

УДК 616-092

Роль макрофагов в иммунном ответе организма на повреждение тканей

Лобанов Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В обзоре представлены современные взгляды на механизм иммунного ответа организма на повреждение тканей, приведена классификация фенотипов макрофагов и их роль в клеточном ответе. Отмечено, что выделяют провоспалительный M1-фенотип макрофагов, который проявляет себя через несколько минут после повреждения тканей и обуславливает начало иммунного ответа, и противовоспалительный M2-фенотип, который переключает воспалительную стадию иммунного ответа организма на регенераторный этап. Переключение фенотипа макрофагов с M1 на M2 обусловлено интерлейкином-4 и интерлейкином-13, которые стимулируют поляризацию макрофагов на M2-фенотип. M2-макрофаги, в свою очередь, усиливают противовоспалительную реакцию, секретируя противовоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-10, который дополнительно ограничивает повреждение тканей на этапе воспаления и запускает механизмы пролиферации. Тонкая настройка про- и противовоспалительного баланса макрофагов играет важную роль в процессе заживления тканей. Обсуждены способы управления иммунным ответом при помощи направленного воздействия на регуляторный фенотип макрофагов и выделены важные проблемы, не решенные на сегодняшний день и требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: макрофаги; M1 макрофаги; M2 макрофаги; поляризация макрофагов; фенотип макрофагов.

Для цитирования: Лобанов Е.В. Роль макрофагов в иммунном ответе организма на повреждение тканей. *Патогенез*. 2023; 21(2): 20-24

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.20-24

Для корреспонденции: Лобанов Евгений Валерьевич, e-mail: lobanov.evg@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.10.2022

The role of macrophages in the body's immune response to tissue damage

Lobanov E.V.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Delegatskaya Str. 20, Bld. 1, Moscow 127473, Russian Federation

This review 1) analyzes modern views on the mechanism of the immune response to tissue damage, 2) analyzes the classification of macrophage phenotypes and their role in the cellular response. The proinflammatory macrophage M1 phenotype manifests itself a few minutes after tissue damage and causes the onset of the immune response. The anti-inflammatory M2 phenotype switches the inflammatory stage of the immune response to the regenerative stage. Switching the polarization of macrophage phenotypes from M1 to M2 is due to interleukin-4 and interleukin-13. M2 macrophages, in turn, enhance the anti-inflammatory response by secreting anti-inflammatory cytokines, in particular interleukin-10, which further limits tissue damage at the stage of inflammation and triggers proliferation mechanisms. The fine tuning of the pro- and anti-inflammatory balance of macrophages plays an important role in the tissue healing process. Methods for controlling the immune response by targeting the regulatory phenotype of macrophages are discussed, and important problems that have not been solved to date and require further research are highlighted.

Key words: macrophages; M1 macrophages; M2 macrophages; macrophage polarization; macrophage phenotype.

For citation: Lobanov E.V. [The role of macrophages in the body's immune response to tissue damage]. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2023; 21(2): 20-24 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.20-24

For correspondence: Lobanov Evgeny Valerievich, e-mail: lobanov.evg@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 06.10.2022

Введение

Иммунное микроокружение раны играет важную роль в предотвращении инвазии патогенов и регенерации тканей. Макрофаги являются ключевыми иммунными клетками для фагоцитоза, регуляции воспалитель-

ной реакции, клиренса мёртвых клеток и патогенных веществ, активации регенерации и ремоделирования тканей. Выделяют макрофаги фенотипа M1 – провоспалительные, и макрофаги фенотипа M2 – противо-

воспалительные. При стимуляции гамма-интерфероном (IFN- γ), липополисахаридом (LPS) и фактором некроза опухоли- α (TNF- α) макрофаги M1 доминируют на ранних стадиях заживления ран. Они продуцируют провоспалительные медиаторы, чтобы стимулировать начальную провоспалительную реакцию. Кроме того, они участвуют в рекрутировании других иммунных клеток и регулируют воспалительную иммунную среду, взаимодействуя с Т-хелперами 1 (Th1) [1]. Макрофаги M1 также ответственны за фагоцитарную активность; фагоцитируют возбудителей и инородный мусор в микроокружении раны. Когда раны начинают заживать, макрофаги M2 активируются интерлейкином-4 (IL-4) или IL-13 для выработки противовоспалительных факторов, включая факторы роста, поверхностные маркёры рецепторов-мусорщиков, IL-10 и внутриклеточную аргиназу-1 (Arg-1) [2]. Позже, в фазе пролиферации, макрофаги M2 стимулируют ответы Т-хелперов 2 (Th2) и адаптивную иммунную систему для обеспечения иммуномодулирующего контроля воспаления, что дополнительно усиливает ангиогенез, пролиферацию фибробластов, развитие внеклеточного матрикса и реэпителизацию в области раны [3, 4]. Переход M1–M2 предотвращает дальнейшее повреждение раневого участка и гарантирует безрубцовое заживление раны

в фазе ремоделирования тканей. Поскольку макрофаги присутствуют на протяжении всего периода заживления раны с динамическими изменениями фенотипа и функции, далее рассмотрим роль макрофагов на разных фазах заживления раны.

Фаза воспаления

Иммунный ответ изначально активируется дисфункциональной клеточной активностью и aberrантной секрецией цитокинов, а воспалительные клетки (макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты) рекрутируются из кровотока во время фазы воспаления (рис. 1). Циркулирующие в крови моноциты, происходящие из гемопоэтических стволовых клеток, расположенных в костном мозге взрослого млекопитающего, рекрутируются и достигают слоя дермы, где дифференцируются в зрелые макрофаги для борьбы с патогенами одновременно с присутствием нейтрофилов [5]. Макрофаги M1 выделяют оксид азота (NO) для уничтожения внутриклеточных патогенов и стабилизации клеток-хозяев [6]. Гипоксия стимулирует макрофаги к выработке хемоаттрактантов, таких как хемокины, для увеличения числа лейкоцитов и лейкоцитарной инфильтрации в месте раны [7]. Макрофаги M1 также активируются

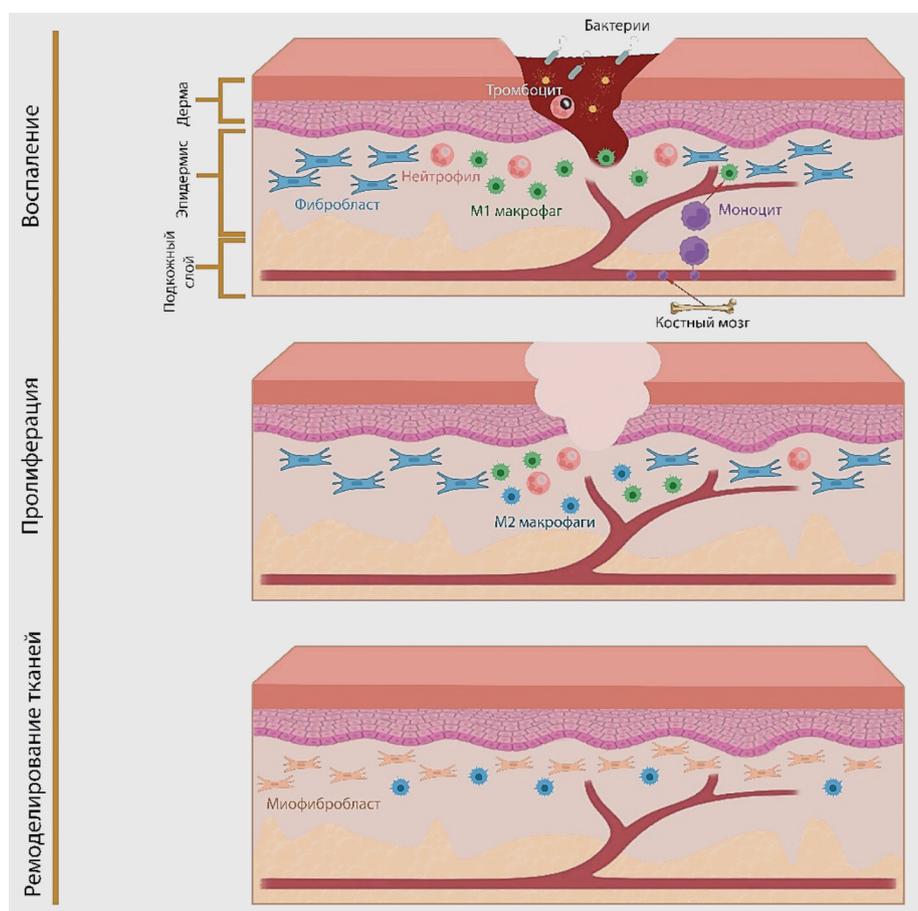


Рис. 1. Стадии заживления раны.

для экспрессии CD86 и выработки провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и IL-6, TNF- α и активных форм кислорода (АФК) после взаимодействия с молекулярными паттернами, связанными с патогенами, повреждениями и пептидогликанами, высвобождаемыми из лизированных клеток [8]. Привлечение нейтрофилов (наиболее распространенных лейкоцитов) и макрофагов к месту раны приводит к фагоцитозу, разрушению и эндоцитозу поврежденного матрикса, а также элиминации микроорганизмов и мёртвых клеток [9]. Макрофаги M1, секретирующие IL-12, активируют клетки Th1, чтобы инициировать адаптивный иммунный ответ.

Фаза пролиферации

Чтобы свести к минимуму дальнейшее повреждение тканей, вызванное воспалением, макрофаги поляризуются до фенотипа M2, что переводит процесс заживления ран в фазу пролиферации, в то время как воспаление стихает и количество лейкоцитов уменьшается. IL-4 и IL-13 стимулируют поляризацию макрофагов M2 для секреции противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, для уменьшения провоспалительной реакции; и факторов роста, таких как факторы роста эндотелия сосудов- α (VEGF- α), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), факторы роста тромбоцитов (PDGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) для усиления клеточной пролиферации и ангиогенеза [10]. Эти специфические факторы роста индуцируют пролиферацию фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты, способствуя закрытию ран и выработке коллагена, в то же время предотвращая деградацию внеклеточного матрикса (ВКМ) за счёт активации тканевых ингибиторов металлопротеиназ [11–13]. Нейтрофилы могут отрицательно влиять на восстановление тканей, разрушая нормальные ткани с помощью протеаз нейтрофилов (например, эластазы и катепсина G) и свободных радикалов кислорода (например, перекиси водорода), и задерживая заживление ран в фазе пролиферации [9]. IL-10, высвобождаемый макрофагами M2, способствует апоптозу нейтрофилов и увеличению отложения коллагена для удаления нейтрофилов, подавления воспаления и улучшения восстановления тканей. Впоследствии макрофаги удаляют апоптотические нейтрофилы путем фагоцитоза, что может предотвратить дополнительное повреждение тканей и отложение коллагена в рубцовой ткани [9].

Ремоделирование тканей

Ремоделирование тканей является завершающим этапом заживления ран. Макрофаги M2 генерируют регуляторные рецепторы для лигандов-агонистов семейства IL-1 и факторов роста, способствуя дифференцировке фибробластов, ремоделированию ВКМ и ангиогенезу [14]. Макрофаги, наряду с множеством других типов клеток, включая фибробласты, эндотелиальные

клетки и адипоциты, продуцируют матриксные металлопротеиназы (ММП) для ремоделирования тканей. Цинкзависимые протеазы ММП (например, ММП-1, ММП-3, ММП-10 и ММП-12), экспрессируемые макрофагами, обладают ферментативной активностью, которая усиливает процесс заживления ран и ремоделирование ВКМ посредством восстановления морфологии ткани и функции ткани. Макрофаги ответственны за расщепление фрагментов ВКМ путем секреции ММП, цистеиновых протеиназ (катепсин В и L) и сериновых протеаз [15]. ММП-10, полученная из макрофагов, имеет решающее значение для отложения коллагена при заживлении ран. Коллаген типа III является доминирующим типом коллагена в фазе пролиферации, а затем заменяется коллагеном типа I, который более стабилен в фазе ремоделирования ткани [7]. Деградация и отложение коллагена полезны для организации перестройки коллагеновых сетей и увеличения прочности тканей на растяжение, что повышает регенеративную способность ткани.

Поляризация макрофагов

Введение экзогенных макрофагов или привлечение эндогенных макрофагов, ускоряющих регенеративные процессы поврежденных тканей, рассматривается как весьма перспективная терапия. Еще более успешной стратегией может оказаться введение макрофагов специфического фенотипа – M1 или M2. Последние публикации говорят о том, что терапия ран, в том числе и переломов костей, с использованием макрофагов – многообещающая стратегия для ускорения их заживления из-за типичной иммуномодулирующей функции макрофагов. Обсуждаются не только функции клеток, но и соответствующие факторы воздействия, механизмы (стимулы окружающей микросреды, микроРНК и т.д.), и также обсуждается недавний прогресс в исследованиях синергетического действия стволовых клеток костного мозга и макрофагов [16].

Доказано, что макрофаги играют важную роль в заживлении кожных ран. В частности, стойкое воспаление в диабетических ранах связано с неспособностью моноцитарных клеток переключаться с фагоцитарного M1-фенотипа на противовоспалительный, прорегенеративный M2 фенотип и, как следствие, пролиферативная фаза заживления не начинается. Существуют данные, показывающие, что в присутствии раневого эксудата последовательная предварительная обработка способствует поляризации в M2 фенотип и значительно снижает внутриклеточную продукцию как провоспалительных (TNF- α , IL-6), так и противовоспалительных (IL-10, TGF- β) цитокинов. Подходы к клеточной терапии на основе макрофагов, направленные на контроль гипервоспаления, сопряжены с высоким риском из-за пластичности этих клеток [17].

Есть исследования, оценивающие эффективность нановолоконного каркаса из пуллулана/желатина, на-

груженного ретиноевой кислотой (RA) и мезенхимальными стволовыми клетками жирового происхождения (ASC), для модуляции противовоспалительного перехода от M1 к M2. Этот каркасный состав разлагается примерно до 80% через 14 дней, при этом примерно 38% лекарственного средства высвобождается через 7 дней. Моноцитарные клетки THP-1 переходили в макрофагальный фенотип M1 посредством стимуляции LPS и IFN- γ . Данные макрофаги M1 подвергали воздействию каркасов, нагруженных RA и ASC для индуцирования их дифференцировки в фенотип M2. Количественная оценка экспрессии генов с помощью количественной ПЦР показала снижение биомаркёров M1 TNF- α и IL-1 β , а также увеличение биомаркера M2 – CCL22 после 2 дней воздействия, что свидетельствует об успешном переходе от M1 к M2 [18].

В частности, Рыбалко с соавт. вводили M1 макрофаги, полученные из костного мозга и активированные при помощи провоспалительных стимулов – LPS и IFN- γ , в мышцу мыши при реперфузионном синдроме [19]. Было показано, что через 24 часа после инъекции макрофагов наблюдалось увеличение силы сокращения мышцы на 15%. Авторы показали, что введение активированных M1 макрофагов ускоряло восстановление мышечных волокон и уменьшало фиброз спустя 14 дней после инъекции. Интересно отметить, что введение не активированных макрофагов ухудшало процесс заживления мышцы [19]. В целом, данные этого исследования указали на важность первоначальной воспалительной фазы для стимуляции процесса заживления ткани.

Wang с соавт. использовали модель хронической воспалительной болезни почек иммунодефицитных мышей для сравнения эффектов M1 (стимуляция LPS) и M2a (стимуляция IL-4 и IL-13) макрофагов на повреждение ткани почек [20]. Введение макрофагов на 5-й день после повреждения ткани приводило к накоплению макрофагов обоих фенотипов в воспаленной почке. Интересно отметить, что в этом исследовании макрофаги сохраняли свой фенотип *in vivo* в течение 4 недель после инъекции, тогда как другие исследования продемонстрировали, что макрофаги принимают новый фенотип в соответствии с локальной микросредой [21–24]. Введение M1 макрофагов приводило к секреции провоспалительных цитокинов и повреждению ткани, тогда как инъекция M2a макрофагов играла защитную роль, снижая секрецию провоспалительных цитокинов и уменьшая повреждение ткани. Точный механизм действия M2a макрофагов неясен.

В еще одном исследовании Lu с соавт. продемонстрировали, что инъекция поляризованных *in vitro* M2c макрофагов (стимуляция IL-10 и TGF- β) или M2a макрофагов (стимуляция IL-4 или IL-13) в одну и ту же мышечную модель хронического воспалительного заболевания почек приводило к уменьшению воспаления [25]. M2c макрофаги вызывали уменьшение гломерулосклероза, тубулярной атрофии, интерстициальной экс-

пансии и защите ткани и протеинурии. Эти данные выявили важную защитную роль M2c макрофагов, хотя их роль *in vivo* недостаточно исследована.

Чрезвычайно важно отметить, что несколько работ продемонстрировали также отсутствие положительного эффекта клеточной терапии M2 макрофагами при болезни почек [21, 22, 24, 26]. Авторы объясняют наблюдаемое отсутствие ожидаемого протекторного действия M2 макрофагов на почки утерей введенными макрофагами M2 фенотипа и переключением на провоспалительный M1 фенотип.

Необходимы дальнейшие исследования по выяснению роли макрофагов различных фенотипов при болезнях почек [27].

Исследование Jetten с соавт. выявило важность фактора времени при исследовании роли различных фенотипов макрофагов в процессе заживления раны [28]. Эти авторы изучали эффекты M2a (стимуляция IL-4) и M2c (стимуляция IL-10) или не стимулированных макрофагов на модели кожной раны мыши. В ходе исследования макрофаги вводили немедленно после повреждения кожи у здоровых и диабетических мышей. Тогда как у здоровых мышей это не вызвало никакого эффекта, введение как M2a, так и M2c макрофагов диабетическим животным привело к значительному замедлению процесса заживления по сравнению с не стимулированными макрофагами или физиологическим раствором. Авторы объяснили эти данные отсутствием ранней воспалительной M1 фазы.

Совершенно очевидно, что требуется больше данных для понимания терапевтического потенциала поляризованных макрофагов и определения оптимального времени их введения.

Регуляция макрофагов является важным процессом при развитии и заживлении раны. Макрофаги дифференцируются в фенотип M1 на ранней стадии заживления ран с продукцией воспалительных факторов и цитокинов для фагоцитирования и разрушения инородных тел и некротических тканей. Макрофаги в нормальной ране могут эффективно переходить от фенотипа M1 в фазе воспаления к фенотипу M2 в фазе пролиферации и ремоделирования ткани, что позволяет им доминировать в процессе заживления и завершать заживление раны. Однако в хронических или инфицированных ранах сложно вызвать поляризацию макрофагов M1 к фенотипу M2, что приводит к нарушению восстановления тканей.

Заключение

Управление иммунным ответом при помощи направленного воздействия на регуляторный фенотип макрофагов является чрезвычайно перспективной технологией контроля иммунной реакции организма, но, несмотря на активные разработки в этой области, многие критически важные проблемы на сегодняшний день не решены и требуют дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Liu J., Geng X., Hou J., Wu G. New Insights into M1/M2 Macrophages: Key Modulators in Cancer Progression. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 389. DOI: 10.1186/s12935-021-02089-2
2. Elliott M.R., Koster K.M., Murphy P.S. Efferocytosis Signaling in the Regulation of Macrophage Inflammatory Responses. *J. Immunol.* 2017; 198: 1387–1394. DOI: 10.4049/Jimmunol.1601520
3. Mills C.D. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease. *Crit. Rev. Immunol.* 2012; 32: 463–488. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v32.i6.10
4. Sandoval Pacheco C.M., Araujo Flores G., Gonzalez K., de Castro Gomes C.M., Passero L.F.D., Tomokane T.Y., Sosa-Ochoa W., Zúñiga C., Calzada J., Saldaña A. Macrophage Polarization in the Skin Lesion Caused by Neotropical Species of *Leishmania* Sp. *J. Immunol. Res.* 2021; 2021: 5596876. DOI:10.1155/2021/5596876
5. Zhu Y., Ma Z., Kong L., He Y., Chan H.F., Li H. Modulation of Macrophages by Bioactive Glass/Sodium Alginate Hydrogel Is Crucial in Skin Regeneration Enhancement. *Biomaterials.* 2020; 256: 120216. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120216
6. Landén N.X., Li D., Stahle M. Transition from Inflammation to Proliferation: A Critical Step during Wound Healing. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73(20): 386–3885. DOI: 10.1007/s00018-016-2268-0
7. Sharifi S., Hajipour M.J., Gould L., Mahmoudi M. Nanomedicine in Healing Chronic Wounds: Opportunities and Challenges. *Mol. Pharm.* 2021; 18(2): 550–575. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00346
8. Moghadam Z.M., Henneke P., Kolter J. From Flies to Men: ROS and the NADPH Oxidase in Phagocytes. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 9: 628991. DOI: 10.3389/fcell.2021.628991
9. Koh T.J., DiPietro L.A. Inflammation and Wound Healing: The Role of the Macrophage. *Expert. Rev. Mol. Med.* 2011; 13: e23. DOI: 10.1017/S1462399411001943
10. Kloc M., Ghobrial R.M., Wosik J., Lewicka A., Lewicki S., Kubiak J.Z. Macrophage Functions in Wound Healing. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2019; 13(1): 99–109. DOI: 10.1002/term.2772
11. Orecchioni M., Ghosheh Y., Pramod A.B., Ley K. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(Lps+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1084. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01084
12. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7): 1545. DOI: 10.3390/ijms18071545
13. Ashouri F., Beyranvand F., Beigi Boroujeni N., Tavafi M., Sheikhan A., Varzi A.M., Shahrokhi S. Macrophage Polarization in Wound Healing: Role of Aloe Vera/Chitosan Nanohydrogel. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2019; 9(6): 1027–1042. DOI: 10.1007/s13346-019-00643-0
14. Chistiakov D.A., Myasoedova V.A., Revin V., Orekhov A.N., Bobryshev Y. V. The Impact of Interferon-Regulatory Factors to Macrophage Differentiation and Polarization into M1 and M2. *Immunobiology.* 2018; 223(1): 101–111. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.005
15. Minutti C.M., Knipper J.A., Allen J.E., Zaiss D.M.W. Tissue-Specific Contribution of Macrophages to Wound Healing. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2017; 61: 3–11. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.08.006
16. Zhao Q., Liu X., Yu C., Xiao Y. Macrophages and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Work in Concert to Promote Fracture Healing: A Brief Review. *DNA Cell. Biol.* 2022; 41(3): 276–284. DOI: 10.1089/dna.2021.0869
17. Boodhoo K., de Swardt D., Smith C., van de Vyver M. Ex Vivo Tolerization and M2 Polarization of Macrophages Dampens Both pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Production in Response to Diabetic Wound Fluid Stimulation. *Biochimie.* 2022; 196: 143–152. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.12.009
18. Assani K.D., Nosoudi N., Ramirez-Vick J.E., Singh S.P. M1 to M2 Induction in Macrophages Using a Retinoic Acid-Releasing Mesenchymal Stem Cell Scaffold. *Biomed. Mater. Eng.* 2022; 1–15. DOI: 10.3233/BME-221410
19. Rybalko V., Hsieh P.L., Merscham-Banda M., Suggs L.J., Farrar R.P. The Development of Macrophage-Mediated Cell Therapy to Improve Skeletal Muscle Function after Injury. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145550. DOI: 10.1371/journal.pone.0145550
20. Wang Y., Wang Y.P., Zheng G., Lee V.W.S., Ouyang L., Chang D.H.H., Mahajan D., Coombs J., Wang Y.M., Alexander S.I. Ex Vivo Programmed Macrophages Ameliorate Experimental Chronic Inflammatory Renal Disease. *Kidney Int.* 2007; 72(3): 290–299. DOI:10.1038/sj.ki.5002275
21. Guiteras R., Flaquer M., Cruzado J.M. Macrophage in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J.* 2016; 9(6): 765–771. DOI: 10.1093/ckj/sfw096
22. Alagesan S., Griffin M.D. Alternatively Activated Macrophages as Therapeutic Agents for Kidney Disease: In Vivo Stability Is a Key Factor. *Kidney Int.* 2014; 85(4): 730–733. DOI: 10.1038/ki.2013.405
23. Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R., David E., Keren-Shaul H., Merad M., Jung S., Amit I. Tissue-Resident Macrophage Enhancer Landscapes Are Shaped by the Local Microenvironment. *Cell.* 2014; 159(6): 1312–1326. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.018
24. Guiteras R., Sola A., Flaquer M., Manonelles A., Hotter G., Cruzado J.M. Exploring macrophage cell therapy on Diabetic Kidney Disease. *J. Cell. Mol. Med.* 2019; 23(2): 841–851. DOI: 10.1111/jcmm.13983
25. Lu J., Cao Q., Zheng D., Sun Y., Wang C., Yu X., Wang Y.Y., Lee V.W.S., Zheng G., Tan T.K. Discrete Functions of M2a and M2c Macrophage Subsets Determine Their Relative Efficacy in Treating Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; 84(4): 745–755. DOI: 10.1038/ki.2013.135
26. Cao Q., Wang Y., Zheng D., Sun Y., Wang C., Wang X.M., Lee V.W.S., Wang Y., Zheng G., Tan T.K. Failed Renoprotection by Alternatively Activated Bone Marrow Macrophages Is Due to a Proliferation-Dependent Phenotype Switch in Vivo. *Kidney Int.* 2014; 85(4): 794–806. DOI: 10.1038/ki.2013.341
27. Huen S.C., Cantley L.G. Macrophages in Renal Injury and Repair. *Annu. Rev. Physiol.* 2017; 79: 449–469. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034219
28. Jetten N., Roumans N., Gijbels M.J., Romano A., Post M.J., De Winther M.P.J., Van Der Hulst R.R.W.J., Xanthoulea S. Wound Administration of M2-Polarized Macrophages Does Not Improve Murine Cutaneous Healing Responses. *PLoS One.* 2014; 9(7): 1–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0102994

Сведения об авторе:

Лобанов Евгений Валерьевич — аспирант кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-2249-004X>