



ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МАКРОФАГАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В КЛЕТОЧНОЙ МУЛЬТИНУКЛЕАЦИИ, ИНТЕГРАЦИИ, ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ

Ильин Д. А. ORCID ID 0009-0006-5410-8393

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,
Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

Распространение заболеваемости туберкулезом детерминирует актуальность исследования его патогенеза. Макрофагальная мультинуклеация, гранулемогенез имеют интегративное значение, обладая соответственно компенсаторным и приспособительным характером, и приспособительное значение имеет клеточная дифференцировка, что важно понимать при изучении патогенеза туберкулеза. Целью исследования являлось изучение характера осуществления комплекса макрофагальных реакций, имеющих значение в реализации клеточной мультинуклеации, интеграции и дифференцировки в условиях инфекционного гранулематоза. Материал исследования представлен культурами перитонеальных макрофагов интактных и инфицированных мышей. Методами исследования являлось определение относительной численности макрофагальных мультикарионов и макрофагов с признаками мультинуклеации, интеграции, дифференцировки. Результаты исследования указывают на существенное увеличение численности макрофагальных мультикарионов и макрофагов, участвующих в мультинуклеации, на два и три месяца наблюдения при существенном увеличении числа одноядерных и многоядерных макрофагов, реализующих интегративный процесс агломерации, соответственно на три и на два, три месяца наблюдения. Многоядерные макрофаги, вовлеченные в межклеточную интеграцию, в культурах всех групп встречались существенно чаще, чем одноядерные. Максимальная численность дифференцированных макрофагов была на три месяца наблюдения. В заключение можно заметить, что особенности мультинуклеации, интеграции, дифференцировки макрофагов следует учитывать при изучении роли макрофагальных функций в патогенезе туберкулеза, с которой связан прикладной аспект этой проблемы.

Ключевые слова: макрофаги, многоядерность, интегративная функция, клеточная дифференцировка, туберкулез

INVESTIGATION OF THE COMPLEX OF MACROPHAGE REACTIONS INVOLVED IN CELLULAR MULTINUCLEATION, INTEGRATION, DIFFERENTIATION

Ilin D. A. ORCID ID 0009-0006-5410-8393

*Federal State Budgetary Scientific Institution
“Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine”,
Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

The spread of tuberculosis incidence determines the relevance of the study of its pathogenesis. Macrophage multinucleation and granulomogenesis are of integrative importance, having a compensatory and adaptive character, and cellular differentiation is of adaptive importance, which is important to understand when studying the pathogenesis of tuberculosis. The aim of the study was to study the nature of the implementation of a complex of macrophage reactions that are important in the implementation of cellular multinucleation, integration and differentiation in conditions of infectious granulomatosis. The research material is represented by cultures of peritoneal macrophages from intact and infected mice. The research methods were to determine the relative abundance of macrophage multicaryons and macrophages with signs of multinucleation, integration, and differentiation. The results of the study indicate a significant increase in the number of macrophage multicaryons and macrophages involved in multinucleation for two and three months of follow-up, with a significant increase in the number of mononuclear and multinucleated macrophages implementing the integrative agglomeration process, respectively, for three and two, three months of follow-up. Multinucleated macrophages involved in intercellular integration were significantly more common in cultures of all groups than mononuclear ones. The maximum number of differentiated macrophages was at three months of follow-up. In conclusion, it can be noted that the features of multinucleation, integration, and differentiation of macrophages should be taken into account when studying the role of macrophage functions in the pathogenesis of tuberculosis, which is associated with the applied aspect of this problem.

Keywords: macrophages, multinucleation, integrative function, cellular differentiation, tuberculosis

Введение

Известно, что туберкулез является глобальной проблемой [1]. Очевидно, что проблема туберкулеза включает различные аспекты [2-4]. В частности, внимания за-

служивают разнообразные формы туберкулеза [5-7]. В то же время рассмотрение эпидемиологических составляющих проблемы туберкулеза [1] относится к ее важным компонентам при обсуждении вопросов акту-

альности этой темы. Безусловно, следует учитывать распространенность туберкулеза. Тогда как уточнение патогенеза этого заболевания позволяет рассмотреть соответствующие значимые компоненты обсуждаемой проблемы. В частности, можно отметить информативные исследования, связанные с изучением патогенеза туберкулеза [8]. В то же время хотелось бы подчеркнуть потребность в дальнейшем проведении исследований патогенеза туберкулезного гранулематоза, что сопряжено с актуальностью изучения роли молекулярных и клеточных механизмов его развития.

Далее надлежит заметить, что макрофаги могут быть представлены в качестве их многоядерных производных, участвующих в развитии патологических процессов [9, с. 4]. Причем многоядерным макрофагам свойственен высокий уровень их цитофизиологического потенциала. В частности, многоядерные макрофаги имеют высокий провоспалительный, профиброзный и прореструктурирующий потенциал [10], чем детерминирована их патогенетическая роль в рассматриваемом аспекте. Наряду с этим известно, что в формировании полинуклеарных макрофагов задействованы молекулярные и субклеточные процессы фузии мононуклеаров и amitotического деления ядер [9, с. 4]. Роль регуляторных факторов и структурных компонентов цитоплазматической мембраны одновременно в процессах мультинуклеации и дифференцировки макрофагов является важным аспектом исследования сопряженности названных процессов. Можно отметить анализ экспрессии цитокинов и CD-рецепторов отдельных типов при оценке M1/M2 поляризации макрофагов [11]. В то же время проблема M1/M2 поляризации макрофагов имеет различные аспекты рассмотрения [12-14]. Возможно, что многоплановый характер изучения феномена M1/M2 поляризации макрофагов подчеркивает его фундаментальное значение.

Однако, продолжая обсуждение макрофагальной мультинуклеации путем осуществления реакций клеточной фузии, упомянем связь этой проблемы также с клеточной интеграцией, что является выражением интегративных клеточных процессов фундаментального свойства, вероятно, имеющих компенсаторно-приспособительный характер. В то же время гранулемогенез в качестве типического патологического процесса представляет собой пример реализации интегративных цитофизиологических реакций, в частности при рассмотрении этого вопроса на межклеточном уровне структурной организации, что имеет адаптивный аспект.

С научной точки зрения требуется оценка взаимосвязи мультинуклеации, интеграции, дифференцировки макрофагов, что обладает перспективой совместного исследования этих реакций макрофагов, включая их несущий высокий функциональный потенциал полинуклеаров, и служит пониманию патогенетической роли молекулярных и клеточных механизмов развития инфекционных гранулематозов. Наряду с оценкой молекулярных механизмов реализации обсуждаемых процессов, обусловленных специфическими функциями белков определенных типов, немалый интерес представляет исследование рассматриваемых макрофагальных реакций на клеточном уровне структурной организации вследствие их значения применительно к изучению настоящих аспектов.

При этом выделение информативных признаков учета цитоморфологических признаков реализации клеточных процессов содействует развитию методологии исследуемых макрофагальных реакций. Несомненной необходимостью является оценка интегративной функции макрофагов посредством их фузии и участия их в кластерогенезе, как первоначальном этапе формирования гистиоцитарных агломератов, что соответственно представлено процессами цитоконъюгации и гистиоцитарной агломерации. При этом с морфологической точки зрения процесс моноструктурности отражает приобретение клетками общих особенностей строения вследствие их структурной дифференцировки и осуществления ими интегративной и секреторной активности, имеющих соответствующие морфологические признаки.

Целью исследования являлось изучение характера осуществления комплекса макрофагальных реакций, имеющих значение в реализации клеточной мультинуклеации, интеграции и дифференцировки в условиях инфекционного гранулематоза.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования представлены культурами перитонеальных макрофагов мышей линии C57Bl/6. Из них составляли контрольные и экспериментальные группы культур макрофагов, эксплантированных *in vitro* соответственно от интактных и БЦЖ-инфицированных мышей. Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и пище. Методом дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом реализовано выведение мышей из эксперимента. Периодами проведения эксперимента являлись 1, 2, 3 и 6 месяцев наблюдения. Перитонеальные клетки инкубировали *in vitro* в течение двух суток.

При помощи световой микроскопии осуществляли цитологический анализ препаратов клеточных культур. Проводили оценку относительной частоты встречаемости макрофагальных мультикарионов. Определяли величины показателей относительной численности макрофагов, имеющих признаки цитоконъюгации, гистиоцитарной агломерации и моноструктурности. К признакам моноструктурности макрофагов относили ряд цитоморфологических характеристик, указывающих на реализацию ими процесса структурной дифференцировки и функциональной активности. Определение показателей осуществления гистиоцитарной агломерации и моноструктурности макрофагов проведено отдельно в пределах субпопуляций их мононуклеарных и полиядерных клеток. Статистическое исследование результатов цитологического анализа клеточных культур заключалось в определении средней арифметической и стандартной ошибки средней при достоверности различий параметров при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В культурах экспериментальных групп по сравнению с контролем было зарегистрировано

выраженное прогрессивное возрастание относительной численности макрофагов с признаками цитоконъюгации с максимальным значением этого показателя на 2 и 3 месяца наблюдения и снижением его уровня на 6 месяцев по сравнению с предыдущим сроком, тогда как частота встречаемости мультикарионов имела максимальное значение на 2 и 3 месяца наблюдения, снижаясь практически до контрольного уровня на 6 месяцев наблюдения (табл. 1).

Учитывая роль цитоконъюгации в качестве процесса макрофагальной мультиядерности в указанных условиях, представляется логичным считать, что в периоды наиболее интенсивной реализации формирования многоядерных макрофагальных производных отмеченным механизмом клеточной мультиядерности был детерминирован этот процесс, высокая активность осуществления которого обусловлена ролью фузогенных цитокинов и молекул клеточной поверхности, вероятно, имеющих значительный уровень экспрессии у макрофагов в указанных условиях. Действительно, при БЦЖ-гранулематозе многоядерные макрофаги чаще экспрессируют, например, TNF- α и интегрин- $\beta 2$, по сравнению с мононуклеарными [10].

Таблица 1

Основные цитоморфологические показатели мультиядерности макрофагов в культурах перитонеальных клеток мышей линии C57Bl/6 (%)

Учитываемый показатель	Контроль	БЦЖ 1 месяц	БЦЖ 2 месяца	БЦЖ 3 месяца	БЦЖ 6 месяцев
Цитоконъюгация	1,0±0,2	5,3±0,4*	8,0±0,5*	8,0±0,4*	4,5±0,5*
Мультикарионы	6,0±0,4	7,0±0,4	11,0±0,5*	12,0±1,0*	5,0±0,4

Примечание: составлено автором на основе полученных данных в ходе исследования; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2

Показатели интегративной и дифференцировочной способности одноядерных и многоядерных макрофагов в культурах перитонеальных клеток мышей линии C57Bl/6 (%)

Учитываемый показатель	Тип клеток	Контроль	БЦЖ 1 месяц	БЦЖ 2 месяца	БЦЖ 3 месяца	БЦЖ 6 месяцев
Гистиоцитарная агломерация	ОЯ	5,8±0,4	8,0±0,5*	7,8±0,4*	16,0±0,5*	6,0±0,5
	МЯ	19,0±1,0	31,3±1,0*	43,0±3,0*	46,0±2,0*	19,8±0,4
Моноструктурность	ОЯ	17,0±1,5	47,5±3,0*	48,0±4,0*	68,0±4,3*	37,5±3,0*
	МЯ	29,0±2,0	62,5±4,0*	64,0±4,2*	86,0±4,0*	48,0±3,0*

Примечание: составлено автором на основе полученных данных в ходе исследования; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ОЯ – одноядерные макрофаги; МЯ – многоядерные макрофаги.

Показатели интегративной способности мононуклеарных и многоядерных макрофагов, определяемой на основании оценки степени интенсивности гистиоцитарной агломерации, имели существенные различия между собой в культурах контрольной и экспериментальных групп при максимальном значении этого параметра у мононуклеарных макрофагов на 3 месяца и у многоядерных макрофагов на 2 и 3 месяца наблюдения, тогда как величины параметров моноструктурности одноядерных и многоядерных макрофагов имели максимальный уровень на 3 месяца наблюдения (табл. 2).

Предположительно это могло быть обусловлено высоким уровнем цитофизиологической активности многоядерных макрофагов в отношении продукции ряда цитокинов с хемотрактантным эффектом, играющих роль в реализации кластерогенеза, имеющего интегративный характер, а также большой способностью макрофагов в патологических условиях к реализации клеточной дифференцировки. Вследствие высокого уровня функциональной способности макрофагов в отношении их провоспалительной активности [10] это представляется вероятным. Отмеченный характер реализации дифференцировки макрофагов был обусловлен, вероятно, возрастанием потребности в осуществлении этого процесса, что необходимо в обсуждаемых патологических условиях ввиду увеличения функционального потенциала макрофагов в отношении в том числе их интегративной и секреторной функций. В этом плане следует учитывать тот факт, что многоядерные макрофаги играют роль в гранулемогенезе – основном процессе развития туберкулезного гранулематоза, имея высокий функциональный потенциал в отношении их провоспалительной, профиброзной и продеструктивной активности [10].

Таким образом, можно заметить, что в условиях БЦЖ-гранулематоза наблюдалось прогрессивное возрастание интенсивности процессов цитоконъюгации, детерминирующей формирование мультикарионов, а также гистиоцитарной агломерации и моноструктурности. Носящие интегративный характер процессы цитоконъюгации и гистиоцитарной агломерации имеют соответственно компенсаторный и приспособительный характер, содействуя, соответственно, образованию макрофагальных мультикарионов, обладающих выраженным цитофизиологическим потенциалом, и обуславливая реализацию гранулемогенеза. Причем целесообразно отметить, что формирование полинуклеарных макрофагов указывает на осуществление компенсатор-

но-приспособительных реакций [15] и многоядерные макрофаги в условиях БЦЖ-гранулематоза имеют высокий уровень функционального потенциала [10].

Многоядерные макрофаги, по сравнению с одноядерными, имеют большую способность к интегративному процессу гистиоцитарной агломерации, высокие значения показателя которого отмечены не только в основной период наблюдения, но и в предшествующий ему срок у мультикарионов ввиду их большого функционального потенциала. Приспособительное значение дифференцировки макрофагов, в морфологическом смысле выраженное феноменом моноструктурности, характеризуется большей тенденцией к реализации у мультикарионов из-за их высокой функциональной активности. Здесь небезынтересно указать, что отмечена взаимосвязь компенсаторно-приспособительных процессов, а также структурной и функциональной дифференцировки многоядерных макрофагов, причем последняя связана с феноменом их поляризации, что содействует пониманию патогенеза туберкулезного гранулематоза [15].

Процесс цитоконъюгации является одновременно отражением реакций интеграции и дифференцировки макрофагов, приобретающих свойство многоядерности, что в первом случае несет компенсаторное, а во втором – приспособительное значение, с которым связан фундаментальный характер обсуждаемых процессов. Интегративную и дифференцировочную направленность имеют также соответственно реакции гистиоцитарной агломерации и явление моноструктурности макрофагов. В этой связи интерес представляют следующие факты. Например, к приспособительным процессам на клеточном уровне относится клеточная фузия, тогда как на тканевом уровне осуществлению компенсаторных реакций содействует возрастание количества полинуклеаров, что обусловлено особенностями клеточной дифференцировки [15].

Учитывая вышеизложенные факты, считаем, что перспективным подходом с точки зрения теоретических и прикладных аспектов настоящей темы представляется детальный анализ специфики реализации вышеуказанных гистиоцитарных реакций интегративного и дифференцировочного плана на основе результатов иммуноцитохимического исследования особенностей экспрессии регуляторных и структурных белков, участвующих в процессах макрофагальной конъюгации, агломерации и обуславливающих особенности функциональной клеточной дифференцировки. В частности, интерес представляет оценка экспрессии у ма-

крофагов цитокинов и молекул клеточной поверхности, обеспечивающих реализацию клеточного слияния [10].

Это также справедливо в отношении исследования дифференцировки макрофагов. Например, экспрессия цитокинов и CD-рецепторов учитывается при изучении M1/M2 поляризации макрофагов [11]. Если принять во внимание факт участия регуляторных и структурных белков одновременно в обеспечении исполнения интегративных и дифференцировочных процессов у макрофагов, очевидным становится теоретическое значение установления взаимосвязи между этими фундаментальными процессами, что служит их систематизации. Основным смыслом реализации ряда клеточных реакций, предопределяющих специфику осуществления макрофагальной мультинуклеации, интеграции и дифференцировки в рассматриваемых условиях патологического процесса, несущего динамический характер, вероятно, непосредственно детерминирован ролью этих цитоллярных реакций в механизмах его развития.

Клеточная мультинуклеация, содействующая приобретению высокой функциональной способности формирующимися полинуклеарными макрофагами, обуславливающая их роль в развитии очагов хронического воспаления, сопряжена с реализацией процессов клеточной дифференцировки, наблюдаемой на нескольких уровнях структурной организации, и связана с понятием функциональной дифференцировки этих клеток, предполагающим наличие определенной специфики реализации ими их цитофизиологического потенциала. Функциональная дифференцировка многоядерных макрофагов связана с процессом их поляризации, что способствует пониманию патогенеза туберкулезного гранулематоза [15].

Было бы логичным принимать, что функциональная дифференцировка макрофагов имеет своим выражением приобретение характерных для них в патологических условиях особенностей экспрессии молекул клеточной поверхности и продукции медиаторов. В этой связи можно отметить, что макрофаги в условиях экспериментального БЦЖ-гранулематоза имеют отличия от контроля в плане экспрессии отдельных типов CD-рецепторов и цитокинов и, кроме того, различаются по этим особенностям между собой в зависимости от их классов ядерности [11]. Упомянутый аспект относится к феномену M1/M2 поляризации макрофагов и их многоядерных производных [11], имеющих высокий цитофизиологический потенциал, чем детерминирован патогенетиче-

ский смысл взаимосвязи дифференцировки клеток и их функциональной способности.

В то же время феномен структурной дифференцировки макрофагов позволяет говорить о наличии его роли в морфогенезе клеточных типов, что затрагивает комплекс цитоморфологических преобразований, наблюдаемых у макрофагов и их полиядерных производных. Например, многоядерные макрофаги отдельных морфологических типов различаются по характеру расположения ядер [9, с. 16-17], чем, возможно, демонстрируются особенности реализации процессов дифференцировки этих клеток. Причем особенности локализации клеточных ядер связаны с перестройками элементов цитоскелета [9, с. 18]. Представляется логичным предположение о том, что с процессами дифференцировки макрофагов и их мультинуклеарных форм сопряжено образование комплекса различных цитофизиологических видов этих клеток.

Под ними следует понимать наличие, например, макрофагов с преобладающей провоспалительной, профиброзной или прореструктивной функцией. Поскольку макрофаги могут обладать высоким функциональным потенциалом в отношении их провоспалительной, профиброзной, прореструктивной активности [10], то это обеспечивает выполнение этими клетками соответствующих функций. Представляется возможным систематизировать макрофагальные типы по их доминирующей роли в клеточных реакциях, носящих характер инициации и регуляции молекулярных, цитоллярных процессов, и по выполнении ими их эффекторной функции.

По мнению автора, прикладная обусловленность этих аспектов связана с возможностью изучения клеточных процессов, определяющих приобретение макрофагами высокого уровня их цитофизиологического потенциала вследствие их мультинуклеации и детерминирующей интегративную функцию и дифференцировку макрофагов, что может быть положено в основу методов цитологической диагностики, учитывающих уровни цитофизиологической способности макрофагов и характер их дифференцировки. Научное значение установленных фактов заключается в целесообразности их использования при систематизации процессов макрофагальной мультинуклеации, интеграции и дифференцировки и при определении обусловленности этих клеточных реакций реализацией компенсаторно-приспособительных процессов. С точки зрения автора это необходимо ввиду взаимосвязи компенсаторно-приспособительных процессов, структурной и функциональной дифференцировки макрофагов [15].

Заключение

Подводя итоги рассмотрения аспектов изучения ряда клеточных механизмов, обеспечивающих осуществление процессов мультинуклеации, интеграции и дифференцировки макрофагов при БЦЖ-гранулематозе, следует отметить, что в указанных патологических условиях существенно возрастает интенсивность процесса цитоконъюгации макрофагов, детерминирующей реализацию их мультинуклеации, в результате которой они приобретают высокий цитофизиологический потенциал, с чем связана большая активность интегративных и дифференцировочных процессов у многоядерных макрофагов.

При изучении клеточных механизмов туберкулезного гранулематоза важно понимать, каким образом участие макрофагов в интегративных клеточных интеракциях обеспечивает их мультинуклеацию и гранулемогенез, осуществляющиеся соответственно на клеточном и тканевом уровнях структурной организации, имея в первом случае несомненное компенсаторное значение, являя пример компенсаторной гипертрофии клеток, участвующих в типическом патологическом процессе, к которому относится хроническое воспаление, тогда как во втором случае речь может идти о развитии приспособительного процесса, связанного с образованием гранул в тканях органов. Феномен макрофагальной дифференцировки представляет проявление приспособительного процесса, имеющего субклеточный и клеточный механизмы реализации. Изучение этих процессов необходимо для разработки их классификации, что определяет теоретическое значение исследований соответствующих макрофагальных реакций, характер реализации которых должен учитываться при определении принципов использования перспективных методов цитологической диагностики и контроля эффективности терапевтической коррекции туберкулезного гранулематоза, что обуславливает прикладной аспект обсуждаемых вопросов.

Список литературы

1. Zhang T., Zhang J., Wei L., Liang H., Zhang J., Shi D., Wang Z. The global, regional, and national burden of tuberculosis in 204 countries and territories, 1990-2019 // *Journal of*

Infection and Public Health. 2023. Vol. 16. Is. 3. P. 368-375. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.01.014.

2. Singh Dewhare S. Drug resistant tuberculosis: Current scenario and impending challenges // *The Indian Journal of Tuberculosis*. 2022. Vol. 69. Is. 2. P. 227-233. DOI: 10.1016/j.ijtb.2021.04.008.

3. Sundaram K., Vajravelu L. K. Tuberculosis and its clinical consequences on Women's health // *The Indian Journal of Tuberculosis*. 2024. Vol. 71. Is. 2. P. 195-203. DOI: 10.1016/j.ijtb.2023.06.002.

4. Swaminathan N., Perloff S. R., Zuckerman J. M. Prevention of Mycobacterium tuberculosis Transmission in Health Care Settings // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021. Vol. 35. Is. 4. P. 1013-1025. DOI: 10.1016/j.idc.2021.07.003.

5. Dhiman R., Lakra S., Panda P. K., Hemachandran N., Sharma S., Saxena R. Neuro-ophthalmic manifestations of tuberculosis // *Eye (London)*. 2022. Vol. 36. Is. 1. P. 15-28. DOI: 10.1038/s41433-021-01619-6.

6. Figueiredo A. A., Lopes H. E., Barreto A. A., Fanni V. S. S., Bastos J. M. Netto. Prostate Tuberculosis: six forms of clinical presentation // *International Brazilian Journal of Urology*. 2024. Vol. 50. Is. 1. P. 80-86. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0299.

7. Gramminger C., Biedermann T. Recognising cutaneous tuberculosis // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2025. Vol. 23. Is. 7. P. 793-802. DOI: 10.1111/ddg.15674.

8. Squeglia F., Ruggiero A., Berisio R. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest // *The Biochemical Journal*. 2018. Vol. 475. Is. 19. P. 3123-3140. DOI: 10.1042/BCJ20180482.

9. Ильин Д. А. Многоядерные макрофаги. Новосибирск: Наука, 2011. 56 с. ISBN: 978-5-02-018974-4.

10. Ильин Д. А. Исследование in vitro экспрессии TNF- α , IFN- γ и интегринов- β 1 и - β 2 у многоядерных макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей // *Современные проблемы науки и образования*. 2024. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33355> (дата обращения: 29.03.2026). DOI: 10.17513/spno.33355.

11. Il'in D. A., Shkurupy V. A. The In Vitro M1/M2 Polarization of Macrophages of BCG-Infected Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. Vol. 169. Is. 4. P. 467-469. DOI: 10.1007/s10517-020-04910-w.

12. Yuan J., Lin F., Chen L., Chen W., Pan X., Bai Y., Cai Y., Lu H. Lipoxin A4 regulates M1/M2 macrophage polarization via FPR2-IRF pathway // *Inflammopharmacology*. 2022. Vol. 30. Is. 2. P. 487-498. DOI: 10.1007/s10787-022-00942-y.

13. Yuda M., Aizawa S., Tsuboi I., Hirabayashi Y., Harada T., Hino H., Hirai S. Imbalanced M1 and M2 Macrophage Polarization in Bone Marrow Provokes Impairment of the Hematopoietic Microenvironment in a Mouse Model of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2022. Vol. 45. Is. 11. P.1602-1608. DOI: 10.1248/bpb.b22-00108.

14. Zhang W., Guan N., Zhang X., Liu Y., Gao X., Wang L. Study on the imbalance of M1/M2 macrophage polarization in severe chronic periodontitis // *Technology and Health Care*. 2023. Vol. 31. Is. 1. P. 117-124. DOI: 10.3233/THC-220092.

15. Ильин Д. А. Взаимосвязь макрофагальной мультинуклеации и реализации клеточных процессов и дифференцировки // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2025. № 1. С. 36-41. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13689> (дата обращения: 29.03.2026). DOI: 10.17513/mjpf.13689.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.