассеяния (SS – FS). Результаты цитометрических исследований (рис. 2), а также микрофотографии флуоресцентной микроскопии (рис. 3) подтвердили наличие белка CD14 в клетках, выделенных из периферической крови, после очистки на градиенте плотности Фиколла с последующей очисткой в градиенте Перколла. Это свидетельствует о том, что

данная субпопуляция клеток, содержит моноциты. Чистота и извлечение моноцитов составила около 70% (рис. 2).

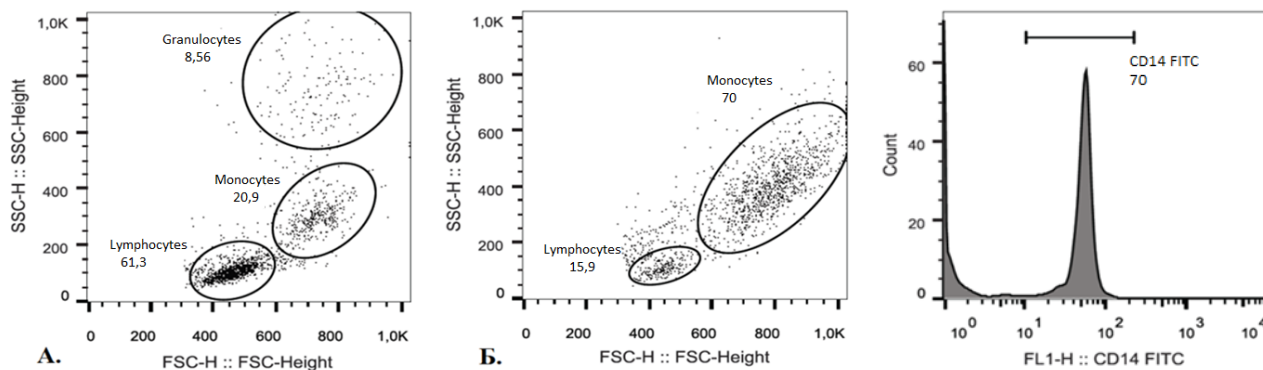


Рис 2. Этапы выделения моноцитов: А - состав мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных на градиенте плотности Фикола (моноцитов 20,9 %), Б - состав мононуклеарных клеток периферической крови, после очистки на градиенте плотности перколла (70,0 %).

Fig. 2. Stages of monocyte isolation: A - composition of peripheral blood mononuclear cells isolated on the Ficoll density gradient (monocytes 20.9%), B - composition of peripheral blood mononuclear cells after purification on the Percoll density gradient (70.0%).

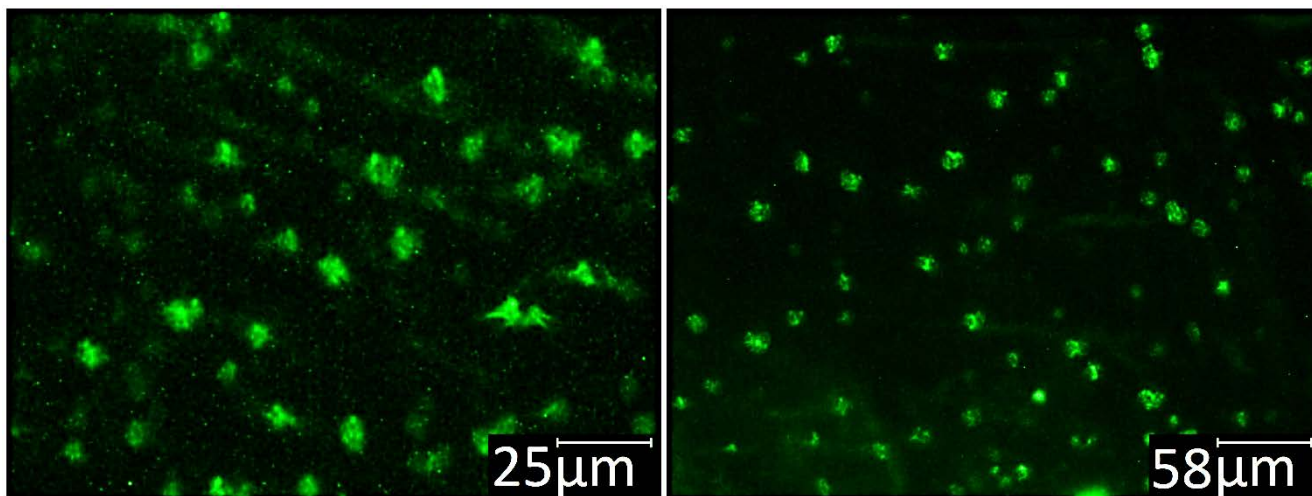


Рис. 3. Микрофотография флуоресцентной микроскопии. (увеличение X20). Субпопуляция моноцитов периферической крови после очистки на градиенте плотности перколла, окрашенная моноклональными антителами к CD14, конъюгированные FITS, Репрезентативный результат.

Fig. 3. Fluorescence micrograph. (magnification X20). A subpopulation of peripheral blood monocytes after purification on a Percoll density gradient, stained with anti-CD14 monoclonal antibodies conjugated with FITS, . representative result.



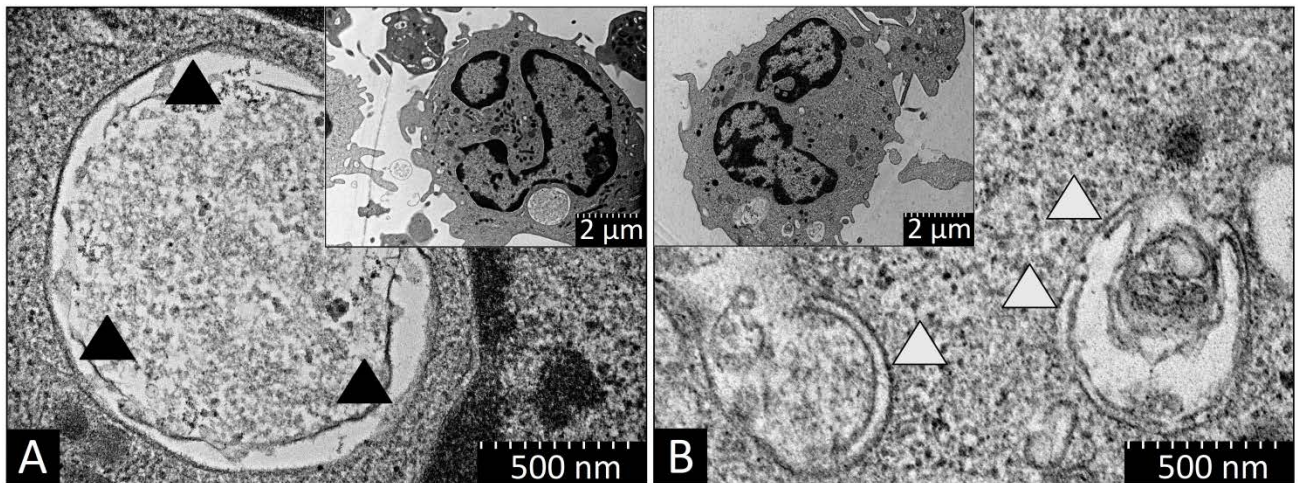
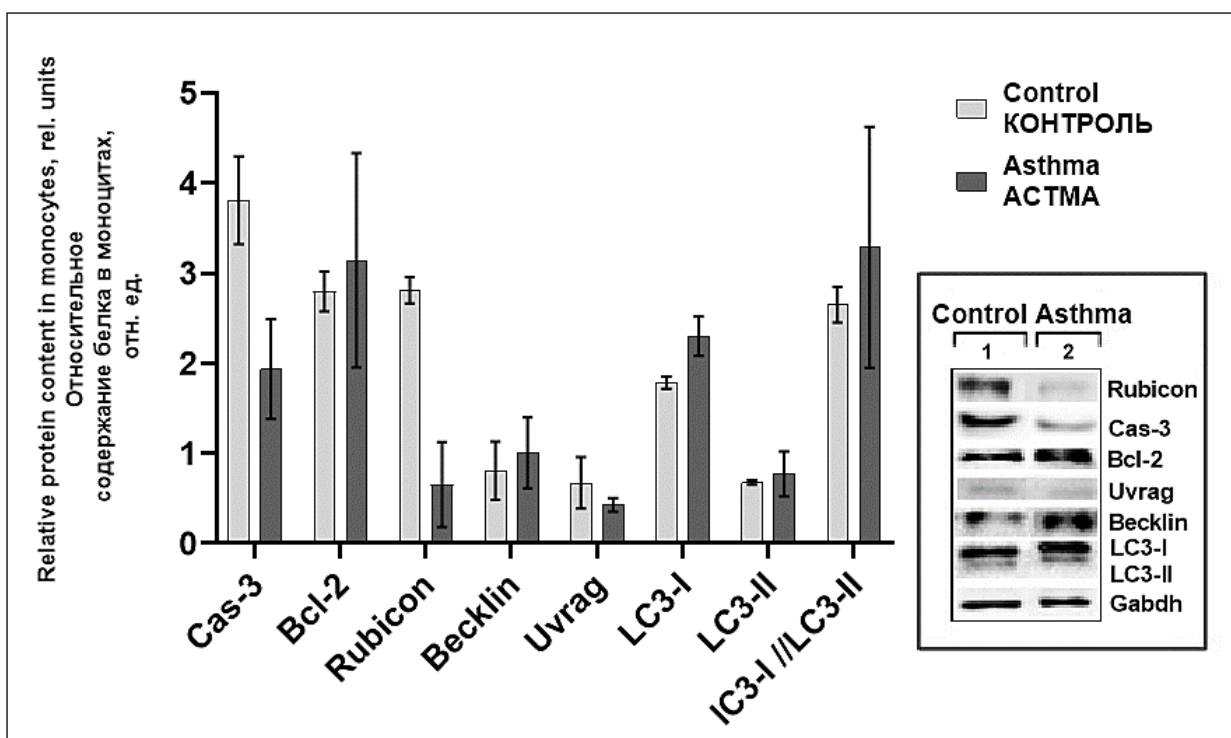


Рис. 4. Структурное сравнение лапосом - LC3-ассоциированный фагоцитоз (А - черная стрелка) - моноцитов от здоровых доноров и аутофаголизосом - аутофагии (В - белая стрелка) моноцитов от больных тяжелой atopической бронхиальной астмой.

Figure 4. Structural comparison of laposomes - LC3-associated phagocytosis (A - black arrow) - monocytes from healthy donors, and autophagolysosomes - Autophagy (B - white arrow) of monocytes from patients with severe atopic bronchial asthma.

В образцах здоровых доноров методом трансмиссионной электронной микроскопии были обнаружены одномембранные структуры характерные для процесса LC3-ассоциированный фагоцитоза (лапосомы). Размеры лапосом в клетках здоровых доноров достигали 13 мкм в диаметре, а размеры аутофагосом в клетках больных варьировались в диапазоне 6- 6,5 мкм (рис. 4).



*Рис. 5. Анализ апоптотических (Cas-3 и Bcl-2), аутофагических (Beclin 1, LC3) и белков LAP-ассоциированного фагоцитоза (Rubicon, LC3) в моноцитах здоровых доноров (1) и больных тяжелой формой астмы (2)*

*Figure 5. Analysis of apoptotic (Cas-3 and Bcl-2), autophagic (Beclin 1, LC3) and LAP-associated phagocytosis proteins (Rubicon, LC3) in monocytes of healthy donors (1) and patients with severe asthma (2)*

Сравнительный анализ ключевых белков апоптоза методом Вестерн Блотт – анализа выявил сниженную экспрессию апоптотического белка Caspase-3 (Cas-3) в моноцитах больных тяжелой формы атопической бронхиальной астмы на фоне здоровых пациентов. Bcl-2 белок, который ингибирует протекание апоптоза, что приводит к дальнейшему функционированию клетки.

Активацию канонической и неканонической аутофагии оценивали по экспрессии ключевых белков аутофагии. Результаты из рисунка 5 показали, что в моноцитах здоровых доноров маркерный белок аутофагии присутствует в форме LC3-I, которая находится в цитоплазме. LC3-I является цитозольным, тогда как LC3-II связан с мембраной. LC3-II, стандартный маркер аутофагосом, образуется путем конъюгации цитозольного LC3-I с фосфатидилэтаноламином (PE) на поверхности зарождающихся аутофагосом. В связи с этим, соотношение LC3-I/LC3-II говорит о завершенности или о незавершенности аутофагии. В группе с тяжелой формой АБА мы наблюдали более высокую экспрессию LC3-II в клетках.

У здоровых доноров наблюдается повышение белка Rubicon – негативного регулятора аутофагии. Rubicon является ключевым белком LC3-ассоциированного фагоцитоза, и используется в качестве маркера протекания процесса.

Анализ белков Rubicon и Uvrag, выявил в образцах больных тяжелой формой АБА низкую экспрессию. В то время как в образцах здоровых доноров экспрессия белков LC3- ассоциированного фагоцитоза были выше, чем у больных. Это говорит о том, что механизм LC3 – ассоциированного фагоцитоза в моноцитах больных АБА тяжелой формы запускается реже, или нарушен.

Ген Beclin1 (ATG 6) играет ключевую роль в канонической аутофагии, выполняющий роль одного из инициаторов механизма. В образцах моноцитов АБА было обнаружено незначительное повышение белка Beclin 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считается, что среди различных форм клеточной гибели каспазо-зависимый апоптоз отвечает за большую часть гомеостатического клеточного отбора [ Nafata, 2010]. Апоптоз характеризуется округлением и сморщиванием клеток, конденсацией хроматина и образованием пузырьков плазматической мембраны или апоптотических телец [1] (Деев, Р.В.). Апоптотическая гибель клеток помогает устранить клетки, которые являются старыми или больше не нужны, не вызывая повреждения окружающих тканей и инициируя иммунный ответ. В случае, когда происходит нарушение утилизации иммунных клеток, нарушается именно иммунный гомеостаз, приводящий к различным иммунным и аутоиммунным патологиям. В случаях повышенной гибели клеток из-за инфекции, или при встрече с каким либо аллергеном (апоптоз эпителиальных клеток при легочных заболеваниях) клиренс апоптотических клеток опосредуется как резидентными фагоцитами, так и фагоцитами, привлеченными из кровотока. Нарушение клиренса апоптотических клеток на ранних стадиях гибели и прогрессирование до вторичного некротического состояния может вызвать воспаление ткани из-за высвобождения клеточного содержимого или воздействия иным образом секвестрированных внутриклеточных фрагментов. Помимо резидентных фагоцитов, циркулирующие моноциты также могут рекрутироваться во время острой необходимости. Рекрутированные фагоциты могут действовать совместно или конкурировать с резидентными фагоцитами и тем самым влиять на иммунный ответ.

Способность макрофагов утилизировать апоптотический груз при атопической бронхиальной астме была продемонстрирована Chung-Hsiang [49] (Chung-Hsiang, 2022). Было выявлено, что у макрофагов больных АБА имеются дефекты, включающие снижение фагоцитоза, снижение эфероцитоза и усиление апоптоза самих макрофагов, что в конечном итоге приводило к уязвимости дыхательных путей [49] (Chung-Hsiang, 2022).

У нас вызывает большой интерес ответ на вопрос, как эти механизмы протекают в циркулирующих моноцитах. Появляются ли эти дефекты в ходе

поляризации в провоспалительные и противовоспалительные макрофаги, или моноциты уже имеют схожие повреждения [32] (Heskman B.L., 2017). Так же стоит вопрос о протекании канонической аутофагии в этих клетках, и его влияние на гомеостаз иммунных клеток.

В работе представлен анализ содержания некоторых ключевых белков LAMP-пути в моноцитах периферической крови больных бронхиальной астмой тяжелого течения. Ранее было установлено, что для этой группы больных характерна устойчивость клеток к апоптозу. В связи с этим в клетках активируется аутофагия, альтернативный путь клеточной гибели. Установленная нами, повышенная экспрессия белков Rubicon, указывает на то, что в моноцитах здоровых доноров активируется LAMP-путь, по которому происходит фагоцитоз погибающих T - клеток.

Процесс слияния лизосом с аутофагосомами позитивно регулируется комплексом UVRAG-Vps34-Beclin 1, а также негативно регулируется комплексом Rubicon-UVRAG-Vps34-Beclin 1, т. е. белок Rubicon является ключевым регуляторами между канонической и неканонической аутофагии [98] (Zhong Y. 2009). В случае если преобладает комплекс белков Rubicon-UVRAG-Vps34-Beclin 1 в фагоцитирующих клетках запускается LC3- ассоциированный фагоцитоз, и в этом случае клетка перерабатывает не собственные органеллы, как в случае канонической аутофагии, а внешнеклеточные патогены, в том числе и апоптотические тельца других клеток [60] (Masud S. 2019).

Нами показано, что в моноцитах больных астмой содержание белка Rubicon, отвечающего за протекание LAMP и формирование одномембранной структуры, необходимой для деградации апоптотических клеток, было ниже чем в моноцитах здоровых доноров (рис. 5).

Анализ трансмиссионной электронной микроскопии (рис. 4), показывающее низкое содержание одномембранных структур (лапосом) на фоне высокого содержания двухмембранных структур относящихся к аутофагии, также доказывают низкое протекание LAMP при тяжелой форме атопической бронхиальной астме.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели // Гены & Клетки. – 2018. – Т. 13, №1. – С. 6-19.
2. Ибрагимов Б.Р., Скибо Ю.В., Абрамова З.И. Аутофагия и LC3-ассоциированный фагоцитоз: сходства и различия // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, №2. – С. 233-252.
3. Скибо Ю.В., Тихомирова М.В., Абрамов С.Н., Биктагирова Э.М., Решетникова И.Д., Акберова Н.И., Абрамова З.И. Анализ экспрессии ключевых белков-регуляторов апоптоза и аутофагии в Т-лимфоцитах больных бронхиальной астмой // Ученые записки Казанского университета. Серия естественные науки. – 2019. – Т. 161, № 4. – С. 505–520.
4. Скибо Ю.В., Фатхуллина А.Р., Ибрагимов Б.Р., Абрамов С.Н., Исмагилова Р.Р., Биктагирова Э.М., Андрианова И.А., Максудова А.Н., Абрамова З.И. Индукция апоптоза и аутофагии в Т-лимфоцитах пациентов с системной красной волчанкой // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, №3. – С. 347–355.
5. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, №4, – С. 453-460.
6. Шевела Е.Я., Бухтуева Н.Г., Тихонова М.А., Леплина О.Ю., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Экспрессия M2-ассоциированных молекул в субпопуляциях циркулирующих моноцитов у фертильных небеременных и беременных с неосложненной гестацией // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, №6, – С. 1151-1158.

7. Aguirre L.A., Montalbán-Hernández K., Avendaño-Ortiz J., Marín E., Lozano R., Toledano V., Sánchez-Maroto L., Terrón V., Valentín J., Pulido E., Casalvilla J.C., Rubio C., Diekhorst L., Laso-García F., Del Fresno C., Collazo-Lorduy A., Jiménez-Munarriz B., Gómez-Campelo P., Llanos-González E., Fernández-Velasco M., Rodríguez-Antolín C., Pérez de Diego R., Cantero-Cid R., Hernández-Jimenez E., Álvarez E., Rosas R., Dies López-Ayllón B., de Castro J., Wculek S.K., Cubillos-Zapata C., Ibáñez de Cáceres I., Díaz-Agero P., Gutiérrez Fernández M., Paz de Miguel M., Sancho D., Schulte L., Perona R., Belda-Iniesta C., Boscá L., López-Collazo E. Tumor stem cells fuse with monocytes to form highly invasive tumor-hybrid cells. *Oncoimmunology*, 2020, Vol. 9, no. 1.

8. Arteaga-Blanco L.A., Mojoli A., Monteiro R.Q., Sandim V., Menna-Barreto R.F.S., Pereira-Dutra F.S., Bozza P.T., Resende R.O., Bou-Habib D.C. Characterization and internalization of small extracellular vesicles released by human primary macrophages derived from circulating monocytes. *PloS one*, 2020, Vol. 15, no. 8.

9. Bai Y., Brugha R.E., Jacobs L., Grigg J., Nawrot T.S., Nemery B. Carbon loading in airway macrophages as a biomarker for individual exposure to particulate matter air pollution - A critical review. *Environment international*, 2015, Vol. 74, pp. 32-41.

10. Boada-Romero E., Martinez J., Heckmann B.L., Green D.R. The clearance of dead cells by efferocytosis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2020, Vol. 21, no. 7, pp. 398-414.

11. Castillo E.F., Dekonenko A., Arko-Mensah J., Mandell M.A., Dupont N., Jiang S., Delgado-Vargas M., Timmins G.S., Bhattacharya D., Yang H., Hutt J., Lyons C.R., Dobos K.M., Deretic V. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, Vol. 109, no. 46, pp. 168-176.

12. Chen Y.W., Huang M.Z., Chen C.L., Kuo C.Y., Yang C. Y., Chiang-Ni C., Chen Y.M., Hsieh C.M., Wu H.Y., Kuo M.L., Chiu C.H., Lai C.H. PM2.5 impairs macrophage functions to exacerbate pneumococcus-induced pulmonary pathogenesis. *Particle and fibre toxicology*, 2020, Vol. 17, no. 1, pp. 37.

13. Chitu V., Stanley E.R. Regulation of Embryonic and Postnatal Development by the CSF-1 Receptor. *Current topics in developmental biology*, 2017, Vol. 123, pp. 229-275.

14. Costa G.M.J., Lacerda S.M.S.N., Figueiredo A.F.A., Wnuk N.T., Brener M.R.G., Andrade L.M., Campolina-Silva G.H., Kauffmann-Zeh A., Pacifico L.G.G., Versiani A. F., Antunes M.M., Souza F.R., Cassali G.D., Caldeira-Brant A.L., Chiarini-Garcia H., de Souza F.G., Costa V.V., da Fonseca F.G., Nogueira M.L., Campos G.R.F., Kangussu L.M., Martins E.M.N., Antonio L.M., Bittar C., Rahal P., Aguiar R.S., Mendes B.P., Procópio M.S., Furtado T.P., Guimaraes Y.L., Menezes G.B., Martinez-Marchal A., Orwig K.E., Briño-Enríquez M., Furtado M.H. High SARS-CoV-2 tropism and activation of immune cells in the testes of non-vaccinated deceased COVID-19 patients. *BMC biology*, 2023, Vol. 21, no. 1, pp. 36.

15. Crotzer V.L., Blum J.S. Autophagy and its role in MHC-mediated antigen presentation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 2009, Vol. 182, no. 6, pp. 3335-41.

16. Cunha L.D., Yang M., Carter R., Guy C., Harris L., Crawford J.C., Quarato G., Boada-Romero E., Kalkavan H., Johnson M.D.L., Natarajan S., Turnis M.E., Finkelstein D., Opferman J.T., Gawad C., Green D.R. LC3-Associated Phagocytosis in Myeloid Cells Promotes Tumor Immune Tolerance. *Cell*, 2018, Vol. 175, no. 2, pp. 429-441.

17. Deretic V. Autophagy in leukocytes and other cells: mechanisms, subsystem organization, selectivity, and links to innate immunity. *Journal of leukocyte biology*, 2016, Vol. 100, no. 5, pp. 969-978.

18. Desch A.N., Gibbings S.L., Goyal R., Kolde R., Bednarek J., Bruno T., Slansky J.E., Jacobelli J., Mason R., Ito Y., Messier E., Randolph G.J., Prabagar M., Atif S.M., Segura E., Xavier R.J., Bratton D.L., Janssen W.J., Henson P.M., Jakubzick C.V. Flow Cytometric Analysis of Mononuclear Phagocytes in Nondiseased Human Lung and Lung-Draining Lymph Nodes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2016, Vol. 193, no. 6, pp. 614–626.

19. Doran A.C., Yurdagul A., Tabas I. Efferocytosis in health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 2020, Vol. 20, no. 4, pp. 254–267.
20. Draijer C., Boorsma C.E., Robbe P., Timens W., Hylkema M.N., Ten H., N.H., van den Berge M., Postma D.S., Melgert B.N. Human asthma is characterized by more IRF5<sup>+</sup> M1 and CD206<sup>+</sup> M2 macrophages and less IL-10<sup>+</sup> M2-like macrophages around airways compared with healthy airways. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2017, Vol. 140, no. 1, pp. 280–283.
21. Durgan J., Lystad A.H., Sloan K., Carlsson S.R., Wilson M.I., Marcassa E., Ulferts R., Webster J., Lopez-Clavijo A.F., Wakelam M.J., Beale R., Simonsen A., Oxley D., Florey O. Non-canonical autophagy drives alternative ATG8 conjugation to phosphatidylserine. *Molecular cell*, 2021, Vol. 81, no. 9, pp. 2031-2040.
22. Epelman S., Lavine K.J., Randolph G.J. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no. 1, pp. 21–35.
23. Fadini G.P., de Kreutzenberg S.V., Boscaro E., Albiero M., Cappellari R., Kränkel N., Landmesser U., Toniolo A., Bolego C., Cignarella A., Seeger F., Dimmeler S., Zeiher A., Agostini C., Avogaro A. An unbalanced monocyte polarisation in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. *Diabetologia*, 2013, Vol. 56, no. 8, pp. 1856-1866.
24. Florey O., Kim S.E., Sandoval C.P., Haynes C.M., Overholtzer M. Autophagy machinery mediates macroendocytic processing and entotic cell death by targeting single membranes. *Nature cell biology*, 2011, Vol. 13, no. 11, pp. 1335-1343.
25. Fukui S., Iwamoto N., Takatani A., Igawa T., Shimizu T., Umeda M., Nishino A., Horai Y., Hirai Y., Koga T., Kawashiri S.Y., Tamai M., Ichinose K., Nakamura H., Origuchi T., Masuyama R., Kosai K., Yanagihara K., Kawakami A. M1 and M2 Monocytes in Rheumatoid Arthritis: A Contribution of Imbalance of M1/M2 Monocytes to Osteoclastogenesis. *Frontiers in immunology*, 2018, Vol. 8, pp. 1958.
26. Gibbings S.L., Thomas S.M., Atif S.M., McCubbrey A.L., Desch A.N., Danhorn T., Leach S.M., Bratton D.L., Henson P.M., Janssen W.J., Jakubzick C.V. Three Unique Interstitial Macrophages in the Murine Lung at Steady State. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2017, Vol. 57, no. 1, pp. 66–76.



27. Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of pathology*, 2010, Vol. 221, no. 1, pp. 3–12.
28. Gomzikova M.O., Zhuravleva M.N., Miftakhova R.R., Arkhipova S.S., Evtugin V.G., Khaiboullina S.F., Kiyasov A.P., Persson J.L., Mongan N.P., Pestell R.G., Rizvanov A.A. Cytochalasin B-induced membrane vesicles convey angiogenic activity of parental cells. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 41, pp. 70496-70507.
29. Grabiec A.M., Denny N., J.A.D., Happonen K.E., Hankinson J., Connolly E., Fife M.E., Fujimori T., Fujino N., Goenka A., Holden S., Tavernier G., Shah R., Cook P.C., MacDonald A.S., Niven R.M., Dahlbäck B., Fowler S.J., Simpson A., Hussell T. Diminished airway macrophage expression of the Axl receptor tyrosine kinase is associated with defective efferocytosis in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2017, Vol. 140, no. 4, pp. 1144–1146.
30. Guilliams M., De Kleer I., Henri S., Post S., Vanhoutte L., De Prijck S., Deswarte K., Malissen B., Hammad H., Lambrecht B.N. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF. *The Journal of experimental medicine*, 2013, Vol. 210, no. 10, pp. 1977-92.
31. 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., van Rooijen N., García-Sastre A., Stanley E.R., Ginhoux F., Frenette P.S., Merad M. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 4, pp. 792–804.
32. Heckmann B.L., Boada-Romero E., Cunha L.D., Magne J., Green D.R. LC3-Associated Phagocytosis and Inflammation. *Journal of molecular biology*, 2017, Vol. 429, no. 23, pp. 3561–3576.
33. Heckmann B.L., Teubner B.J.W., Tummers B., Boada-Romero E., Harris L., Yang M., Guy C.S., Zakharenko S.S., Green D.R. LC3-Associated Endocytosis Facilitates  $\beta$ -Amyloid Clearance and Mitigates Neurodegeneration in Murine Alzheimer's Disease. *Cell*, 2019, Vol. 178, no. 3, pp. 536–551.

34. Herb M., Gluschko A., Schramm M. LC3-associated phagocytosis - The highway to hell for phagocytosed microbes. *Seminars in cell & developmental biology*, 2020, Vol. 101, pp. 68-76.
35. Hodge M.X., Reece S.W., Madenspacher J. H., Gowdy K.M. In Vivo Assessment of Alveolar Macrophage Efferocytosis Following Ozone Exposure. *Journal of visualized experiments: JoVE*, 2019. no. 152, pp. 10.3791/60109.
36. Hogg J.C., van Eeden S. Pulmonary and systemic response to atmospheric pollution. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 2009, Vol. 14, no. 3, pp. 336–346.
37. Huang Y.C., Li Z., Harder S.D., Soukup J.M. Apoptotic and inflammatory effects induced by different particles in human alveolar macrophages. *Inhalation toxicology*, 2004, Vol. 16, no. 14, pp. 863–878.
38. Hung C.H., Wang C.C., Suen J.L., Sheu C.C., Kuo C.H., Liao W.T., Yang Y.H., Wu C.C., Leung S.Y., Lai R.S., Lin C.C., Wei Y.F., Lee C.Y., Huang M.S., Huang S.K. Altered pattern of monocyte differentiation and monocyte-derived TGF- $\beta$ 1 in severe asthma. *Scientific reports*, 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 919.
39. Inomata M., Xu S., Chandra P., Meydani S.N., Takemura G., Philips J.A., Leong J.M. Macrophage LC3-associated phagocytosis is an immune defense against *Streptococcus pneumoniae* that diminishes with host aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, Vol. 117, no. 52, pp. 33561-33569.
40. Ishii K.J., Kawagoe T., Koyama S., Matsui K., Kumar H., Kawai T., Uematsu S., Takeuchi O., Takeshita F., Coban C., Akira S. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature*, 2008, Vol. 451, no. 7179, pp. 725-729.
41. Ji W.J., Ma Y.Q., Zhou X., Zhang Y.D., Lu R.Y., Sun H.Y., Z.Z. G., Zhang Z., Li Y.M., Wei L.Q. Temporal and spatial characterization of mononuclear phagocytes in circulating, lung alveolar and interstitial compartments in a mouse model of bleomycin-induced pulmonary injury. *Journal of immunological methods*, 2014, Vol. 403, no. 1-2, pp. 7-16.

42. Kelley S.M., Ravichandran K.S. Putting the brakes on phagocytosis: "don't-eat-me" signaling in physiology and disease. *EMBO reports*, 2021, Vol. 22, no. 6, pp. e52564.
43. Komlósi Z.I., van de Veen W., Kovács N., Szűcs G., Sokolowska M., O'Mahony L., Akdis M., Akdis C.A. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. *Molecular aspects of medicine*, 2022, Vol. 85, pp. 100995.
44. Kopf M., Schneider C., Nobs S.P. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells. *Nature immunology*, 2015, Vol. 16, no. 1, pp. 36–44.
45. Kulkarni N., Pierse N., Rushton L., Grigg J. Carbon in airway macrophages and lung function in children. *The New England journal of medicine*, 2006, Vol. 355, no. 1, pp. 21-30.
46. Kuo C.H., Tsai M.L., Li C.H., Hsiao H.P., Chao M.C., Lee M.S., Lin Y.C., Hung C.H. Altered Pattern of Macrophage Polarization as a Biomarker for Severity of Childhood Asthma. *Journal of inflammation research*, 2021, Vol. 14, pp. 6011–6023.
47. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nature immunology*, 2017, Vol. 18, no. 10, pp. 1076–1083.
48. Lauzon-Joset J.F., Marsolais D., Langlois A., E.Y.B. Dysregulation of alveolar macrophages unleashes dendritic cell-mediated mechanisms of allergic airway inflammation. *Mucosal immunology*, 2014, Vol. 7, no. 1, pp. 155–164.
49. Li C.H., Tsai M.L., Chiou H.C., Lin Y.C., Liao W.T., Hung C.H. Role of Macrophages in Air Pollution Exposure Related Asthma. *International journal of molecular sciences*, 2022. Vol. 23, no. 20, pp. 12337.
50. Li T., Kong L., Li X., Wu S., Attri K. S., Li Y., Gong W., Zhao B., Li L., Herring L.E., Asara J. M., Xu L., Luo X., Lei Y.L., Ma Q., Seveau S., Gunn J.S., Cheng X., Singh P.K., Green D. R., Wang H., Wen H. *Listeria monocytogenes* upregulates mitochondrial calcium signalling to inhibit LC3-associated phagocytosis as a survival strategy. *Nature microbiology*, 2021, Vol. 6, no. 3, pp. 366–379.
51. Li Y., Yong Y.L., Yang M., Wang W., Qu X., Dang X., Shang D., Shao Y., Liu J., Chang Y. Fine particulate matter inhibits phagocytosis of macrophages by

disturbing autophagy. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2020, Vol. 34, no. 12, pp. 16716-16735.

52. Lim J., Park H., Heisler J., Maculins T., Roose-Girma M., Xu M., Mckenzie B., van Lookeren Campagne M., Newton K., Murthy A. Autophagy regulates inflammatory programmed cell death via turnover of RHIM-domain proteins. *eLife*, 2019, Vol. 8, pp. e44452.

53. Magné J., Green D.R. LC3-associated endocytosis and the functions of Rubicon and ATG16L1. *Science advances*, 2022, Vol. 8, no. 43, pp. eabo5600.

54. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000prime reports*, 2014, Vol. 6, pp. 13.

55. Martinez J., Almendinger J., Oberst A., Ness R., Dillon C.P., Fitzgerald P., Hengartner M.O., Green D.R. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha (LC3)-associated phagocytosis is required for the efficient clearance of dead cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, Vol. 108, no. 42, pp. 17396-17401.

56. Martinez J., Malireddi R.K., Lu Q., Cunha L.D., Pelletier S., Gingras S., Orchard R., Guan J.L., Tan H., Peng J., Kanneganti T.D., Virgin H.W., Green D.R. Molecular characterization of LC3-associated phagocytosis reveals distinct roles for Rubicon, NOX2 and autophagy proteins. *Nature cell biology*, 2015, Vol. 17, no. 7, pp. 893–906.

57. Martinez J., Cunha L.D., Park S., Yang M., Lu Q., Orchard R., Li Q.Z., Yan M., Janke L., Guy C., Linkermann A., Virgin H.W., Green D.R. Corrigendum: Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells. *Nature*, 2016, Vol. 539, no. 7627, pp. 124.

58. Martinez J., Cunha L.D., Park S., Yang M., Lu Q., Orchard R., Li Q.Z., Yan M., Janke L., Guy C., Linkermann A., Virgin H.W., Green D.R. Retraction Note: Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells. *Nature*, 2022, Vol. 609, no. 7927, pp. 640.

59. Masud S., Prajsnar T.K., Torraca V., Lamers G.E.M., Benning M., Vaart M.V.D., Meijer A.H. Macrophages target Salmonella by Lc3-associated phagocytosis in a systemic infection model. *Autophagy*, 2019, Vol. 15, no. 5, pp. 796–812.
60. Masud S., van der Burg L., Storm L., Prajsnar T. K., Meijer A.H. Rubicon-Dependent Lc3 Recruitment to Salmonella-Containing Phagosomes Is a Host Defense Mechanism Triggered Independently From Major Bacterial Virulence Factors. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2019, Vol. 9, pp. 279.
61. Matsunaga K., Saitoh T., Tabata K., Omori H., Satoh T., Kurotori N., Maejima I., Shirahama-Noda K., Ichimura T., Isobe T., Akira S., Noda T., Yoshimori T. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nature cell biology*, 2009, Vol. 11, no. 4, pp. 385-396.
62. Mehta P., Henault J., Kolbeck R., Sanjuan M.A. Noncanonical autophagy: one small step for LC3, one giant leap for immunity. *Current opinion in immunology*, 2014, Vol. 26, pp. 69–75.
63. Melgert B.N., ten Hacken N.H., Rutgers B., Timens W., Postma D.S., Hylkema M.N. More alternative activation of macrophages in lungs of asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2011, Vol. 127, no. 3, pp. 831-833.
64. Minnullina L., Kostennikova Z., Evtugin V., Akosah Y., Sharipova M., Mardanova A. Diversity in the swimming motility and flagellar regulon structure of uropathogenic *Morganella morganii* strains. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 111-122.
65. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes & development*, 2007, Vol. 21, no. 22, pp. 2861-2873.
66. Morioka S., Maueröder C., Ravichandran K.S. Living on the Edge: Efferocytosis at the Interface of Homeostasis and Pathology. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 5, pp. 1149-1162.
67. Morrow P.E. Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*, 1988, Vol. 10, no. 3, pp. 369-384.

68. Murray P.J. Macrophage Polarization. *Annual review of physiology*, 2017, Vol. 79, pp. 541–566.
69. Nagata S., Hanayama R., Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 5, pp. 619-630.
70. Natália de Souza X.C., Ribeiro Júnior G., Dos Santos Alemany A.A., Belotti L., Schalch A.S., Cavalcante M.F., Ribeiro S., Veras M.M., Kallás E.G., Saldiva P.H.N., Dolhnikoff M., Ferraz da Silva L.F. Air pollution impairs recovery and tissue remodeling in a murine model of acute lung injury. *Scientific reports*, 2020, Vol. 10, no. 1, pp. 15314.
71. Rahmani H., Sadeghi S., Taghipour N., Roshani M., Amani D., Ghazanfari T., Mosaffa N. The Effects of Particulate Matter on C57BL/6 Peritoneal and Alveolar Macrophages. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 2020, Vol. 19, no. 6, pp. 647-659.
72. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *The Journal of cell biology*, 1963, Vol. 17, no. 1, pp. 208-212.
73. Rodriguez-Manzanet R., Sanjuan M.A., Wu H.Y., Quintana F.J., Xiao S., Anderson A.C., Weiner H.L., Green D.R., Kuchroo V.K. T and B cell hyperactivity and autoimmunity associated with niche-specific defects in apoptotic body clearance in TIM-4-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, Vol. 107, no. 19, pp. 8706-8711.
74. Sanjuan M.A., Dillon C.P., Tait S.W., Moshiah S., Dorsey F., Connell S., Komatsu M., Tanaka K., Cleveland J.L., Withoff S., Green D.R. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature*, 2007, Vol. 450, no. 7173, pp. 1253-1257.
75. Sanjuan M.A., Green D.R. Eating for good health: linking autophagy and phagocytosis in host defense. *Autophagy*, 2008, Vol. 4, no. 5, pp. 607-611.
76. Sanjuan M.A., Milastra S., Green D.R. Toll-like receptor signaling in the lysosomal pathways. *Immunological reviews*, 2009, Vol. 227, no. 1, pp. 203-220.
77. Satyavarapu E.M., Nath S., Mandal C. Desialylation of Atg5 by sialidase (Neu2) enhances autophagosome formation to induce anchorage-dependent cell death in ovarian cancer cells. *Cell death discovery*, 2021, Vol. 7, no. 1, pp. 26.

78. Shintani T., Klionsky D.J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science (New York, N.Y.)*, 2004, Vol. 306, no. 5698, pp. 990-995.
79. Sokolowska M., Chen L.Y., Liu Y., Martinez-Anton A., Logun C., Alsaaty S., Cuento R.A., Cai R., Sun J., Quehenberger O., Armando A.M., Dennis E.A., Levine S.J., Shelhamer J.H. Dysregulation of lipidomic profile and antiviral immunity in response to hyaluronan in patients with severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2017, Vol. 139, no. 4, pp. 1379–1383.
80. Song C., Luo L., Lei Z., Li B., Liang Z., Liu G., Li D., Zhang G., Huang B., Feng Z. H. IL-17-producing alveolar macrophages mediate allergic lung inflammation related to asthma. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 2008, Vol. 181, no. 9, pp. 6117-6124.
81. Soukup J.M., Becker S. Human alveolar macrophage responses to air pollution particulates are associated with insoluble components of coarse material, including particulate endotoxin. *Toxicology and applied pharmacology*, 2001, Vol. 171, no. 1, pp. 20–26.
82. Stern S.T., Adisheshaiah P.P., Crist R.M. Autophagy and lysosomal dysfunction as emerging mechanisms of nanomaterial toxicity. *Particle and fibre toxicology*, 2012, Vol. 9, pp. 20.
83. Sun Q., Westphal W., Wong K.N., Tan I., Zhong Q. Rubicon controls endosome maturation as a Rab7 effector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, Vol. 107, no. 45, pp. 19338-43.
84. Tabata K., Matsunaga K., Sakane A., Sasaki T., Noda T., Yoshimori T. Rubicon and PLEKHM1 negatively regulate the endocytic/autophagic pathway via a novel Rab7-binding domain. *Molecular biology of the cell*, 2010, Vol. 21, no. 23, pp. 4162-72.
85. Terashima T., Wiggs B., English D., Hogg J.C., van Eeden S.F. Phagocytosis of small carbon particles (PM10) by alveolar macrophages stimulates the release of polymorphonuclear leukocytes from bone marrow. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1997, Vol. 155, no. 4, pp. 1441-7.

86. Tsou C.L., Peters W., Si Y., Slaymaker S., Aslanian A.M., Weisberg S.P., Mack M., Charo I.F. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites. *The Journal of clinical investigation*, 2007, Vol. 117, no. 4, pp. 902-9.
87. Wong S.W., Sil P., Martinez J. Rubicon: LC3-associated phagocytosis and beyond. *The FEBS journal*, 2018, Vol. 285, no. 8, pp. 1379-1388.
88. Wu D.J., Adamopoulos I.E. Autophagy and autoimmunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 2017, Vol. 176, pp. 55-62.
89. Xiong Q., Ru Q., Chen L., Yue K., Tian X., Ma B., Liu L., Wu R., Xu C., Pi M., Li C. Combined effects of fine particulate matter and lipopolysaccharide on apoptotic responses in NR8383 macrophages. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 2015, Vol. 78, no. 7, pp. 443-52.
90. Yang C.S., Lee J.S., Rodgers M., Min C.K., Lee J.Y., Kim H.J., Lee K.H., Kim C.J., Oh B., Zandi E., Yue Z., Kramnik I., Liang C., Jung J.U. Autophagy protein Rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation. *Cell host & microbe*, 2012, Vol. 11, no. 3, pp. 264-276.
91. Yang J., Scicluna B.P., van Engelen T.S.R., Bonta P.I., Majoor C.J., Van't Veer C., de Vos A.F., Bel E.H., van der Poll T. Transcriptional changes in alveolar macrophages from adults with asthma after allergen challenge. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 7, pp. 2218-2222.
92. 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. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 1, pp. 79-91.
93. Yu L., Strandberg L., Lenardo M.J. The selectivity of autophagy and its role in cell death and survival. *Autophagy*, 2008, Vol. 4, no. 5, pp. 567-573.
94. Yu Y.R., Hotten D.F., Malakhau Y., Volker E., Ghio A.J., Noble P.W., Kraft M., Hollingsworth J.W., Gunn M.D., Tighe R.M. Flow Cytometric Analysis of Myeloid Cells in Human Blood, Bronchoalveolar Lavage, and Lung Tissues. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2016, Vol. 54, no. 1, pp. 13-24.



95. Ząsłona Z., Przybranowski S., Wilke C., van Rooijen N., Teitz-Tennenbaum S., Osterholzer J.J., Wilkinson J.E., Moore B.B., Peters-Golden M. Resident alveolar macrophages suppress, whereas recruited monocytes promote, allergic lung inflammation in murine models of asthma. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 2014, Vol. 193, no. 8, pp. 4245-4253.
96. Zhang P., Zhu J., Zhang L., Lv X., Guo D., Liao L., Huang S., Peng Z. The Effects of Ginkgo biloba Extract on Autophagy in Human Macrophages Stimulated by Cigarette Smoke Extract. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 2023, Vol. 28, no. 3, pp. 50.
97. Zhao C., Pu W., Niu M., Wazir J., Song S., Wei L., Li L., Su Z., Wang H. Respiratory exposure to PM2.5 soluble extract induced chronic lung injury by disturbing the phagocytosis function of macrophage. *Environmental science and pollution research international*, 2022, Vol. 29, no. 10, pp. 13983–13997.
98. Zhong Y., Wang Q.J., Li X., Yan Y., Backer J.M., Chait B.T., Heintz N., Yue Z. Distinct regulation of autophagic activity by Atg14L and Rubicon associated with Beclin 1-phosphatidylinositol-3-kinase complex. *Nature cell biology*, 2009, Vol. 11, no. 4, pp. 468–476.
99. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., Leenen P.J., Liu Y.J., MacPherson G., Randolph G. J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 16, pp. e74-80.