

ИММУНОЛОГИЯ

Обзорная статья

УДК 616-002:571.27

EDN: PVNTTO

<http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2026-2-213-224>



Современные подходы к управлению фенотипическим балансом макрофагов для модуляции иммунитета при хроническом воспалении

Наталья Владиславовна Колесникова¹, Глеб Павлович Чупрынин¹,
Карина Игоревна Мелконян¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Глеб Павлович Чупрынин, chupryningp@ksma.ru

Аннотация. Заживление ран кожного покрова представляет собой каскад сложных биологических процессов, обеспечивающих восстановление тканей, одним из ключевых звеньев которого является поляризация макрофагов, регулирующая переход от воспалительного к противовоспалительному состоянию. Нарушения этого процесса приводят к хроническому воспалению, фиброзу и затягиванию восстановления тканей. Современные исследования, направленные на коррекцию микроокружения в раневом ложе посредством иммуномодуляции, сосредоточены на использовании цитокинов и факторов роста, таких как IL-4, IL-10, PDGF, VEGF, IGF-1, FGF-10 и др., для модуляции активности макрофагов. Все эти биомолекулы, включенные в наноматериалы и системы доставки, способствуют ускорению заживления, снижению рубцевания и регулированию воспаления. В онкологии и воспалительных заболеваниях также изучается возможность переключения макрофагов между M1/M2 фенотипами для достижения терапевтических целей. Эффективность таких подходов повышается за счет использования современных носителей, обеспечивающих целевую доставку и регуляцию высвобождения цитокинов. В данной работе рассматриваются современные достижения применения цитокинов и факторов роста включенных в различные системы для модуляции макрофагов и их фенотипов, и использования их для разработки персонализированных и эффективных методов лечения как различных патологий, так и в особенности поврежденный кожного покрова.

Ключевые слова: цитокины, иммуномодуляция, иммунные клетки, активация макрофагов

Для цитирования: Колесникова Н. В., Чупрынин Г. П., Мелконян К. И. Современные подходы к управлению фенотипическим балансом макрофагов для модуляции иммунитета при хроническом воспалении // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2026. Т. 17, вып. 2. С. 213–224. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2026-2-213-224>.

IMMUNOLOGY

Review article

Contemporary strategies for modulating immune response by regulating the M1/M2 macrophage phenotype balance through cytokines and growth factors

Natalia V. Kolesnikova¹, Gleb P. Chuprynin¹, Karina I. Melkonian¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Gleb P. Chuprynin, chupryningp@ksma.ru

Abstract. Skin wound healing is a cascade of complex biological processes that ensure tissue repair, one of the key mechanisms being macrophage polarization, which regulates the transition from a pro-inflammatory to an anti-inflammatory state. Disruptions in this process lead to chronic inflammation, fibrosis, and delayed tissue recovery. Current research aimed at modifying the wound bed microenvironment through immunomodulation focuses on the use of cytokines and growth factors such as IL-4, IL-10, PDGF, VEGF, IGF-1, FGF-10, and others to modulate macrophage activity. All these biomolecules, when incorporated into nanomaterials and delivery systems, help accelerate healing, reduce scarring, and regulate inflammation. In oncology and inflammatory diseases, the possibility

of switching macrophages between M1 and M2 phenotypes is also being studied to achieve therapeutic goals. The effectiveness of such approaches is enhanced by the use of modern carriers that ensure targeted delivery and controlled release of cytokines. This work reviews recent advances in the application of cytokines and growth factors incorporated into various systems to modulate macrophages and their phenotypes, as well as their use in developing personalized and effective treatments for various pathologies, particularly skin injuries.

Keywords: cytokines, immunomodulation, immune cells, macrophage activation

For citation: Kolesnikova N. V., Chuprynin G. P., Melkonian K. I. [Contemporary strategies for modulating immune response by regulating the M1/M2 macrophage phenotype balance through cytokines and growth factors]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Vol. 17, iss. 2 (2026): pp. 213-224. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2026-2-213-224>.

Введение

Процесс заживления представляет собой многофакторный и строго регулируемый биологический механизм, в основе которого лежит последовательная смена этапов гемостаза, воспаления и пролиферации [Deng et al., 2024]. При этом механизм восстановления поврежденных тканей представляет собой сложные взаимодействия между иммунными и неиммунными клетками, компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ), а также множеством растворимых медиаторов, таких как цитокины, хемокины и факторы роста, формирующие общую сеть, которая играет ключевое значение в регуляции этапов заживления [Tottoli, 2020; Piirponen, Li, Landén, 2020]. В результате нарушения этого механизма затягивается восстановление тканей и повышается риск развития осложнений и инфицирования ран [El Ayad, Jay, Prasai, 2020; Razyeva et al, 2021].

Среди процессов, обеспечивающих динамичное и поэтапное заживление, особое значение имеет поляризация макрофагов – ключевой механизм регуляции микроокружения в раневом ложе. Поляризация макрофагов обеспечивает своевременную смену их фенотипов с провоспалительного на противовоспалительный после устранения патогенов и апоптотических клеток на ранних этапах, что предотвращает избыточное воспаление, способствует завершению процессов очищения раны, а также стимулирует пролиферацию клеток и васкуляризацию для эффективного и полноценного заживления. При этом в случае гиперактивации макрофагов при их дисбалансе или нарушении поляризации происходит сбой регуляции раневого микроокружения, провоцируя хроническое воспаление, повреждение тканей, фиброз и аутоиммунные расстройства [Luo et al., 2024].

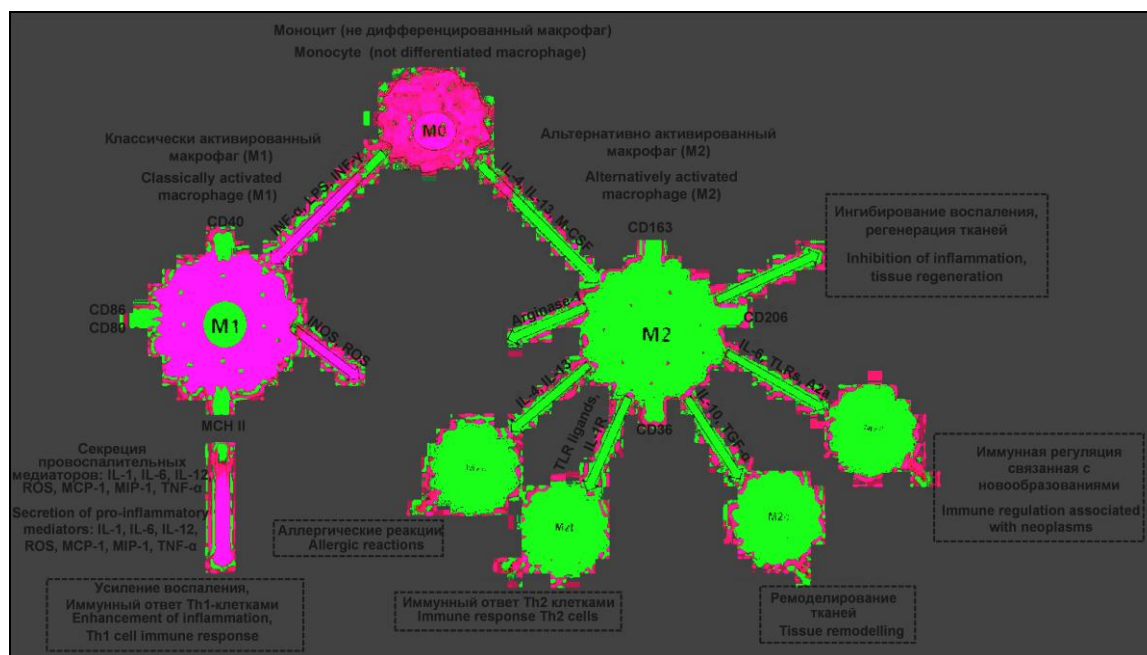
Для коррективки чрезмерного воспаления применяют иммуномодулирующие препараты, которые посредством воздействия на иммунокомпетентные клетки нормализуют иммунный ответ, регулируют выработку цитокинов и восстанавливают баланс цитокинов, тем самым снижая хроническое воспаление и способствуя восстановлению тканевого гомеостаза [Быкова и др., 2023; Нестерова, Халтурина, 2024]. В качестве перспективных агентов для коррекции баланса макрофагов рассматривается применение цитокинов благодаря их иммуномодулирующим свойствам. Они посредством модуляции сигнальных путей, регуляции транскрипционных факторов (NF-κB, STAT1/STAT6) и координации межклеточных взаимодействий способны направлять дифференцировку макрофагов в провоспалительный или противовоспалительный фенотип [Федоров и др., 2022]. Более подробная схема поляризации фенотипов макрофагов изображена на рисунке.

Дисрегуляция поляризации макрофагов как ключевой фактор хронизации процесса репарации

Макрофаги являются одними из ключевых клеток врожденного иммунитета, обеспечивая при этом распознавание и уничтожение патогенных агентов и участвуя в поддержании гомеостаза [Barman, Koh, 2020]. Особенность этих клеток состоит в их пластичности, в способности к динамической смене своих фенотипов в зависимости от сигналов микроокружения: при преобладании липополисахарида (ЛПС) или гамма-интерферона (IFN-γ) происходит дифференцировка в провоспалительный фенотип (M1), тогда как в случае высокого уровня противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10), макрофаги приобретают противовоспалительный фенотип (M2).

Поляризованные макрофаги M1-фенотипа стимулируют воспаление благодаря повышенной экспрессии воспалительных факторов: цитокинов и факторов роста (интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-12 (IL-12), фактор некроза опухоли-α (TNF-α)), активные формы кислорода (АФК) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS)), хемокины (моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1/CCL2), макрофагальный воспалительный белок 2 (MIP-2/CCL4)) и ферменты (циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2)) [Delprat et al., 2020; Ross, Devitt, Johnson, 2021; Yu et al., 2022; Xiaoye et al., 2024]. Помимо этого, макрофаги, преимущественно поляризованные в M1-фенотип, осуществляют антигенпрезентирующую функцию, что играет существенную роль в инициации адаптивного иммунного ответа. Данные клетки реализуют комплексный процесс захвата, процессинга и презентации антигенов посредством молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II), локализованных на клеточной по-

верхности. Костимуляторные молекулы CD40, CD80 и CD86, экспрессируемые на поверхности макрофагов, обеспечивают эффективное взаимодействие с Т-лимфоцитами в ходе реализации антигенпрезентирующей функции.



Общая схема поляризации макрофагов, проиллюстрированная согласно последним представлениям о классификации макрофагов (по Z. H. U. Xiaoye и соавт., а также Y. Yu и соавт. [Yu et al., 2022; Xiaoye et al., 2024])

[General scheme of macrophage polarization (according to Xiaoye Z. H. U. and colleagues; Yu Y. and colleagues); [Yu et al., 2022; Xiaoye et al., 2024]]]

CD40, представляющий собой трансмембранный гликопротеин I типа, экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток, включая макрофаги. Его активация стимулирует продукцию медиаторов воспаления, в частности АФК и IL-12, что определяет направленность поляризации макрофагов в сторону M1-фенотипа [Zhang et al., 2025; Chen et al., 2025]. Рецепторы CD80 и CD86 являются костимулирующими молекулами и совместно с главным комплексом гистосовместимости МНС II обеспечивают презентацию антигена и взаимодействие макрофагов с Т-лимфоцитами. Последнее способствует продуктивному взаимодействию с Т-клетками, особенно с Т-хелперами 1 типа (Th1), что существенно усиливает иммунный ответ против внутриклеточных патогенов, включая вирусы и облигатные бактерии [Chen et al., 2022; Aktay-Cetin et al., 2025].

В то же время поляризация макрофагов в сторону M2-фенотипа происходит под действием ответа Т-хелперов 2 типа (Th2) в виде увеличения концентрации таких цитокинов, как IL-4, интерлейкин-13 (IL-13), а также колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF). Макрофаги M2-фенотипа характеризуются высокой секрецией аргиназы-1 (Arg-1), которая катализирует превращение L-аргинина в орнитин и мочевину. Данный процесс ингибирует синтез оксида азота (NO), поскольку конкуренция за L-аргинин подавляет активность индуцируемой NO-синтазы (iNOS) [Ishida, 2023; Walvekar, 2025].

CD163 и CD206 представляют собой ключевые маркеры, характеризующие M2-фенотип макрофагов. Данные рецепторы, известные как «рецепторы-мусорщики», участвуют в распознавании и связывании разнообразных лигандов, а также играют важную роль в элиминации патогенов, онкогенных и поврежденных клеток. Главной задачей рецептора CD163 при гемолизе является обеспечение устранения комплексов гемоглобин-гаптоглобин, а также распознавание бактериальных агентов. Его экспрессия увеличивается при повышении уровня IL-10, тогда как IL-4 и IL-13 стимулируют повышение экспрессии CD206 – рецептора маннозы 1 С-типа, способного связывать и обнаруживать широкий спектр лигандов, таких как гормоны, коллаген, манноза, CpG-сигнатуры, аллергены и метаболиты микроорганизмов. Известно, что и CD206, и CD163 принимают участие в эндоцитозе, перемещаясь между эндосомами и клеточной поверхностью [Nielsen et al., 2020]. Кроме этого, они способствуют фагоцитозу и удалению поврежденных клеток, а также секреции противовоспалительных цитокинов и факторов роста, за счет чего осуществляется участие макрофагов M2-фенотипа в процессах регенерации тканей и иммунный гомеостаз [Scopelliti et al., 2021].

В свою очередь макрофаги M2-фенотипа разделяют на разные подтипы (M2a, M2b, M2c, M2d) в зависимости от преобладания различных иммунных медиаторов. Так, повышенный уровень IL-4 и IL-13 приводит к формированию макрофагов M2a, основное предназначение которых – участие в фагоцитозе апопти-

ческих клеток, в аллергических реакциях, иницировании ремоделирования поврежденных тканей и в иммунном ответе Th2-клеток [Zhang, Sioud, 2023; Jinno et al., 2024; Xin et al., 2025].

В роли регуляторных макрофагов выступают макрофаги M2b-подтипа, активация которых реализуется посредством комбинации иммунокомплексов с лигандами IL-1 β Ra/TLR. Данные клетки секретируют как провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1 β и TNF- α), так и противовоспалительные цитокины (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), IL-4, IL-10), осуществляя поддержание равновесия в иммунных и воспалительных реакциях [Singer et al., 2024; Kulakova et al., 2024]. Макрофаги M2c-подтипа, известные также как альтернативно активированные / деактивированные макрофаги, занимают ключевое место в поддержании тканевого гомеостаза и разрешении воспалительных реакций. Их подтип характеризуется высокой экспрессией ряда поверхностных рецепторов – CD14, CD169, CD163 и CD206, которые не только служат диагностическими маркерами данного подтипа, но и активно участвуют в реализации его биологических функций. Дифференцировка макрофагов в M2c происходит под воздействием повышенных уровней глюкокортикоидов и IL-10. Приобретая противовоспалительные свойства, эти клетки начинают секретировать трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), который эффективно нейтрализует провоспалительную активность макрофагов M1-фенотипа, тем самым сдерживая избыточный воспалительный ответ [Oates et al., 2022; Lee et al., 2025; Shen, Chen, 2025].

Макрофаги M2d, называемые также макрофагами, ассоциированными с опухолью (tumor associated macrophages, TAM), участвуют в процессах ангиогенеза, метастазирования, иммуносупрессии и формирования опухолей. Активация TAM происходит под совокупным действием ряда факторов: высокого уровня цитокинов IL-10, TGF- β и VEGF, взаимодействия с лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR), а также связывания с поверхностным рецептором макрофагов M1-фенотипа аденозином 2-го типа (A2AR). Особую значимость приобретает гипоксия, выражаемая как пониженное содержание кислорода в микроокружении опухоли, которое усиливает проопухолевую активность TAM [Gu et al., 2022; Mamilos et al., 2023; Kim et al., 2024].

Ключевой патологической особенностью длительно незаживающих или хронических ран является нарушение скоординированной смены фаз раневого процесса, наблюдается чрезмерное воспаление, преобладание провоспалительных цитокинов, протеаз, наряду с ингибированием процессов ангиогенеза и реэпителизации [Kathawala et al., 2019].

При хроническом воспалении наблюдается два ключевых патологических процесса, связанных с макрофагами. Первый патологический процесс характеризуется дисбалансом фенотипов макрофагов с преобладанием M1-фенотипа, что приводит к избыточной секреции провоспалительных медиаторов, включая АФК, металлопротеиназы (ММП-1, ММП-2, ММП-9) и цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6) при одновременном снижении уровня их ингибиторов. Вторым процессом является нарушение клеточной кооперации: происходит сбой и утрата взаимодействия между макрофагами и неиммунными клетками (фибробластами, эпителиоцитами, резидентными стволовыми клетками). При этом в ходе длительного воспаления у макрофагов наблюдается снижение их фагоцитарной активности, эффективности устранения чужеродных агентов и апоптотических клеток, повышается секреция провоспалительных цитокинов для привлечения большего количества макрофагов и их стимуляции перехода в M1-фенотип [Aitcheson et al., 2021; Zeng, Liu, 2021; Rehak et al., 2022; Luchian et al., 2022].

Результаты

Современные подходы к использованию лекарственных средств для эффективного заживления, в особенности при хроническом воспалении, включают стратегию модуляции иммунного ответа в микроокружении раны, стимуляции противовоспалительного звена иммунитета для предотвращения хронического воспаления, а также стабилизации соотношения макрофагов и их функционального состояния [Torregrossa et al., 2021; Sharifiaghdam et al., 2022]. Методы регуляции фенотипа макрофагов в хронических ранах характеризуются широким разнообразием, включая применение различных цитокинов, включенных в наноматериалы и биоинженерные конструкции [Joorgabloo, Liu, 2022; Mao et al., 2022; He et al., 2023]. Ниже, в таблице, представлен обзор современных экспериментальных исследований, посвященных использованию цитокинов для модуляции соотношения M1/M2 фенотипов макрофагов.

Регуляция M1/M2-поляризации макрофагов цитокинами
[Cytokine-mediated regulation of M1/M2 macrophage polarization]

Цитокин	Поляризация макрофагов	Линия клеток/животные	Маркеры модуляции	Ссылка
IL-4	M2-фенотип	Макрофаги костного мозга мыши линии C57BL/6	↑ экспрессия CD206; ↓ экспрессия CD86; ↑ уровень IL-10	Tian et al., 2021
IL-4, IFN- γ	M2-фенотип	Макрофаги мыши линии RAW 264.7	↓ уровень IL-6 и TNF- α ; ↑ уровень Arg-1 и IL-10; изменение морфологии типичной для M2-фенотипа	Gao et al., 2018

Цитокин	Поляризация макрофагов	Линия клеток/животные	Маркеры модуляции	Ссылка
IL-4	M2-фенотип	Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК); Макрофаги линии KG-1 и линии J774A	↓ уровень TNF- α , iNOS; ↑ уровень Arg-1 и IL-10; ↑ количество рецепторов CD206, CD163	Shahbazi et al., 2018
IL-10, PDGF, VEGF	M2-фенотип	Макрофаги мыши линии RAW264.7, клетки HUVEC	↓ уровень TNF- α , IL-6 и MCP-1; ↑ экспрессия генов JAK11, STAT32 сигнального пути JAK1, ↓ ингибирование сигнального пути NF- κ B; ↓ экспрессия генов VCAM-13, ICAM-14 и COX-25	Kuan et al., 2025
IGF-1C	M2-фенотип	Перитонеальные макрофаги мышей линии BALB/c/peritoneal macrophages from BALB/c mice	↓ активность миелопероксидазы; ↑ секреция простагландина E2 (PGE ₂); ↑ уровень CD206 и IL-10; ↑ количества CD206 ⁺ клеток и ↓ количества iNOS ⁺ клеток	Cao et al., 2020
IFN- γ	Реполяризация макрофагов с M2-фенотипа в M1-фенотип	Макрофаги линии THP-1	↑ уровень iNOS, TNF- α ; ↑ количества CD80 ⁺ клеток; ↓ количества CD206 ⁺ клеток	Chen et al., 2025
FGF-10	M2-фенотип	Макрофаги линии F4/80+Ly6G	↑ CD206 ⁺ iNOS ⁺ ; ↓ CD206 ⁺ iNOS ⁺ ; ↑ экспрессия генов-медиаторов M2 (Arg-1, TGF- β , YM1/CLP, IL-10, CD163, CD206); ↓ экспрессия NOS2	Feng et al., 2025
		Мыши линии C57BL/6	↓ уровень MIP-2 и секреция IL-1 β , IL-6 и TNF- α ; ↑ общего количества макрофагов	
IL-25 (IL-17E)	M2-фенотип	Моноциты линии THP-1	↓ уровень TNF- α , IL-1 β ; ↑ уровень Arg-1 и CD206; ↑ сигнального пути PI3K/Akt/mTOR	Li et al., 2022
IL-36 α	M1-фенотип	Клетки линии B16-vec; Макрофаги костного мозга линии мышей C57BL/6	↓ экспрессия ARG-1, Ym-1, IL-10 и IL-1R; ↑ экспрессия IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α и iNOS, NAP-3/ CXCL1, MIP2- α ; ↓ сигнального пути JAK1/STAT6 (↓ уровень фосфорилирования JAK1, STAT6)	Lou et al., 2023
		Мыши C57BL/6	↑ выживаемость мышей при ↑ экспрессии IL-36 α ; сверхэкспрессия IL-36 α ↑ инфильтрацию макрофагами МНС II ^{high} ; ↓ количество CD8 ⁺ клеток, Т-регуляторных клеток	
IL-12	M1-фенотип	Макрофаги RAW264.7 мыши, моноциты лейкоцитарной пленки	↑ уровень IFN- γ и уровень NO; ↑ уровень CD86, IL-10; ↓ уровень CD163	Silveira et al., 2025

Примечание: IL-4 – интерлейкин-4; CCL22 – хемокин 22 мотива С-С; BMSC – стволовые клетки костного мозга; CD206 – маннозный рецептор С 1-го типа; CD86 – костимулирующая молекула, антигенпрезентирующих клеток; IL-10 – интерлейкин-10; Col II – коллаген II типа; IL-6 – интерлейкин – 6; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; Arg-1 – аргиназа-1; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; CD163 – рецептор-мусорщик специфичный для макрофагов; TLR1 – толл-подобный рецептор 1; TLR8 – толл-подобный рецептор 8; TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста- β 1; Col I – коллаген I типа; Col III – коллаген III типа; α -SMA – гладкомышечный α -актин; MMP1 – матриксная металлопротеиназа-1; ERK1 (MAPK3) – белок, участвующий в сигнальном пути MAPK; ERK2 – белок-киназа семейства митоген-активируемых протеинов (MAPK); Akt – протеинкиназа В; MCP-1/CCL2 – моноцитарный хемотаксический белок 1; JAK1 – ген, кодирующий тирозинкиназу человека; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT; VCAM-1 – ген, кодирующий белок VCAM-1; ICAM-1 – ген, кодирующий молекулу клеточной адгезии; COX-2 – ген, кодирующий циклооксигеназу-2; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; CD80 – мембранный белок В7, тип I; NOS2 – синтаза оксида азота 2, хитиназоподобный белок 3, YM1/CLP – специфичный для грызунов хитиназоподобный белок; IL-1R – рецептор интерлейкина IL-1; IL-12 – интерлейкин-12; NAP-3/CXCL1 – нейтрофил-активирующий белок 3; MIP2- α /CXCL2 – макрофагальный воспалительный белок 2- α ; MIP2b/CXCL3 – макрофагальный воспалительный белок-2- β ; IL-36 α – интерлейкин-36 α (изоформа IL-36); MIG/CXCL9 – хемоаттрактант Т-клеток; (IP-10/CXCL10) – интерферон- γ -индуцированный белок 10; CCL17 – хемокиновый лиганд 17; NO – оксид азота.

Экспериментальные работы, посвященные методам иммунорегуляции иммунокомпетентных клеток, а именно макрофагов, при лечении различных патологий, представляют собой важный и перспективный подход в современной медицине. Для направленной модуляции поляризации макрофагов в сторону M2-фенотипа применяют как противовоспалительные интерлейкины IL-4 и IL-10 [Gao et al., 2018; Shahbazi et al., 2018; Cao et al., 2020; Tian et al., 2021; Mao et al., 2022; Kuan et al., 2025], так и различные факторы роста, например, фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста фибробластов-10 (FGF-10), включенные в различные биоматериалы или системы доставки для повышения эффективности их иммуномодуляции [Cao et al., 2020; Lou et al., 2023; Feng et al., 2025].

Воздействие IL-4 на макрофаги различных линий индуцирует их поляризацию в M2-фенотип, что проявляется в росте экспрессии IL-10 и Arg-1 при одновременном подавлении маркеров M1-фенотипа, что делает его перспективным агентом для терапии, направленной на заживление тканей и коррекцию макрофагального дисбаланса [Gao et al., 2018; Shahbazi et al., 2018; Tian et al., 2021]. Комбинация IL-10, PDGF и VEGF оказывает синергический иммуномодулирующий эффект, превосходящий действие каждого фактора в отдельности. Она эффективно подавляет провоспалительный ответ (снижает уровни TNF- α , IL-6 и MCP-1/CCL2) и одновременно активирует прорегенеративные механизмы посредством индукции экспрессии генов JAK1 и STAT3, что стимулирует передачу сигналов через путь JAK1/STAT3 – ключевой регулятор M2-поляризации. Этот комплексный эффект делает указанную комбинацию перспективной для терапии состояний, требующих оптимизации заживления ран, минимизации фиброза, разрешения хронического воспаления или стимуляции ангиогенеза в ишемизированных тканях [Cao et al., 2020]. Поляризация перитонеальных макрофагов мышей линии BALB/c в сторону M2-фенотипа с помощью IGF-1C демонстрировала снижение активности миелопероксидазы, усиления секреции простагландина E₂ (PGE₂), что может быть использовано в качестве перспективного метода для стимуляции репаративных процессов и подавления хронического воспаления в клинических условиях [Chen et al., 2025].

Модуляция макрофагов играет существенную роль в развитии неопластических процессов, что обусловлено увеличением популяции M1-макрофагов и одновременным подавлением M2-макрофагов. Так, например, IFN- γ , добавленный в экзосомы, способствует эффективной реполяризации фенотипов макрофагов линии THP-1 из M2-фенотипа в M1-фенотип. При сравнении с действием свободного IFN- γ данный механизм приводит к более значительному повышению уровней iNOS и TNF- α , увеличению доли CD80⁺-клеток и снижению количества CD206⁺-клеток [Feng et al., 2025].

Применение цитокинов IL-36 α и IL-12 демонстрирует поляризацию макрофагов в сторону M1-фенотипа. Под действием IL-36 α снижается экспрессия маркеров M2-фенотипа (ARG-1, Ym-1, IL-10, IL-1R) и одновременно возрастает продукция провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , iNOS), а также хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL3). В то же время IL-12 индуцирует поляризацию макрофагов в сторону M1-фенотипа благодаря повышению секреции IFN- γ , что выражается в повышении количества оксида азота, снижении уровня IL-10. Смещение соотношения между рецепторами CD86/CD163 в сторону CD86 также демонстрирует преобладание провоспалительного профиля макрофагов, что может быть использовано в стратегиях иммунотерапии, нацеленных на активацию противоопухолевого иммунитета [Li et al., 2022; Lou et al., 2023; Silveira et al., 2025].

Заключение

Цитокины представляют собой высокоэффективный инструмент для модуляции иммунокомпетентных клеток, в частности макрофагов. Их действие характеризуется двойной направленностью, т. к. с одной стороны, они способствуют снижению воспалительных процессов и ускорению регенерации тканей, а с другой – активируют провоспалительные механизмы для борьбы с опухолевыми образованиями и инфекционными агентами. Особую значимость цитокины и факторы роста приобретают благодаря способности точно регулировать баланс между про- и противовоспалительными сигналами. Они контролируют экспрессию ключевых маркеров активации (CD86, CD163, iNOS), модулируют важнейшие сигнальные пути (JAK/STAT, NF- κ B), определяющие функциональное состояние макрофагов, а также координируют взаимодействие между различными клеточными популяциями в зоне повреждения или опухолевого роста. При этом эффективность терапевтического воздействия напрямую зависит от возможности целенаправленного влияния на конкретные клетки-мишени. Так, современные системы доставки, включающие наночастицы и гидрогели, значительно повышают точность и продолжительность воздействия. Однако определяющим фактором успеха терапии остается биологическая активность самих цитокинов и факторов роста. Понимание механизмов их действия открывает путь к принципиально новым методам лечения, что может позволить персонализировать терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента, повысить эффективность иммуномодуляции при минимальных побочных эффектах, а также создаст возможность формировать заданное микроокружение тканей для оптимизации процессов регенерации, усиления противоинфекционной защиты и активации противоопухолевого иммунного ответа.

Биологический потенциал цитокинов определяет перспективы современной иммунотерапии и задает вектор развития медицины. Целенаправленная модуляция иммунных реакций с помощью цитокинов и их комбинаций открывает возможности для лечения хронических воспалительных заболеваний, онкологических патологий и иммунодефицитных состояний. Дальнейшее изучение сигнальных путей и регуляторных сетей, в которых участвуют цитокины, позволит создавать более безопасные и эффективные терапевтические стратегии, способные кардинально улучшить прогноз для пациентов с трудноизлечимыми, хроническими ранами.

Список источников

1. Быкова Н.И. и др. Индексная оценка клинической эффективности иммуномодулирующей и остеотропной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести: проспективное когортное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2023. Т. 30, № 3. С. 34–43. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43. EDN: FBNFWW
2. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Эффективность дифференцированной таргетной интерфероной иммуномодулирующей терапии, ориентированной на патологические иммунофенотипы, у пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями // Медицинский вестник Юга России. 2024. Т. 15, № 1. С. 165–175. DOI: 10.21886/2219-8075-2024-15-1-165-175. EDN: XLATOE
3. Федоров А.А. и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 4. С. 124–136. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136. EDN: LYBKUG
4. Aitcheson S.M et al. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds // *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 16. Art. 4917. DOI: 10.3390/molecules26164917.
5. Aktay-Cetin Ö. et al. Lung tumor immunity: redirecting macrophages through infection-induced inflammation // *Trends in Immunology*. 2025. Vol. 46, № 6. P. 471–484. DOI: 10.1016/j.it.2025.04.004.
6. Barman P.K., Koh T.J. Macrophage dysregulation and impaired skin wound healing in diabetes // *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020. Vol. 8. Art. 528. DOI: 10.3389/fcell.2020.00528.
7. Cao X. et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE2-mediated M2 macrophage polarization // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, № 17. P. 7697–7709. DOI: 10.7150/thno.45434.
8. Chen R. et al. Overexpression of CD86 enhances the ability of THP-1 macrophages to defend against *Talaromyces marneffei* // *Immunity, inflammation and disease*. 2022. Vol. 10, № 12. Art. e740. DOI: 10.1002/iid3.740.
9. Chen S. et al. CD40 induces PIR-A+ macrophages to promote chronic allograft rejection // *International Immunopharmacology*. 2025. Vol. 150. Art. 114274. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114274.
10. Chen Y. et al. Engineered IFN γ -loaded exosomes reprogram macrophage polarization and suppress tumor cell proliferation in vitro // *International Immunopharmacology*. 2025. Vol. 162. Art. 115170. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115170.
11. Delprat V. et al. Cyscling hypoxia promotes a pro-inflammatory phenotype in macrophages via JNK/p65 signaling pathway // *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, № 1. Art. 882. DOI: 10.1038/s41598-020-57677-5.
12. Deng T. et al. Immunomodulatory effects of curcumin on macrophage polarization in rheumatoid arthritis // *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. Art. 1369337. DOI: 10.3389/fphar.2024.1369337.
13. El Ayadi A., Jay J.W., Prasai A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring // *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, № 3. Art. 1105. DOI: 10.3390/ijms21031105.
14. Feng N. et al. Fibroblast growth factor 10 alleviates LPS-induced acute lung injury by promoting recruited macrophage M2 polarization // *Inflammation*. 2025. Vol. 48, № 4. P. 1828–1838. DOI: 10.1007/s10753-024-02158-4.
15. Gao L. et al. Dual-inflammatory cytokines on TiO₂ nanotube-coated surfaces used for regulating macrophage polarization in bone implants // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2018. Vol. 106, № 7. P. 1878–1886. DOI: 10.1002/jbm.a.36391.
16. Gu H. et al. NLRP3 activation in tumor-associated macrophages enhances lung metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Translational Lung Cancer Research*. 2022. Vol. 11, № 5. P. 858–868. DOI: 10.21037/tlcr-22-311.
17. He T. et al. Modulation of macrophage function by bioactive wound dressings with an emphasis on extracellular matrix-based scaffolds and nanofibrous composites // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 5, № 3. Art. 794. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030794.
18. Ishida K. et al. Induction of unique macrophage subset by simultaneous stimulation with LPS and IL-4 // *Frontiers in immunology*. 2023. Vol. 14. Art. 1111729. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1111729.

19. Jinno M. et al. Involvement of muscarinic M3 receptor in the development of M2 macrophages in allergic inflammation // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2024. Vol. 185, № 8. P. 729–738. DOI: 10.1159/000538126.
20. Joorabloo A., Liu T. Recent advances in nanomedicines for regulation of macrophages in wound healing // *Journal of nanobiotechnology*. 2022. Vol. 20, № 1. Art. 407. DOI: 10.1186/s12951-022-01616-1.
21. Kathawala M.H. et al. Healing of chronic wounds: an update of recent developments and future possibilities // *Tissue engineering part B: Reviews*. 2019. Vol. 25, № 5. P. 429–444. DOI: 10.1089/ten.TEB.2019.0019.
22. Kim S.W. et al. Reprogramming of tumor-associated macrophages by metabolites generated from tumor microenvironment // *Animal Cells and Systems*. 2024. Vol. 28, № 1. P. 123–136. DOI: 10.1080/19768354.2024.2336249.
23. Kuan C.H. et al. Immunomodulatory hydrogel orchestrates pro-regenerative response of macrophages and angiogenesis for chronic wound healing // *Biomaterials*. 2025. Vol. 314. Art. 122848. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122848.
24. Kulakova K. et al. The contribution of macrophage plasticity to inflammatory arthritis and their potential as therapeutic targets // *Cells*. 2024. Vol. 13, № 18. Art. 1586. DOI: 10.3390/cells13181586.
25. Lee Z.T. et al. Dexamethasone-Induced MerTK+/high M2c Macrophages Exhibit a Preference for Down-regulated Gene Expression Profiles // *Journal of Genomics*. 2025. Vol. 13. Art. 24. DOI: 10.7150/jgen.108648.
26. Li S. et al. IL-25 improves diabetic wound healing through stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation // *International immunopharmacology*. 2022. Vol. 106. Art. 108605. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108605.
27. Lou X. et al. IL-36 α inhibits melanoma by inducing pro-inflammatory polarization of macrophages // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2023. Vol. 72, № 9. P. 3045–3061. DOI: 10.1007/s00262-023-03477-5.
28. Luchian I. et al. The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes // *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, № 3. Art. 1806. DOI: 10.3390/ijms23031806.
29. Luo M. et al. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases // *Frontiers in immunology*. 2024. Vol. 15. Art. 1352946. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1352946.
30. Mamilos A. et al. Macrophages: from simple phagocyte to an integrative regulatory cell for inflammation and tissue regeneration-a review of the literature // *Cells*. 2023. Vol. 12, № 2. Art. 276. DOI: 10.3390/cells12020276.
31. Mao J. et al. Advanced biomaterials for regulating polarization of macrophages in wound healing // *Advanced Functional Materials*. 2022. Vol. 32, № 12. Art. 2111003. DOI: 10.1002/adfm.202111003.
32. Nielsen M.C. et al. Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 5. Art. 1175. DOI: 10.3390/cells9051175.
33. Oates T.C.L. et al. Characterizing the polarization continuum of macrophage subtypes M1, M2a and M2c // *BioRxiv*. 2022. Art. 95868. DOI: 10.1101/2022.06.13.495868.
34. Piipponen M., Li D., Landén N.X. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing // *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, № 22. Art. 8790. DOI: 10.3390/ijms21228790.
35. Raziyeve K. et al. Immunology of acute and chronic wound healing // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, № 5. Art. 700. DOI: 10.3390/biom11050700.
36. Rehak L. et al. The immune-centric revolution in the diabetic foot: monocytes and lymphocytes role in wound healing and tissue regeneration-a narrative review // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, № 3. Art. 889. DOI: 10.3390/jcm11030889.
37. Ross E.A., Devitt A., Johnson J.R. Macrophages: the good, the bad, and the gluttony // *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. Art. 708186. DOI: 10.3389/fimmu.2021.708186.
38. Scopelliti F. et al. Platelet lysate converts M (IFN γ + LPS) macrophages in CD206+ TGF- β + arginase+ M2-like macrophages that affect fibroblast activity and T lymphocyte migration // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2021. Vol. 15, № 9. P. 788–797. DOI: 10.1002/term.3229.
39. Shahbazi M.A. et al. Targeted reinforcement of macrophage reprogramming toward M2 polarization by IL-4-loaded hyaluronic acid particles // *ACS Omega*. 2018. Vol. 3, № 12. P. 18444–18455. DOI: 10.1021/acsomega.8b03182.
40. Sharifiaghdam M. et al. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing // *Molecular Therapy*. 2022. Vol. 30, № 9. P. 2891–2908. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.07.016.
41. Shen D., Chen J. Cardiac macrophages promote polarization of macrophages toward M2 phenotype to improve myocardial remodeling via NGAL after myocardial infarction // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2025. Vol. 83. P. 3427–3436. DOI: 10.1007/s12013-025-01726-1.
42. Silveira M.J. et al. Immunostimulatory effects of IL-12 targeted pH-responsive nanoparticles in macrophage-enriched 3D immuno-spheroids in vitro model // *Drug Delivery and Translational Research*. 2025. Vol. 15. P. 4775–4794. DOI: 10.1007/s13346-025-01896-8.

43. Singer M. et al. Modulation of tumor-associated macrophages to overcome immune suppression in the hepatocellular carcinoma microenvironment // *Cancers*. 2024. Vol. 17, № 1. Art. 66. DOI: 10.3390/cancers17010066.
44. Tian G. et al. Cell-free decellularized cartilage extracellular matrix scaffolds combined with interleukin 4 promote osteochondral repair through immunomodulatory macrophages: in vitro and in vivo preclinical study // *Acta biomaterialia*. 2021. Vol. 127. P. 131–145. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.03.054.
45. Torregrossa M. et al. Modulation of macrophage functions by ECM-inspired wound dressings—a promising therapeutic approach for chronic wounds // *Biological chemistry*. 2021. Vol. 402, № 11. P. 1289–1307. DOI: 10.1515/hsz-2021-0145.
46. Tottoli E.M. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 8. Art. 735. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080735.
47. Walvekar K.P. et al. Stable expression of human arginase 1 does not suppress inflammation or M1 macrophage polarization in THP-1 monocytes // *Next Research*. 2025. Vol. 2, № 3. Art. 100656. DOI: 10.1016/j.nexres.2025.100656.
48. Xiaoye Z.H.U. et al. Role of M1/M2 macrophages in pain modulation // *Journal of Central South University Medical Sciences*. 2024. Vol. 49, № 7. Art. 1155. DOI: 10.11817/j.issn.16727347.2024.240017.
49. Xin Y. et al. Emu-miR-10a-5p in *Echinococcus multilocularis*-derived-extracellular vesicles alleviates airway inflammation in mice with allergic asthma by inhibiting macrophage M2a polarization through LIF-mediated JAK1–STAT3 signaling // *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. Art. 1577349. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1577349.
50. Yu Y. et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration // *Peer J*. 2022. Vol. 10. Art. 14053. DOI: 10.7717/peerj.14053.
51. Zeng Q.L., Liu D.W. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: An emerging therapeutic strategy for normal and chronic wound healing // *World journal of clinical cases*. 2021. Vol. 9, № 22. Art. 6218. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i22.6218.
52. Zhang Q., Sioud M. Tumor-associated macrophage subsets: shaping polarization and targeting // *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24, № 8. Art. 7493. DOI: 10.3390/ijms24087493.
53. Zhang S. et al. Bufei Jiedu Formula enhances CD40 activation and macrophage polarization to eliminate intracellular MRSA persists // *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. Art. 1623182. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1623182.

References

1. Bykova N.I. et al. [Index evaluation of clinical efficacy of immunomodulatory and osteotropic therapy for chronic generalized periodontitis of varying severity: a prospective cohort study]. *Kubanskij naučnyj medicinskij vestnik*. V. 30, No. 3 (2023): pp. 35-43. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43. EDN: FBNFWW
2. Nesterova I.V., Khalturina E.O. [Efficacy of differentiated targeted interferon and immunomodulatory therapy focused on pathological immunophenotypes in patients with atypical chronic active herpesvirus infections]. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. V. 15, No. 1 (2024): pp. 165-175. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2024-15-1-165-175. EDN: XLATOE
3. Fedorov A.A. et al. [Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction]. *Sibirskij onkologičeskij žurnal*. V. 21, No. 4 (2022): pp. 124-136. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136. EDN: LYBKUG
4. Aitcheson S.M et al. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds. *Molecules*. V. 26, No. 16 (2021). Art. 4917. DOI: 10.3390/molecules26164917.
5. Aktay-Cetin Ö. et al. Lung tumor immunity: redirecting macrophages through infection-induced inflammation. *Trends in Immunology*. V. 46, No. 6 (2025): pp. 471-484. DOI: 10.1016/j.it.2025.04.004.
6. Barman P.K., Koh T.J. Macrophage dysregulation and impaired skin wound healing in diabetes. *Frontiers in cell and developmental biology*. V. 8 (2020). Art. 528. DOI: 10.3389/fcell.2020.00528.
7. Cao X. et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE2-mediated M2 macrophage polarization. *Theranostics*. V. 10, No. 17 (2020): pp. 7697-7709. DOI: 10.7150/thno.45434.
8. Chen R. et al. Overexpression of CD86 enhances the ability of THP-1 macrophages to defend against *Talaromyces marneffe*. *Immunity, inflammation and disease*. V. 10, No. 12 (2022). Art. e740. DOI: 10.1002/iid3.740.
9. Chen S. et al. CD40 induces PIR-A+ macrophages to promote chronic allograft rejection. *International Immunopharmacology*. V. 150 (2025). Art. 114274. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114274.

10. Chen Y. et al. Engineered IFN γ -loaded exosomes reprogram macrophage polarization and suppress tumor cell proliferation in vitro. *International Immunopharmacology*. V. 162 (2025). Art. 115170. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115170.
11. Delprat V. et al. Cyscling hypoxia promotes a pro-inflammatory phenotype in macrophages via JNK/p65 signaling pathway. *Scientific reports*. V. 10, No. 1 (2020). Art. 882. DOI: 10.1038/s41598-020-57677-5.
12. Deng T. et al. Immunomodulatory effects of curcumin on macrophage polarization in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*. V. 15. (2024). Art. 1369337. DOI: 10.3389/fphar.2024.1369337.
13. El Ayadi A., Jay J.W., Prasai A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring. *International journal of molecular sciences*. V. 21, No. 3 (2020). Art. 1105. DOI: 10.3390/ijms21031105.
14. Feng N. et al. Fibroblast growth factor 10 alleviates LPS-induced acute lung injury by promoting recruited macrophage M2 polarization. *Inflammation*. V. 48, No. 4 (2025); P. 1828-1838. DOI: 10.1007/s10753-024-02158-4.
15. Gao L. et al. Dual-inflammatory cytokines on TiO₂ nanotube-coated surfaces used for regulating macrophage polarization in bone implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. V. 106, No. 7 (2018); pp. 1878-1886. DOI: 10.1002/jbm.a.36391.
16. Gu H. et al. NLRP3 activation in tumor-associated macrophages enhances lung metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Translational Lung Cancer Research*. V. 11, No. 5 (2022); pp. 858-868. DOI: 10.21037/tlcr-22-311.
17. He T. et al. Modulation of macrophage function by bioactive wound dressings with an emphasis on extracellular matrix-based scaffolds and nanofibrous composites. *Pharmaceutics*. V. 5, No. 3 (2023). Art. 794. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030794.
18. Ishida K. et al. Induction of unique macrophage subset by simultaneous stimulation with LPS and IL-4. *Frontiers in immunology*. V. 14 (2023). Art. 1111729. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1111729.
19. Jinno M. et al. Involvement of muscarinic M3 receptor in the development of M2 macrophages in allergic inflammation. *International Archives of Allergy and Immunology*. V. 185, No. 8 (2024); pp. 729-738. DOI: 10.1159/000538126.
20. Joorabloo A., Liu T. Recent advances in nanomedicines for regulation of macrophages in wound healing. *Journal of nanobiotechnology*. V. 20, No. 1 (2022). Art. 407. DOI: 10.1186/s12951-022-01616-1.
21. Kathawala M.H. et al. Healing of chronic wounds: an update of recent developments and future possibilities. *Tissue engineering part B: Reviews*. V. 25, No. 5 (2019); pp. 429-444. DOI: 10.1089/ten.TEB.2019.0019.
22. Kim S.W. et al. Reprogramming of tumor-associated macrophages by metabolites generated from tumor microenvironment. *Animal Cells and Systems*. V. 28, No. 1 (2024); pp. 123-136. DOI: 10.1080/19768354.2024.2336249.
23. Kuan C.H. et al. Immunomodulatory hydrogel orchestrates pro-regenerative response of macrophages and angiogenesis for chronic wound healing. *Biomaterials*. V. 314 (2025). Art. 122848. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122848.
24. Kulakova K. et al. The contribution of macrophage plasticity to inflammatory arthritis and their potential as therapeutic targets. *Cells*. V. 13, No. 18 (2024). Art. 1586. DOI: 10.3390/cells13181586.
25. Lee Z.T. et al. Dexamethasone-Induced MerTK+/high M2c Macrophages Exhibit a Preference for Downregulated Gene Expression Profiles. *Journal of Genomics*. V. 13 (2025). Art. 24. DOI: 10.7150/jgen.108648.
26. Li S. et al. IL-25 improves diabetic wound healing through stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation. *International immunopharmacology*. V. 106 (2022). Art. 108605. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108605.
27. Lou X. et al. IL-36 α inhibits melanoma by inducing pro-inflammatory polarization of macrophages. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. V. 72, No. 9 (2023); pp. 3045-3061. DOI: 10.1007/s00262-023-03477-5.
28. Luchian I. et al. The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes. *International journal of molecular sciences*. V. 23, No. 3 (2022). Art. 1806. DOI: 10.3390/ijms23031806.
29. Luo M. et al. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Frontiers in immunology*. Vol. (2024). Art. 1352946. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1352946.
30. Mamilos A. et al. Macrophages: from simple phagocyte to an integrative regulatory cell for inflammation and tissue regeneration-a review of the literature. *Cells*. V. 12, No. 2 (2023). Art. 276. DOI: 10.3390/cells12020276.
31. Mao J. et al. Advanced biomaterials for regulating polarization of macrophages in wound healing. *Advanced Functional Materials*. V. 32, No. 12 (2022). Art. 2111003. DOI: 10.1002/adfm.202111003.
32. Nielsen M.C. et al. Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure. *Cells*. V. 9, No. 5 (2020). Art. 1175. DOI: 10.3390/cells9051175.
33. Oates T.C.L. et al. Characterizing the polarization continuum of macrophage subtypes M1, M2a and M2c. *BioRxiv*. 2022. Art. 95868. DOI: 10.1101/2022.06.13.495868.

34. Piipponen M., Li D., Landén N.X. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *International journal of molecular sciences*. V. 21, No. 22 (2020). Art. 8790. DOI: 10.3390/ijms21228790.
35. Raziyeve K. et al. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*. V. 11, No. 5 (2021). Art. 700. DOI: 10.3390/biom11050700.
36. Rehak L. et al. The immune-centric revolution in the diabetic foot: monocytes and lymphocytes role in wound healing and tissue regeneration-a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. V. 11, No. 3 (2022). Art. 889. DOI: 10.3390/jcm11030889.
37. Ross E.A., Devitt A., Johnson J.R. Macrophages: the good, the bad, and the gluttony. *Frontiers in immunology*. V. 12 (2021). Art. 708186. DOI: 10.3389/fimmu.2021.708186.
38. Scopelliti F. et al. Platelet lysate converts M (IFN γ + LPS) macrophages in CD206+ TGF- β + arginase+ M2-like macrophages that affect fibroblast activity and T lymphocyte migration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. V. 15, No 9 (2021): pp. 788-797. DOI: 10.1002/term.3229.
39. Shahbazi M.A. et al. Targeted reinforcement of macrophage reprogramming toward M2 polarization by IL-4-loaded hyaluronic acid particles. *ACS Omega*. V. 3, No. 12 (2018): pp. 18444-18455. DOI: 10.1021/acsomega.8b03182.
40. Sharifiaghdam M. et al. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing. *Molecular Therapy*. V. 30, No. 9 (2022): pp. 2891-2908. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.07.016.
41. Shen D., Chen J. Cardiac macrophages promote polarization of macrophages toward M2 phenotype to improve myocardial remodeling via NGAL after myocardial infarction. *Cell Biochemistry and Biophysics*. V. 83 (2025): pp. 3427-3436. DOI: 10.1007/s12013-025-01726-1.
42. Silveira M.J. et al. Immunostimulatory effects of IL-12 targeted pH-responsive nanoparticles in macrophage-enriched 3D immuno-spheroids in vitro model. *Drug Delivery and Translational Research*. V. 15 (2025): pp. 4775-4794. DOI: 10.1007/s13346-025-01896-8.
43. Singer M. et al. Modulation of tumor-associated macrophages to overcome immune suppression in the hepatocellular carcinoma microenvironment. *Cancers*. V. 17, No. 1 (2024). Art. 66. DOI: 10.3390/cancers17010066.
44. Tian G. et al. Cell-free decellularized cartilage extracellular matrix scaffolds combined with interleukin 4 promote osteochondral repair through immunomodulatory macrophages: in vitro and in vivo preclinical study. *Acta biomaterialia*. V. 127 (2021): pp. 131-145. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.03.054.
45. Torregrossa M. et al. Modulation of macrophage functions by ECM-inspired wound dressings—a promising therapeutic approach for chronic wounds. *Biological chemistry*. V. 402, No. 11 (2021): pp. 1289-1307. DOI: 10.1515/hsz-2021-0145.
46. Tottoli E.M. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*. V. 12, No. 8 (2020). Art. 735. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080735.
47. Walvekar K.P. et al. Stable expression of human arginase 1 does not suppress inflammation or M1 macrophage polarization in THP-1 monocytes. *Next Research*. V. 2, No. 3 (2025). Art. 100656. DOI: 10.1016/j.nexres.2025.100656.
48. Xiaoye Z.H.U. et al. Role of M1/M2 macrophages in pain modulation. *Journal of Central South University Medical Sciences*. V. 49, No. 7 (2024). Art. 1155. DOI: 10.11817/j.issn.16727347.2024.240017.
49. Xin Y. et al. Emu-miR-10a-5p in Echinococcus multilocularis-derived-extracellular vesicles alleviates airway inflammation in mice with allergic asthma by inhibiting macrophage M2a polarization through LIF-mediated JAK1–STAT3 signaling. *Frontiers in Immunology*. V. 16 (2025). Art. 1577349. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1577349.
50. Yu Y. et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration. *PeerJ*. V. 10 (2022). Art. 14053. DOI: 10.7717/peerj.14053.
51. Zeng Q.L., Liu D.W. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: An emerging therapeutic strategy for normal and chronic wound healing. *World journal of clinical cases*. V. 9, No. 22 (2021). Art. 6218. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i22.6218.
52. Zhang Q., Sioud M. Tumor-associated macrophage subsets: shaping polarization and targeting. *International journal of molecular sciences*. V. 24, No. 8 (2023). Art. 7493. DOI: 10.3390/ijms24087493.
53. Zhang S. et al. Bufei Jiedu Formula enhances CD40 activation and macrophage polarization to eliminate intracellular MRSA persisters. *Frontiers in Immunology*. V. 16 (2025). Art. 1623182. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1623182.

Статья поступила в редакцию 21.04.2026; одобрена после рецензирования 11.05.2026; принята к публикации 01.06.2026.

The article was submitted 21.04.2026; approved after reviewing 11.05.2026; accepted for publication 01.06.2026.

Информация об авторах

Н. В. Колесникова – nvk24071954@mail.ru, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

Г. П. Чупрынин – chupryningp@ksma.ru, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, младший научный сотрудник научно технологического центра биомедицины;

К. И. Мелконян – melkonyanKI@ksma.ru, канд. мед. наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лаборатории.

Information about the authors

N. V. Kolesnikova – nvk24071954@mail.ru, Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics;

G. P. Chuprynin – chupryningp@ksma.ru- PhD student Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Junior Researcher at the Scientific and Technological Center for Biomedicine;

K. I. Melkonian – melkonyanKI@ksma.ru, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory.

Вклад авторов:

Колесникова Н. В. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; итоговые выводы.

Чупрынин Г. П. – написание исходного текста, подготовка иллюстративного материала.

Мелконян К. И. – подбор и анализ литературных источников; доработка текста; итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Kolesnikova N. V. – research supervision; research concept; methodology development; final conclusions.

Chuprynin G. P. – drafting the original manuscript; preparation of illustrative materials.

Melkonian K. I. – literature search and analysis; manuscript revision; final conclusions.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.