

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616-092

Лямина С.В., Калиш С.В., Кожевникова Е.О., Кадымов Л.В.

Патогенетическое значение и преимущества таргетирования макрофагов при хроническом воспалении, ассоциированном со старением

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Обзор посвящен анализу патогенетического значения макрофагов в развитии хронического воспаления, ассоциированного со старением (инфламейджинг), и обоснованию перспектив таргетирования макрофагов для коррекции возраст-ассоциированных заболеваний. Авторами выполнен несистематический обзор научной литературы международных баз данных The Lens, PubMed, Medline, Cochrane по рассматриваемой тематике с глубиной поиска 15 лет (2010 – 2024 гг.). Макрофаги играют ключевую роль в патогенезе инфламейджинга, взаимодействуя с сенесцентными клетками через механизмы секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP). Выявлено, что компоненты SASP (IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β) модулируют поляризацию макрофагов через STAT3/NF- κ B-пути, способствуя формированию функционального континуума макрофагальных фенотипов, включающего, в том числе, особые, ассоциированные с сенесцентностью, фенотипы. Установлено, что сенесцентные клетки изменяют ключевые, обеспечивающие гомеостаз организма функции макрофагов (фагоцитоз, эффероцитоз, аутофагия) через экспрессию CD47, CD24 и активацию JAK/STAT3-каскада, что формирует «порочный круг» инфламейджинга. Определены перспективные терапевтические стратегии таргетирования макрофагов: модуляция поляризации, клеточная терапия (трансплантация аутологичных макрофагов, CAR-макрофаги), воздействие на митохондриальный метаболизм и редокс-сигнализацию. Таким образом, участие в регуляции воспалительных процессов и высокая фенотипическая пластичность клеток позволяют рассматривать макрофаги как ключевой патогенетический таргет при инфламейджинге. Терапевтические подходы, направленные на коррекцию нарушенных функций макрофагов, открывают новые перспективы для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: инфламейджинг; макрофаги; поляризация; клеточная сенесценция; SASP; фагоцитоз; эффероцитоз; таргетная терапия

Для цитирования: Лямина С.В., Калиш С.В., Кожевникова Е.О., Кадымов Л.В. Патогенетическое значение и преимущества таргетирования макрофагов при хроническом воспалении, ассоциированном со старением. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 168–181.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.168-181

Участие авторов: формулирование идеи, разработка методологии исследования, сбор, анализ и систематизация данных – Лямина С.В. Подготовка текста рукописи, оформление текста рукописи, работа с графическим материалом – Кожевникова Е.О. Редактирование текста – Калиш С.В., Кадымов Л.В. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Лямина Светлана Владимировна, доктор мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, e-mail: svlvs@mail.ru

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России в рамках реализации научной тематики кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научно-исследовательского центра биомедицинских исследований.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поступила 27.05.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Lyamina S.V., Kalish S.V., Kozhevnikova E.O., Kadimov L.V.

Pathogenetic significance and benefits of macrophage targeting in aging-associated chronic inflammation

Federal state budgetary educational institution of higher education «Russian university of medicine» of the ministry of health of the Russian Federation, building 4, Dolgorukovskaya st., Moscow, 127006, Russian Federation

The review is devoted to the analysis of the pathogenetic significance of macrophages in the development of chronic inflammation associated with aging (inflammaging) and the substantiation of the prospects for targeting macrophages for the correction of age-associated diseases. The authors performed a non-systematic review of the scientific literature, including 176 sources from the international databases Lens, PubMed, Medline, and Cochrane on the topic under consideration, with a search depth of 15 years (2010–2024). Macrophages play a key role in the pathogenesis of inflammation, interacting with senescent cells through the mechanisms of the secretory phenotype associated with aging (SASP). It was revealed that SASP components (IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β) modulate macrophage polarization via STAT3/NF- κ B pathways, contributing to the formation of a functional continuum of macrophage phenotypes, including special senescence-associated phenotypes. It was established that senescent cells alter key functions of macrophages that ensure body homeostasis (phagocytosis, efferocytosis, autophagy) via expression of CD47, CD24, and activation of the JAK/STAT3 cascade, which forms a «vicious circle» of inflammaging. Promising therapeutic strategies for targeting macrophages have been identified: polarization modulation, cell therapy (autologous macrophage transplantation, CAR macrophages), effects on mitochondrial metabolism, and redox signaling. Thus, participation in the regulation of inflammatory processes and high phenotypic plasticity of cells allow us to consider macrophages as a key pathogenetic target in inflammaging. Therapeutic approaches aimed at correcting impaired functions of macrophages open up new prospects for the prevention and treatment of age-associated diseases.

Keywords: inflammaging; macrophages; polarization; cellular senescence; SASP; phagocytosis; efferocytosis; targeted therapy

For citation: Lyamina S.V., Kalish S.V., Kozhevnikova E.O., Kadimov L.V. Pathogenetic significance and benefits of macrophage targeting in aging-associated chronic inflammation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(4): 168–181 (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.168-181

Author's contribution: Formulation of the idea, development of the research methodology, collection, analysis and systematization of data – Lyamina S.V. Preparation of the manuscript text, design of the manuscript text, work with graphic material – Kozhevnikova E.O. Editing the text – Kalish S.V., Kadimov L.V. Approval of the final version of the article – all authors.

For correspondence: **Lyamina Svetlana Vladimirovna**, doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular pathology of digestion of the research center for biomedical research, professor of the department of propaedeutics of internal medicine and gastroenterology, FSBEI HE "RosUniMed" of MOH of Russia, Moscow, Russia, sylvsv@mail.ru

Information about authors:

Lyamina S.V., <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Kalish S.V., <https://orcid.org/0000-0002-2781-9396>

Kozhevnikova E.O., <https://orcid.org/0009-0006-5603-8712>

Kadimov L.V., <https://orcid.org/0009-0009-6050-6541>

Financing. The work was carried out with the financial support of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the implementation of the scientific topics of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, the Research Center for Biomedical Research.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Received 27.05.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Введение

Постоянное совершенствование и развитие медицинских технологий в значительной степени способствуют увеличению средней продолжительности жизни во всем мире. По прогнозам, к 2050 году численность населения мира в возрасте 60 лет и старше достигнет 2,1 миллиарда человек [1]. Эта демографическая трансформация неизбежно ставит острые вопросы перед системой здравоохранения. Физиологические и патологические изменения, связанные со старением – постепенным и многогранным процессом, характеризующимся изменениями на органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, – определяют необходимость поиска критических точек вмешательства для облегчения бремени, связанного с возникновением и прогрессированием возраст-зависимых состояний и заболеваний, а также их осложнений. В последние годы особое внимание уделяется системным факторам, способствующим развитию хронического воспаления при старении, среди которых всё большее значение приобретает состояние кишечной микробиоты и её метаболитов. Нарушения состава микробиоты, повышение кишечной проницаемости и связанное с этим поступление бактериальных липополисахаридов в системный кровоток рассматриваются как одни из ключевых механизмов индукции системного воспаления и ускорения процессов старения, что подтверждается современными исследованиями [2].

В процессе старения одним из значимых факторов считается накопление клеток, переходящих в состояние сенесцентности, что способствует развитию хронического слабовыраженного системного воспаления, известного как инфламейджинг (от англ. термина «inflammaging» [3]). Очевидно, что накопление сенесцентных клеток с изменением функциональной активности способствует нарушению регуляции гомеостаза как на уровне отдельных органов и тканей, так и в организме в целом и может приводить к развитию и прогрессированию возраст-ассоциированных заболеваний [4]. Структурирование и более глубокое понимание этих изменений и их последствий необходимо для предупреждения прогрессирования возраст-ассоциированного воспаления и связанных с ним патологий. В качестве основного фактора, способствующего снижению выраженности воспаления или усугубляющего его, выступают макрофаги [5].

Уже доказано, что макрофаги способны динамически регулировать течение воспалительных реакций, что обусловлено их высокой функциональной и фенотипической пластичностью. Свойство пластичности позволяет им адаптироваться к различному микроокружению и изменять свой функционал, в том числе фагоцитарную и секретор-

ную активность, а также участие в ремоделировании тканей. В дополнение к удалению из тканей повреждённых клеток, согласно недавно полученным данным, макрофаги могут очищать поврежденные клеточные компоненты от субклеточных частиц и экзосом для сохранения тканевого гомеостаза [6]. Способность макрофагов динамически переключаться между полярными состояниями макрофагального функционального континуума – провоспалительным (M1) и противовоспалительным (M2) – играет решающую роль в поддержании гомеостаза и определяет выбор подходов к коррекции воспаления. Накопление сенесцентных клеток в различных органах и тканях создает предпосылки для формирования ими секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (англ. «senescence-associated secretory phenotype», SASP), который, с учетом особенностей профилей сенесцентных клеток, выступает фактором дополнительного привлечения макрофагов и запуска «порочного круга»: сенесцентные клетки – сенесцентные макрофаги, характеризующиеся измененной поляризацией и изменением базовых функций макрофагов, составляющих основу гомеостаза организма – апоптоза, фагоцитоза, эффероцитоза. Анализ и выявление возникающих изменений представляет особую значимость для определения патогенетически значимых таргетов воздействия для контроля течения инфламейджинга [7].

Поляризация макрофагов, инфламейджинг и регуляция гомеостаза: базовые механизмы

Макрофаги – профессиональные фагоциты, участвующие в поддержании тканевого гомеостаза практически в каждом органе человеческого организма. Являясь ключевыми компонентами врожденной иммунной системы, эти клетки играют двойственную роль: с одной стороны, они участвуют в клиренсе сенесцентных клеток, с другой – их функциональность может подавляться самими сенесцентными клетками за счет трансформации макрофагального фенотипа. Основные механизмы распознавания сенесцентных клеток макрофагами включают секреторные сигналы через SASP, модификацию поверхностных маркеров клеток и прямое межклеточное взаимодействие.

SASP как сигнал рекрутирования макрофагов и фактор поляризации

SASP представляет собой комплекс провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз, выделяемых сенесцентными клетками. Этот фенотип выполняет двойственную роль: с одной стороны, способствует элиминации повреждённых клеток через привлечение

иммунных эффекторов, с другой – поддерживает хроническое воспаление и тканевую дисфункцию. Регуляция состава SASP осуществляется на множественных уровнях, включая эпигенетические модификации, активацию сигнальных путей NF-κB и C/EBPβ, а также посттранскрипционный контроль. Важную роль играет петля положительной обратной связи, где IL-1α через активацию mTOR усиливает трансляцию SASP-компонентов, создавая самоусиливающийся провоспалительный цикл [8]. При этом длительная секреция компонентов SASP и их эффекты приводят к накоплению повреждений ДНК в соседних клетках через механизм паракринного старения, что расширяет зону сенесцентного микроокружения [9]. Рекрутирование макрофагов, ключевых участников врожденного иммунитета, регулируется SASP через несколько взаимосвязанных механизмов.

Сигналы хемокинов и привлечение моноцитов

К основным медиаторам рекрутирования макрофагов относятся хемокины и цитокины, входящие в состав SASP. SASP – гетерогенный комплекс биологически активных молекул, включающий интерлейкины (IL-6, IL-8), хемокины (CCL2, CCCL5, XCL1), факторы роста (VEGF, TGF-β) и протеазы (MMP-3, MMP-9). Интересно, что состав SASP варьирует в зависимости от типа клеток и индуцирующего стимула: например, фибробласты демонстрируют преобладание IL-6 и MMP, тогда как эндотелиальные клетки секретируют повышенные уровни CXCL1 и GM-CSF9 [9].

Среди них особо следует выделить хемокины CCL2 (MCP-1), CCL4 и CCL5 [10]. Так, CCL2 связывается с рецептором CCR2 на моноцитах крови, стимулируя их миграцию в ткани. А SASP-опосредованная секреция MIP-1β (CCL4) усиливает инфильтрацию макрофагов в жировой ткани при ожирении [11].

Очевидно, что привлечение профессиональных фагоцитов в очаг накопления сенесцентных клеток должно способствовать их элиминации, что и является одним из факторов поддержания гомеостаза в тканях: взаимодействие макрофагов с сенесцентными клетками физиологически необходимо. Например, удаление старых и стареющих эритроцитов – процесс, при котором около 2 миллионов эритроцитов перерабатываются каждую секунду для обеспечения притока железа, поддерживающего эритропоэз [12]. В экспериментальных работах также была подтверждена ключевая роль моноцитов/макрофагов в физиологическом выведении стареющих клеток в печени и эндометрии мышей [13]. В процессе старения организма удаление накапливающихся сенесцентных клеток путем фагоцитоза является хорошо известной страте-

гией противодействия их потенциальному неблагоприятному с биологической точки зрения эффекту [14]. Одним из ярких примеров является взаимодействие стареющих клеток и макрофагов при метаболических нарушениях, например, метаболическом синдроме при ожирении. Привлечение макрофагов к стареющим адипоцитам приводит к образованию «короноподобных структур» в жировой ткани, что является признаком острого воспаления [15].

Однако биологическая роль SASP неоднозначна. Одним из эффектов SASP на привлекаемые в очаг накопления сенесцентные клетки является смена профиля их поляризации. Например, для IL-6 и TGF-β, как компонентов SASP, описана способность индуцировать поляризацию макрофагов в прорегенеративный M2-фенотип, что снижает их способность к фагоцитозу [10].

Поляризация макрофагов: баланс M1 и M2

SASP выступает не только как один из механизмов, способствующих привлечению моноцитов с последующей их дифференцировкой в макрофаги, но и, учитывая высокую пластичность клеток в условиях специфического микроокружения, определяет их функциональную поляризацию. При этом установлено, что в случае тенденции к снижению выраженности SASP и возвращению к исходным уровням, макрофаги также могут корректировать свои ответы на изменения микроокружения [16].

Накопленные данные свидетельствуют о функциональной гетерогенности макрофагов и выделении двух основных клеточных субпопуляций: M1/M2 (провоспалительной/антивоспалительной), при подтвержденной возможности существования клеток в промежуточных и смешанных фенотипах, составляющих макрофагальный континуум [17]. Достижения в области мультиомиксных исследований, секвенирования РНК отдельных клеток (scRNA-seq), высокопроизводительной биологии и системной иммунологии позволили более эффективно изучать клеточное и функциональное разнообразие макрофагов, а также отслеживать динамические изменения в иммунной системе [18].

Учитывая сложную природу поляризации макрофагов *in vivo*, недавние работы по секвенированию РНК отдельных клеток (scRNA-seq) поставили под сомнение традиционную категоризацию макрофагов M1/M2. Предположительно, микроокружение сенесцентных клеток и SASP может способствовать дифференцировке макрофагов M2 на три подтипа (M2a, M2b и M2c), а также появлению дополнительных популяций резидентных макрофагов в различных тканях, включая легкие (макрофаги Lyve1lo MHCIIhi и Lyve1hi MHCIIlo) [19] и молочные железы (макрофаги Ma/Mb) [20], а также появлению ма-

крофагов, ассоциированных со старением (senescence associated macrophages, SAM) [21].

Таким образом, помимо «полярных» подтипов M1/M2, SASP может опосредовать поляризацию макрофагов в другие подтипы.

Механизмы приобретения макрофагами сенесцентных признаков

Длительное воздействие SASP и окислительного стресса приводит к накоплению повреждений ДНК в макрофагах. Активация путей p16INK4a/pRb и p53/p21, известных подтвержденных генов-регуляторов клеточного старения, наблюдается в макрофагах, подвергшихся воздействию SASP. Например, в модели старения печени у мышей макрофаги Купфера демонстрируют снижение фагоцитарной активности и увеличение экспрессии маркеров старения, таких как общепризнанный SA-β-gal [10].

Behmoaras et al. ввели термин «макрофаги, подобные стареющим», чтобы описать макрофаги в состоянии старения, отмеченном накоплением липидов, SASP и устой-

чивой реакцией на повреждение ДНК (рис. 1) [22]. Альтернативным термином для них являются макрофаги, ассоциированные со старением (senescence-associated macrophages, SAM) [21]. Подтверждено, что макрофаги, демонстрирующие остановку роста или аномальную поляризацию, вовлечены в патогенетические механизмы развития целого ряда возраст-ассоциированных заболеваний, включая атеросклероз, онкологические заболевания и дегенерацию желтого пятна [23]. Метаболические изменения также способствуют сенесценции макрофагов. Сдвиг в сторону гликолиза, характерный для M1-фенотипа, сопровождается накоплением реактивных форм кислорода (ROS), что индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума и митохондриальную дисфункцию [10]. В условиях гипергликемии макрофаги демонстрируют повышенную экспрессию GLUT1, что усиливает их провоспалительную активность и ускоряет старение [24].

Приобретение сенесцентного фенотипа макрофагами также сопровождается снижением их функционального фагоцитарного потенциала [21, 22].

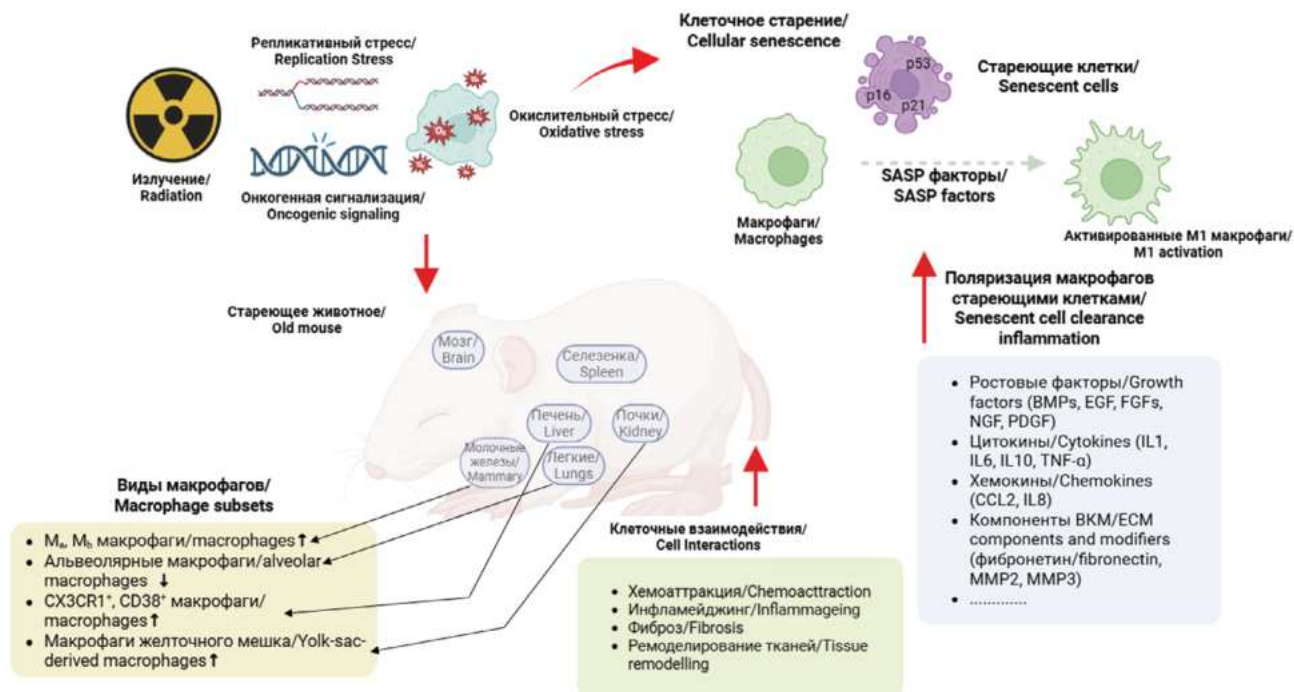


Рис. 1. Обзор индукторов старения, изменений в физиологии макрофагов и активации факторов SASP. Сокращения: BMP: костные морфогенетические белки; CCL: CC-хемокин; EGF-эпителиальный фактор роста; FGF: факторы роста фибробластов; IL: интерлейкин; MMP-матриксная металлопротеиназа; PDGF-тромбоцитарный фактор роста; SASP-секреторный фенотип, ассоциированный со старением; TNF-фактор некроза опухоли.

Fig. 1. Review of aging inducers, changes in macrophage physiology, and activation of SASP factors. Abbreviations: BMP: bone morphogenetic proteins; CCL: CC-chemokine; EGF-epithelial growth factor; FGF: fibroblast growth factors; IL: interleukin; MMP-matrix metalloproteinase; PDGF-platelet-derived growth factor; SASP-secretory phenotype associated with aging; TNF-tumor necrosis factor.

Механизмы поляризации макрофагов при контакте с SASP

Компоненты SASP модулируют поляризацию макрофагов через несколько ключевых механизмов: STAT3-зависимая регуляция: IL-6 и IL-10 активируют JAK/STAT3-путь, подавляя экспрессию IRF5 и усиливая M2-поляризацию [25]; NF-κB-опосредованная активация: TNF-α и IL-1β через рецепторы TLR4 усиливают M1-фенотип, индуцируя продукцию NO и ROS [26]; метаболическое репрограммирование: лактат из SASP ингибирует активность HDAC, усиливая экспрессию Arg1 и способствуя M2-сдвигу [27].

SASP модулирует поляризацию макрофагов через перекрестное взаимодействие сигнальных путей STAT3 и NF-κB. Провоспалительные компоненты SASP, такие как IL-6 и IL-8, активируют JAK/STAT3-каскад, что приводит к подавлению транскрипционного фактора IRF5 и усилению M2-поляризации [28]. Парадоксально, но в условиях хронического воспаления, например, при язвенном колите, активация STAT3 через IL-10/JAK1-ось демонстрирует противовоспалительный эффект, снижая экспрессию провоспалительных медиаторов [29]. Этот дуализм объясняется контекст-зависимой модуляцией фосфорилирования STAT3: в M1-макрофагах преобладает p-STAT1, тогда как в M2-фенотипе доминирует p-STAT3 [30].

NF-κB, активируемый TNF-α и DAMPs из SASP, усиливает M1-поляризацию через рекрутирование гистоновых ацетилтрансфераз к промоторам провоспалительных генов [31]. Однако при длительной экспозиции SASP наблюдается формирование гетеродимеров p50/p50 NF-κB, действующих как транскрипционные репрессоры, что способствует переходу к M2-фенотипу [30]. Ингибирование G3BP1 – белка, стабилизирующего мРНК SASP-компонентов, – подавляет NF-κB-активацию, что подтверждается снижением уровней IL-6 и MMP-9 в моделях колоректального рака [32].

Метаболическое репрограммирование через AMPK/mTOR-ось

SASP-индуцированные изменения в метаболизме макрофагов опосредованы AMPK/mTOR-сигналингом. Лактат, накапливающийся в гипоксическом микроокружении опухоли, ингибирует AMPK, что приводит к активации mTORC1 и усилению M2-поляризации через повышение экспрессии аргиназы-1 [33]. Напротив, активация AMPK/SIRT1-пути и ингибирование mTOR смещают баланс в сторону M1-фенотипа с усилением продукции NO и ROS [28].

Роль окислительного стресса и редокс-сигналикации

Компоненты SASP, такие как HMGB1 и внеклеточная митохондриальная ДНК, активируют NOX2-комплекс, генерируя супероксид-анионы. Это усиливает M1-поляризацию через NLRP3-инфламасомы, однако хронический окислительный стресс приводит к накоплению 8-оксогуанина в ДНК, активируя PARP1-зависимое истощение NAD⁺ и переход к M2-фенотипу [[8], [33]]. Ингибиторы PDE9, такие как PF-04447943, повышают внутриклеточный cGMP, подавляя продукцию ROS и способствуя рекрутированию Treg-клеток, что косвенно модулирует макрофагальную поляризацию [34].

Эпигенетическая регуляция и miRNA-сети

Важную роль в эффектах поляризации играют внеклеточные везикулы (EVs), выделяемые сенесцентными клетками. Эти везикулы содержат провоспалительные микроРНК, такие как miR-21a и miR-155, подавляющие экспрессию антиоксидантных генов (например, SIRT1) в макрофагах, активируя путь NF-κB [10]. Так, miR-155, индуцируемая IL-1β, подавляет SOCS1, усиливая STAT1-сигнализацию и M1-поляризацию. В условиях хронического SASP-воздействия происходит накопление miR-21, которая ингибирует PTEN и активирует PI3K/Akt/mTOR-путь, что способствует поляризации в сторону M2-фенотипа [31]. В экспериментах с RAW 264.7 макрофагами показано, что сенесцентные EVs увеличивают продукцию IL-1β и TNF-α, усиливая воспалительный ответ [35].

Особый интерес представляют факторы, способные оказывать двойственный эффект на поляризацию макрофагов в условиях SASP. Так, TGF-β из SASP демонстрирует двунаправленный эффект: низкие концентрации стимулируют поляризацию M2 через Smad3, тогда как высокие дозы индуцируют апоптоз макрофагов через ROS-зависимые механизмы [8]. Показано, что TGF-β в сочетании с IL-10, также секретируемый сенесцентными клетками, индуцирует переход в M2-фенотип, ассоциированный с репарацией тканей и иммуносупрессией [10]. С другой стороны, TGF-β1, секретируемый сенесцентными альвеолоцитами второго типа, индуцирует экспрессию PAI-1 и p16, что не только усиливает старение самих эпителиальных клеток, но и стимулирует макрофаги секретировать IL-4 и IL-13, способствующие фиброзу [34].

Очевидно, что различные типы макрофагов играют специфические роли на разных этапах старения организма. Учитывая, что поляризация макрофагов и формирование профиля их функциональной активности является сложным процессом, и пути, через которые эти

клетки участвуют в регуляции старения, пока остаются не до конца изученными. Выяснение особенностей макрофагальных субпопуляций на различных этапах старения может иметь ключевое значение для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний.

Двойственная роль SASP в иммунном надзоре. «Порочный круг» инфламейджинга

Несмотря на то, что SASP изначально эволюционировал как механизм привлечения иммунных клеток для удаления повреждённых элементов, его хроническая активация приводит к парадоксальным эффектам.

В опухолях провоспалительные компоненты SASP (например, VEGF) стимулируют ангиогенез, а IL-6 и IL-8 способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, усиливая метастазирование. При этом в условиях старения накопление M2-макрофагов, индуцированное TGF- β из SASP, снижает эффективность фагоцитоза, способствуя персистенции сенесцентных клеток [36].

Очевидно, что взаимодействие сенесцентных клеток и макрофагов формирует порочный круг. С одной стороны, SASP привлекает и активирует макрофаги, которые также приобретают сенесцентный фенотип, а с другой – сенесцентные макрофаги сами становятся источником провоспалительных медиаторов. Ингибирование фагоцитарной активности макрофагов через механизмы SCES (senescent cell-engulfment suppression) усугубляет ситуацию. Экспрессия CD47 и CD24 на сенесцентных клетках подавляет активность рецепторов SIRP α и Siglec-10 на макрофагах, что блокирует их способность к клиренсу стареющих клеток [10]. Это приводит к накоплению сенесцентных элементов в тканях и развитию персистирующего хронического неспецифического воспаления, ассоциированного со старением. Например, в модели рака легких у мышей сенесцентные макрофаги секретируют EVs, обогащенные miR-132, которые подавляют апоптоз опухолевых клеток [35]. Совокупность этих процессов способствует хроническому воспалению и фиброзу. Например, в легких сенесцентные альвеолярные клетки типа II через секрецию IL-13 активируют альвеолярные макрофаги, что стимулирует отложение коллагена и прогрессирование идиопатического легочного фиброза [37]. В почках накопление сенесцентных макрофагов коррелирует с гломерулосклерозом и снижением функции нефронов [10].

Еще одной значимой особенностью эффектов накопления сенесцентных клеток и фенотипической поляризации макрофагов является тканеспецифичность.

Эффекты SASP варьируются в зависимости от тканевого контекста. Например, в печени SASP-ассоциированный CD68 маркирует активированные макрофаги, уча-

ствующие в регенерации, тогда как в лёгких преобладание CD163+ M2-клеток коррелирует с фиброзом. В жировой ткани ожирение усиливает экспрессию Siglec-10 на макрофагах, который связывается с CD24 на сенесцентных адипоцитах, подавляя их элиминацию [11]. Эти данные подчеркивают, что SASP не является статичным набором молекул, а динамически адаптируется под влиянием микроокружения и контекста.

Таким образом, SASP можно рассматривать в качестве ключевого фактора взаимодействия сенесцентных клеток с иммунной системой, модулирующего рекрутирование, активацию и функциональную поляризацию макрофагов, что определяет дальнейший патогенез возраст-ассоциированных заболеваний. Однако роль SASP в патогенезе заболеваний определяется балансом между провоспалительными и иммуносупрессивными компонентами, что открывает перспективы для таргетной терапии, направленной на селективную коррекцию SASP и макрофагов как ключевых воспринимающих клеток.

Ключевые механизмы поддержания гомеостаза/развития воспаления при взаимодействии макрофагов и сенесцентных клеток

Современные исследования выявили сложную динамику взаимодействия между сенесцентными клетками и макрофагами, играющую критическую роль в поддержании тканевого гомеостаза и развитии воспалительных процессов. Накопление сенесцентных клеток, характерное для старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний, приводит к нарушениям фагоцитоза, апоптоза и эффероцитоза макрофагов. Эти изменения становятся критическими факторами в развитии хронических воспалительных процессов, фиброза и онкологических заболеваний при старении [38].

Фагоцитоз

Здоровье пожилых людей неразрывно связано с функциональностью их иммунной системы, которая не только влияет на их способность сопротивляться апоптозу, но и выступает в качестве первоначальной линии защиты от действия патогенов. Старение макрофагов, характеризующееся снижением фагоцитарных возможностей, лежит в основе как клеточного старения, так и иммуносенесценции. Предполагается, что при накоплении сенесцентных клеток происходит индукция апоптоза, иницирующая процесс фагоцитоза стареющих клеток [39].

Показано, что сенесцентные клетки преимущественно экспрессируют специфические антигены клеточной поверхности, позволяющие отличить их от зрелых кле-

ток и распознавать естественными антителами (т.е. IgM), что позволяет макрофагам фагоцитировать и удалять их. Ключевым механизмом снижения фагоцитарной активности, помимо смещения баланса поляризации макрофагов в сторону M2 – фенотипа под влиянием компонентов SASP, является увеличение экспрессии CD47 на поверхности сенесцентных клеток. CD47 взаимодействует с рецептором SIRP α на макрофагах, передавая сигнал «не ешь меня», что блокирует поглощение как апоптотических телец, так и патогенов [38, 39]. Интересно, что в эпителиальных сенесцентных клетках наблюдается компенсаторное повышение CD24, который связывается с Siglec-10 на макрофагах, усиливая ингибиторный сигнал [38].

Важным аспектом является также пространственная организация фагоцитоза. Например, в 3D-культурах клеток рака предстательной железы искусственно сгенерированный M3 фенотип макрофагов теряет способность ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, в отличие от 2D-условий [40]. Это указывает на то, что возрастные изменения внеклеточного матрикса и потеря тканевой архитектоники могут дополнительно подавлять противоопухолевые функции макрофагов.

Стоит отметить, что M2-поляризация не всегда ассоциирована с утратой защитных функций. Так, при церебральном инсульте трансплантация M2-подобных макрофагов приводила к улучшению неврологических функций за счет секреции нейротрофических факторов и усиления ангиогенеза [8]. Однако в контексте хронического возраст-ассоциированного воспаления преобладание M2-фенотипа создает условия для персистенции патогенов, о чём свидетельствуют данные по бактериальным инфекциям легких, где M2-макрофаги способствуют переходу острого воспаления в хроническую форму [18].

Таким образом, возрастная поляризация макрофагов представляет собой динамический процесс, регулируемый как внутренними (эпигенетические изменения, накопление повреждений ДНК), так и внешними факторами (SASP-опосредованное микроокружение). Восстановление фагоцитарной активности требует селективной модуляции сигнальных путей, таких как, например, ингибирование STAT3/STAT6, что подтверждается экспериментами по созданию гибридного M3-фенотипа [40].

Эффероцитоз

Миллиарды ежедневно обновляемых клеток организма человека постоянно фагоцитируются макрофагами. Это непрерывный процесс защиты организма от преждевременного старения и разрешения физиологических и патологических состояний путем удаления апоптотических и стареющих клеток. Эффероцитоз – критический

процесс поддержания тканевого гомеостаза, нарушение которого ведёт к накоплению клеточного дебриса и аутоиммунным реакциям [41]. При старении сенесцентные клетки подавляют эту функцию через контакт-зависимые механизмы. Например, в экспериментальных работах было показано, что кокультивирование макрофагов с сенесцентными фибробластами снижает поглощение апоптотических Jurkat-клеток на 40–60% за счет активации сигнального пути SIRP α -CD47-SHP-1. Ингибирование QPCT/L – ферментов, модифицирующих CD47, – восстанавливает способность макрофагов к эффероцитозу, что подтверждается экспериментами с ингибитором SEN177. Также необходимо отметить особую значимость размеров крупных сенесцентных клеток, поскольку это создаёт физический барьер для их фагоцитоза. Макрофаги, сталкиваясь с такими клетками, формируют поликарионы, но не способны завершить процесс поглощения [38]. Кроме того, SASP-опосредованная секреция TNF- α макрофагами индуцирует апоптоз сенесцентных фибробластов, однако последующие этапы их удаления также нарушаются из-за подавления фагоцитарных рецепторов [39].

Отдельные макрофаги обладают способностью интернализировать несколько стареющих клеток в течение последовательных раундов поглощения, что представляет собой процесс непрерывного эффероцитоза. Это может быть критически важно в случае численного преимущества апоптотических клеток над количеством макрофагов. Пролиферация макрофагов, вызванная эффероцитозом, в свою очередь, приводит к секреции противовоспалительных цитокинов, включая TGF- β и IL-10, что расширяет пул макрофагов антивоспалительного M2 фенотипа [42].

Аутофагия

Фагоцитоз и созревание фагосом являются основными физиологическими процессами в многоклеточных организмах. Стареющие клетки имеют расширенный лизосомный компартмент, связанный с увеличением числа лизосом и дифференциацией моноцитов и макрофагов. Различные стрессовые состояния способны вызывать аутофагию – процесс, при котором цитоплазматические компоненты разрушаются лизосомами. Активность бета-галактозидазы, связанной со старением (SA- β -gal, кодируемой геном GLB1), широко признана в качестве маркера старения и заметно повышается в стареющих клетках из-за увеличения уровня лизосом [43].

Нарушение аутофагии в стареющих макрофагах усугубляет накопление поврежденных органелл и белков, усиливая окислительный стресс. Это, в свою очередь, активирует NLRP3-инфламасому и секрецию IL-18, что способствует хроническому воспалению [44]. Одновре-

менно снижается экспрессия рецепторов, ответственных за распознавание «ешь меня»-сигналов (например, фосфатидилсерина), что дополнительно нарушает эфферцитоз [41].

Нарушенная регуляция аутофагии связана с лизосомальными дисфункциями. В макрофагах аутофагия снижается с возрастом, усугубляя воспаление [45], тогда как восстановление способности к аутофагии делает ее многообещающей стратегией для замедления старения. Активность mTOR и аутофагия вовлечены в генерацию SASP во время старения, а также в управление созреванием макрофагов в различные фенотипы [46].

Кроме того, получены данные, позволяющие предполагать, что в процессе старения клеток ремоделирование лизосом и функции митохондрий взаимосвязаны. Изучение дисфункции митохондрий и нарушения регуляции метаболизма представляет особый интерес при изучении роли макрофагов во время старения. В стареющих клетках дефекты митохондриальных функций опосредуют пролиферацию провоспалительных макрофагов типа M1 и снижение уровня NAD⁺ в тканях [47], что приводит к индукции факторов SASP, полученных из макрофагов, посредством активации cGAS-STING (циклическая GMP-AMP-синтаза – стимулятор генов интерферона) – цитозольного пути считывания ДНК [48]. Вероятно, существует сигнальная

ось между лизосомами и митохондриями, которая является общей как для стареющих клеток, так и для макрофагов. Это важно, учитывая, что SASP играет решающую роль в их активации [22]. Дисфункция митохондрий, сопровождающаяся усилением колебаний кальция в цитозоле, в свою очередь, является существенным патогенетическим звеном формирования воспаления, усиливая воспалительные сигнальные пути [49].

Тем не менее, модуляция аутофагии сегодня рассматривается в качестве перспективного подхода к управлению старением, и часть стратегий индукции аутофагии (включая ограничение калорийности) в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний [50].

Макрофаги как таргеты в борьбе с инфламейджингом и в терапии возраст-ассоциированных заболеваний

Инфламейджинг, характеризующийся хроническим низкоинтенсивным воспалением, – ключевой процесс, сопровождающий старение организма и способствующий развитию многочисленных возраст-ассоциированных заболеваний (рис. 2). Центральную роль в развитии как мета-воспаления, так и инфламейджинга, ассоциированного со старением, играют клетки иммунной системы, в первую очередь макрофаги [51]. Учитывая центральную роль

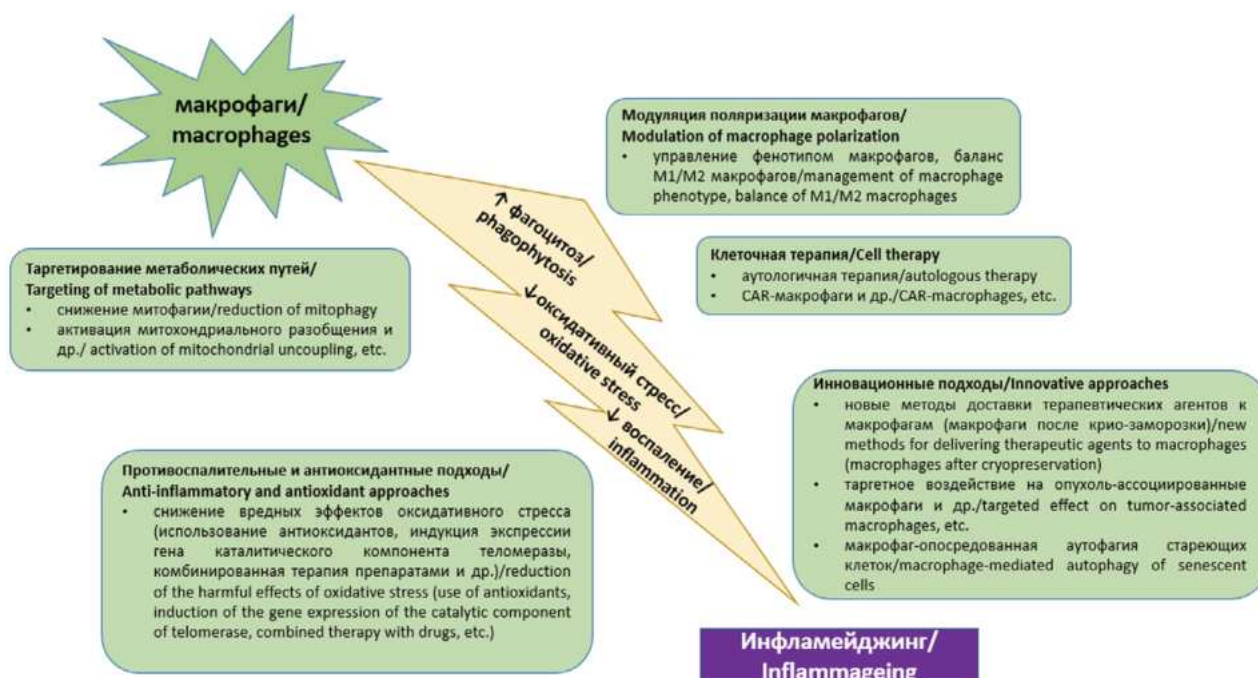


Рис. 2. Макрофаги как таргеты в борьбе с инфламейджингом и в терапии возраст-ассоциированных заболеваний.

Fig. 2. Macrophages as targets in the fight against inflammaging and in the treatment of age-related diseases.

и высокую пластичность макрофагов при развитии инфламейджинга, очевидно, таргет-стратегии воздействия на данный тип клеток представляют перспективное направление как для коррекции инфламейджинга, так и для терапии связанных со старением патологий. В качестве основы потенциальных и уже разрабатываемых подходов могут быть использованы наиболее значимые изменения функциональной активности макрофагов, обсуждавшиеся нами выше.

Модуляция поляризации макрофагов

Одним из наиболее перспективных подходов к коррекции инфламейджинга является воздействие на поляризацию макрофагов. Макрофаги обладают значительной пластичностью и могут приобретать различные фенотипы в зависимости от микроокружения. При старении и ассоциированных с ним патологиях наблюдается дисбаланс фенотипов с преобладанием M1-подобных макрофагов, что способствует хронизации воспаления. Разработка методов, способствующих переключению макрофагов на M2-подобный противовоспалительный фенотип, представляет значительный интерес для коррекции инфламейджинга [51].

Так, на примере макрофагов кожи человека была продемонстрирована значимая роль IL-34 в регуляции баланса M1/M2 макрофагов. Подавление его активации сопровождалось развитием инфламейджинга в коже, подвергающейся воздействию световых лучей [52]. Это открывает перспективы для разработки таргетных терапевтических подходов, направленных на модуляцию экспрессии IL-34 и восстановление баланса макрофагальной активации.

Биоматериалы представляют собой еще один инструмент для управления фенотипом макрофагов. Традиционно при разработке биоматериалов стремились к их максимальной инертности для снижения иммунного ответа организма. Однако современные подходы направлены на создание биоматериалов, способных целенаправленно модулировать активацию макрофагов. Например, при остеоартрите и повреждениях хряща биоматериалы могут способствовать переключению макрофагов на противовоспалительный фенотип, что ускоряет регенерацию тканей [53].

Клеточная терапия на основе макрофагов

Использование макрофагов в качестве клеточной терапии представляет собой инновационный подход к лечению возраст-ассоциированных заболеваний. Одним из наиболее изученных направлений является аутологичная терапия макрофагами, при которой клетки пациента извлекаются, культивируются *ex vivo* и затем возвращаются обратно в организм.

Исследования безопасности аутологичной терапии макрофагами при циррозе печени продемонстрировали благоприятный профиль безопасности. В настоящее время проводится многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование фазы 2 (MATCH), оценивающее эффективность такой терапии по сравнению со стандартным лечением у пациентов с компенсированным циррозом [54]. Основным исходом исследования является изменение показателя MELD (Model for End-Stage Liver Disease) через 90 дней, что позволит оценить влияние терапии на функцию печени, неинвазивные маркеры фиброза и другие клинические исходы.

Трансплантация легочных макрофагов представляет собой еще одно направление клеточной терапии, применяемое при заболеваниях легких. Исследования показывают перспективность данного подхода при паренхиматозных заболеваниях легких, включая наследственный легочный альвеолярный протеиноз [55]. Токсикологические исследования на мышинных моделях продемонстрировали безопасность комбинированной трансплантации легочных макрофагов, что открывает возможности для клинического применения данного метода [55].

Инновационным направлением является разработка *CAR-макрофагов* (Chimeric Antigen Receptor Macrophages) для иммунотерапии рака. По аналогии с CAR-T и CAR-NK терапией, CAR-макрофаги представляют собой генетически модифицированные клетки, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Учитывая тесную связь между старением, хроническим воспалением и развитием злокачественных новообразований, данный подход может иметь значительный потенциал для лечения возраст-ассоциированных онкологических заболеваний [56].

Таргетирование метаболических путей макрофагов

Метаболическое перепрограммирование макрофагов представляет собой еще один перспективный подход к коррекции метавоспаления и инфламейджинга. Результаты многочисленных исследований демонстрируют значительные изменения метаболизма в стареющих макрофагах, в том числе, нарушения гликолиза, окислительного фосфорилирования, метаболизма жирных кислот и аминокислот [51].

Снижение захвата кальция митохондриями в макрофагах является важным механизмом развития инфламейджинга [49]. Воздействие на этот процесс может представлять собой новую стратегию для коррекции возрастного воспаления. Стимуляция митофагии – процесса удаления поврежденных митохондрий – также может способство-

вать снижению продукции ROS и воспалительной активации макрофагов. Известно, что при старении наблюдается снижение эффективности митофагии, что приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий и усилению оксидативного стресса [57].

Активация митохондриального разобщения представляет собой еще один подход к снижению оксидативного стресса и, следовательно, уменьшению воспалительной активации макрофагов. Использование антиоксидантов также может способствовать снижению продукции ROS и воспалительной активации макрофагов, однако необходимо учитывать сложность редокс-сигналикации в клетках и возможные негативные последствия неспецифического подавления ROS [57].

Противовоспалительные и антиоксидантные подходы

Снижение оксидативного стресса является важным направлением коррекции инфламеджинга. Оксидативный стресс, вызванный избыточной продукцией активных форм кислорода (ROS), может повреждать различные ткани организма. Основным источником ROS являются митохондрии, и подавление митофагии, вызванное митохондриальными мутациями, может усугублять ситуацию, усиливая специфические для старения провоспалительные изменения. Терапевтические подходы, потенциально снижающие вредные эффекты оксидативного стресса, включают стимуляцию митофагии, активацию митохондриального разобщения, индукцию экспрессии гена каталитического компонента теломеразы и использование антиоксидантов [57].

Инновационным подходом является тестирование и разработки комплексных препаратов с антиоксидантным и антиинфламеджинговым действием для улучшения состояния кожи. Например, в клинических исследованиях продемонстрирована эффективность комбинированной терапии с использованием 4% ретинола, содержащего новые активаторы TGF- β и антиоксиданты, для уменьшения пигментации кожи лица и улучшения ее эластичности [58]. Такие препараты могут воздействовать на макрофаги кожи, модулируя их воспалительную активность и способствуя регенерации тканей.

Инновационные стратегии таргетирования макрофагов

Разработка новых методов доставки терапевтических агентов к макрофагам представляет собой перспективное направление исследований. Одним из инновационных подходов является использование макрофагов после крио-заморозки в качестве носителя аттенуированных саль-

монелл с целью таргетной терапии опухолей [59]. Этот метод позволяет преодолеть барьеры иммунной системы и обеспечить направленную доставку терапевтических агентов к опухолевым клеткам.

Еще одним перспективным направлением является таргетное воздействие на опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM). На примере TAM в микроокружении глиобластомы показана возможность точной характеристики TAM на уровне отдельных клеток и выделения конкретных субпопуляций TAM со специфическими функциями модуляции опухолей [60]. Ожидается, что использование технологий анализа единичных клеток с последующими функциональными исследованиями ускорит разработку новых и эффективных терапевтических средств, направленных на TAM.

Исследования также демонстрируют перспективность макрофаг-ориентированных терапевтических подходов для сердечно-сосудистых заболеваний [61]. Учитывая ключевую роль воспаления в патогенезе атеросклероза и других возраст-ассоциированных сердечно-сосудистых патологий, воздействие на макрофаги может представлять собой эффективную стратегию для коррекции инфламеджинга и снижения риска развития данных заболеваний.

Для содействия поглощению или индукции макрофаг-опосредованной аутофагии стареющих клеток было разработано несколько терапевтических агентов, включая биоматериалы или биоактивные вещества. Однако пока они характеризуются низкой специфичностью и связаны с побочными эффектами, которые ограничивают их клиническое применение [45].

Заключение

Макрофаги представляют собой перспективную мишень для коррекции инфламеджинга и терапии возраст-ассоциированных заболеваний благодаря высокой фенотипической пластичности и значимой роли в регуляции воспаления. Существенным фактором особенностей развития и течения состояний, ассоциированных со старением, выступают особенности клеточного метаболизма, а также вовлечение макрофагов в контроль хронического низкоинтенсивного воспаления и поддержание системных процессов. Совокупность этих факторов подчеркивает их важное значение в развитии и прогрессировании возраст-ассоциированных состояний. Просенесцентные сигнальные молекулы и факторы SASP усиливают проявления старения, тогда как их устранение или трансплантация макрофагов с измененным секреторным фенотипом, наиболее вероятно, будут способствовать омоложению. Однако роли различных субпо-

пуляций макрофагов различаются в зависимости от контекста старения или типа ткани. Системный результат в итоге определяется балансом активированных макрофагов (дифференциацией в различные функциональные подгруппы). Макрофаги способны корректировать проявления сенесцентности клеток и действовать как модуляторы возраст-ассоциированных заболеваний, способствуя воспалению, фагоцитозу, эффероцитозу и аутофагии. Нацеливание на фагоцитарную активность стареющих клеток является одной из стратегий достижения эффективного иммунитета против старения. Наномедицина и биоактивные материалы уже демонстрируют потенциал эффективности в ингибировании SASP, влияя на накопление стареющих клеток, восстановление тканей и органов при старении и возраст-ассоциированных процессах.

В качестве базовых направлений воздействия на макрофаги можно выделить модуляцию их поляризации, клеточную терапию, таргетирование метаболических путей, противовоспалительные и антиоксидантные стратегии, а также инновационные методы доставки терапевтических агентов.

Разработка персонализированных подходов к коррекции инфламейджинга, учитывающих индивидуальные особенности активации макрофагов у конкретного пациента, также представляет собой перспективное направление для улучшения качества жизни и снижения риска развития возраст-ассоциированных заболеваний. Кроме того, комбинация различных стратегий воздействия на макрофаги может обеспечить синергетический эффект и повысить эффективность терапии инфламейджинга и связанных с ним патологических состояний.

Литература

(п.п. 1, 3–10, 12–39, 41–61 см. References)

2. Морозов С.Г., Созинов А.С., Яковлев М.Ю. Микробиота-ассоциированные заболевания как эндотоксин-иницированная патология или кишечный фактор индукции системного воспаления и прогрессирования старения. *Физиология человека*. 2024; 50(3): 138–57. <https://doi.org/10.31857/S0131164624030113>
11. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и мета-воспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(4): 3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>
40. Калиш С.В., Лямина С.В., Кузнецова Л.В. и др. М3 макрофаги останавливают деление клеток предстательной железы у пациентов с раком предстательной железы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(1): 54–9. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2020.01.54-59>

References

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Major global population Ageing developments in 2017 (ST/ESA/SER A/397) UN; New York, USA: 2017.
2. Morozov S.G., Sozinov A.S., Yakovlev M.Y. Microbiota-associated diseases as endotoxin-initiated pathology or intestinal factor of induction of systemic inflammation and aging progression. *Human Physiology*. 2024; 50(3): 138–57. (in Russian) <https://doi.org/10.31857/S0131164624030113>
3. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 908: 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
4. Teissier T., Boulanger E., Cox L.S. Interconnections between Inflammageing and Immunosenescence during Ageing. *Cells*. 2022; 11: 359. <https://doi.org/10.3390/cells11030359>
5. Zhuang Y., Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues – the roles of complement system and macrophage. *The Journal of Inflammation & Allergy – Drug Targets*. 2014; 13(3): 153–61. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140522112003>
6. Nicolas-Avila J.A., Lechuga-Vieco A.V., Esteban-Martinez L., et al. A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart. *Cell*. 2020; 183: 94–109. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.031>
7. Li X., Li C., Zhang W., et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 8: 239. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01502-8>
8. Reynolds L.E., Maallin S., Haston S., et al. Effects of senescence on the tumour microenvironment and response to therapy. *FEBS Journal*. 2024; 291(11): 2306–19. <https://doi.org/10.1111/febs.16984>
9. Xiong J., Dong L., Lv Q., et al. Targeting senescence-associated secretory phenotypes to remodel the tumour microenvironment and modulate tumour outcomes. *Clinical and Translational Medicine*. 2024; 14(9): e1772. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1772>
10. Wang Y., Li T., Wang F., et al. The Dual Role of Cellular Senescence in Macrophages: Unveiling the Hidden Driver of Age-Related Inflammation in Kidney Disease. *International Journal of Biological Sciences*. 2025; 21(2): 632–57. <https://doi.org/10.7150/ijbs.104404>
11. Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019; 16(4): 3–17 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet12218>
12. Korolnek T., Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood*. 2015; 125: 2893–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-567776>

13. Egashira, M., Hirota Y., Shimizu-Hirota R., et al. F4/80+ Macrophages Contribute to Clearance of Senescent Cells in the Mouse Postpartum Uterus. *Endocrinology*. 2017; 158: 2344–53. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1886>
14. Oishi Y., Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *Npj Aging and Mechanisms of Disease*. 2016; 2: 16018. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.18>
15. Murano I., Barbatelli G., Parisani V., et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of Lipid Research*. 2008; 49: 1562–8. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>
16. Sturmlechner I., Zhang C., Sine C.C., et al. P21 produces a bioactive secretome that places stressed cells under immunosurveillance. *Science*. 2021. 374(6567): eabb3420. <https://doi.org/10.1126/science.abb3420>
17. Mau T., O'Brien M., Ghosh A.K., et al. Life-span Extension Drug Interventions Affect Adipose Tissue Inflammation in Aging. *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020; 75(1): 89–98. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz177>
18. Wu Y., Hu S.S., Zhang R., et al. Single cell RNA sequencing unravels mechanisms underlying senescence-like phenotypes of alveolar macrophages. *iScience*. 2023; 26(7): 107197. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107197>
19. Chakarov S., Lim H.Y., Tan L., et al. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches. *Science*. 2019; 363(6432): eaau0964. <https://doi.org/10.1126/science.aau0964>
20. Li C.M., Shapiro H., Tsiobikas C., et al. Aging-associated alterations in mammary epithelia and stroma revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Reports*. 2020. 33(13): 108566. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108566>
21. Campbell R.A., Docherty M.-H., Ferenbach D.A., Mylonas K.J. The role of ageing and parenchymal senescence on macrophage function and fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 700790. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700790>
22. Behmoaras J., Gil J. Similarities and interplay between senescent cells and macrophages. *Journal of Cell Biology*. 2021; 220(2): e202010162. <https://doi.org/10.1083/jcb.202010162>
23. Jiang Q., Zhou J., Chen Q., et al. Construction and experimental validation of a macrophage cell senescence-related gene signature to evaluate the prognosis, immunotherapeutic sensitivity, and chemotherapy response in bladder cancer. *Functional & Integrative Genomics*. 2023; 23(3): 228. <https://doi.org/10.1007/s10142-023-01163-4>
24. Datta I., Bangi E. Senescent cells and macrophages cooperate through a multi-kinase signaling network to promote intestinal transformation in *Drosophila*. *bioRxiv*. 2023; 18: 2023.05.15.540869. <https://doi.org/10.1101/2023.05.15.540869>
25. Xia T., Zhang M., Lei W., et al. Advances in the role of STAT3 in macrophage polarization. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 1160719. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1160719>
26. Peng N., Kang H.H., Feng Y., et al. Autophagy inhibition signals through senescence to promote tumor suppression. *Autophagy*. 2023; 19(6): 1764–80. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2155794>
27. Yan H., Liu Y., Li X., et al. Leucine alleviates cytokine storm syndrome by regulating macrophage polarization via the mTORC1/LXR α signaling pathway. *Elife*. 2024; 12: RP89750. <https://doi.org/10.7554/eLife.89750>
28. Wang P., Li Z., Song Y., et al. Resveratrol-driven macrophage polarization: unveiling mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Pharmacology*. 2025; 15: 1516609. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1516609>
29. Wang G., Xu B., Shi F., et al. Protective Effect of Methane-Rich Saline on Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis via Blocking the TLR4/NF- κ B/MAPK Pathway and Promoting IL-10/JAK1/STAT3-Mediated Anti-inflammatory Response. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019: 7850324. <https://doi.org/10.1155/2019/7850324>
30. Geiß C., Salas E., Guevara-Coto J., et al. Multistability in Macrophage Activation Pathways and Metabolic Implications. *Cells*. 2022; 11(3): 404. <https://doi.org/10.3390/cells11030404>
31. Joshi P., Joshi S., Semwal D., et al. Curcumin: An Insight into Molecular Pathways Involved in Anticancer Activity. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021; 21(17): 2420–57. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210122153823>
32. Omer A., Barrera M.C., Moran J.L., et al. G3BP1 controls the senescence-associated secretome and its impact on cancer progression. *Nature Communications*. 2020; 11(1): 4979. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18734-9>
33. Lox D. Preserving cell homeostasis as an aging modulation strategy. *Innovation in Aging*. 2024; 8(1): 910. <https://doi.org/10.1093/geron/igae098.2938>
34. Rana M.N., Lu J., Xue E., et al. PDE9 Inhibitor PF-04447943 Attenuates DSS-Induced Colitis by Suppressing Oxidative Stress, Inflammation, and Regulating T-Cell Polarization. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 643215. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643215>
35. Laliberté C., Bossé B., Bourdeau V., et al. Senescent Macrophages Release Inflammatory Cytokines and RNA-Loaded Extracellular Vesicles to Circumvent Fibroblast Senescence. *Biomedicines*. 2024; 12(5): 1089. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051089>
36. Schloesser D., Lindenthal L., Sauer J., et al. Senescent cells suppress macrophage-mediated corpse removal via upregulation of the CD47-QPCT/L axis. *Journal of Cell Biology*. 2023; 222(2): e202207097. <https://doi.org/10.1083/jcb.202207097>
37. Huna A., Martin N., Bernard D. The senescence-associated secretory phenotype induces neuroendocrine transdifferentiation. *Aging*. 2023; 15(8): 2819–21. <https://doi.org/10.18632/aging.204669>
38. Rana T., Jiang C., Liu G., et al. PAI-1 Regulation of TGF- β 1-induced Alveolar Type II Cell Senescence, SASP Secretion, and SASP-mediated Activation of Alveolar Macrophages. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2020; 62(3): 319–30. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0071OC>
39. Ogata Y., Yamada T., Hasegawa S., et al. SASP-induced macrophage dysfunction may contribute to accelerated senescent fibroblast accumulation in the dermis. *Experimental Dermatology*. 2021; 30: 84–91. <https://doi.org/10.1111/exd.14205>
40. Kalish S.V., Lyamina S.V., Kuznetsova L.V., et al. M3 macrophages stop the division of prostate gland cells in a patient with prostate cancer. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020; 64(1): 54–9 (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2020.01.54-59>
41. Razi S., Yaghoorian Khojini J., Kargarifajr F., et al. Macrophage efferocytosis in health and disease. *Cell Biochemistry and Function*. 2023; 41(2): 152–65. <https://doi.org/10.1002/cbf.3780>
42. Gerlach B.D., Ampomah P.B., Yurdagul A., et al. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell*

- Metabolism*. 2021; 33(12): 2445-2463.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.10.015>
43. Martinez-Zamudio R.I., Dewald H.K., Vasilopoulos T., et al. Senescence-associated beta-galactosidase reveals the abundance of senescent CD8+T cells in aging humans. *Aging Cell*. 2021; 20(5): e13344. <https://doi.org/10.1111/acel.13344>
 44. Xiao J., Li H.S., Satyanarayanan S.K., et al. Advancements in Targeting Macrophage Senescence for Age-Associated Conditions. *Aging Dis-eases*. 2024. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0720>
 45. Chen W., Xiao W., Liu X., et al. Pharmacological manipulation of macrophage autophagy effectively rejuvenates the regenerative potential of bio-degrading vascular graft in aging body. *Bioactive Materials*. 2024; 11: 283–99. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.027>
 46. Tai H., Wang Z., Gong H., et al. Autophagy impairment with lysosomal and mitochondrial dysfunction is an important characteristic of oxidative stress-induced senescence. *Autophagy*. 2017; 13: 99–113. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1247143>
 47. Covarrubias A.J., Kale A., Perrone R., et al. Senescent cells promote tissue NAD (+) decline during ageing via the activation of CD38(+) macrophages. *Nature Metabolism*. 2020; 2(11): 1265–83. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00305-3>
 48. Vizioli M.G., Liu T., Miller K.N., et al. Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence. *Genes and Development*. 2020; 34(5–6): 428–45. <https://doi.org/10.1101/gad.331272.119>
 49. Seegren Ph., Harper L., Downs T., et al. Reduced mitochondrial calcium uptake in macrophages is a major driver of inflamming. *Nature Aging*. 2023; 3(7): 796–812. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00436-8>
 50. Minhas P.S., Latif-Hernandez A., McReynolds M.R., et al. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in aging. *Nature*. 2021; 590: 122–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03160-0>
 51. Qu L., Matz A.J., Karlinsey K., et al. Macrophages at the Crossroad of Meta-Inflammation and Inflamming. *Genes (Base)*. 2022; 13(11): 2074. <https://doi.org/10.3390/genes13112074>
 52. Horiba S., Kami R., Tsutsui T., Hosoi J. IL-34 Downregulation–Associated M1/M2 Macrophage Imbalance Is Related to Inflamming in Sun-Exposed Human Skin. *JID Innovations*. 2022; 2(3): 100112. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100112>
 53. Das P., Jana S., Kumar Nandi S. Biomaterial-Based Therapeutic Approaches to Osteoarthritis and Cartilage Repair Through Macrophage Polarization. *Chemical Record*. 2022; 22(9): e202200077. <https://doi.org/10.1002/tcr.202200077>
 54. Brennan P.N., MacMillan M., Manship T., et al. Study protocol: a multicentre, open-label, parallel-group, phase 2, randomised controlled trial of autologous macrophage therapy for liver cirrhosis (MATCH). *BMJ Open*. 2021; 11(11): e053190. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053190>
 55. Arumugam P., Carey B.C., Wikenheiser-Brokamp K.A., et al. A toxicology study of Csf2ra complementation and pulmonary macrophage transplantation therapy of hereditary PAP in mice. *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2024; 32(2): 101213. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2024.101213>
 56. Pan K., Farrukh H., Chitpeu V.C.S.R, et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022; 41(1): 119. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02327-z>
 57. Yegorov Y.E., Poznyak A.V., Nikiforov N.G., et al. The Link between Chronic Stress and Accelerated Aging. *Biomedicines*. 2020; 8(7): 198. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070198>
 58. Söldacka D., Podgórska M., Barańska-Rybak W. Unique retinol therapy with antioxidant and anti-inflamming complex for naturally reborn skin: the clinical case series study. *Dermatologic Therapy*. 2023; (7): 1–9. <https://doi.org/10.1155/2023/5588525>
 59. Wu L., Du Z., Li L., et al. Camouflaging attenuated Salmonella by cryo-shocked macrophages for tumor-targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024; 9(1): 14. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01703-1>
 60. Khan F., Pang L., Dunterman M., et al. Macrophages and microglia in glioblastoma: heterogeneity, plasticity, and therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2023; 133(1): e163446. <https://doi.org/10.1172/JCI163446>
 61. Sansonetti M., Al Soodi B., Thum T., Jung M. Macrophage-based therapeutic approaches for cardiovascular diseases. *Basic Research in Cardiology*. 2024; 119(1): 1–33. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-01027-9>

Сведения об авторах:

Лямина Светлана Владимировна, доктор мед. наук, зав. лаб. молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ;

Калиш Сергей Валерьевич, науч. сотр. лаб. молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ;

Кожевникова Екатерина Олеговна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ;

Кадымов Леонид Вячеславович, лаборант-иссл. лаб. молекулярной экологии кишечника научно-исследовательского центра биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ.