**Резюме**

Макрофаги (Мφ) играют ключевую роль в регуляции процессов фиброгенеза, включая пролиферацию фибробластов и миофибробластов, дифференцировку клеток-предшественников в миофибробробласты, а также синтез и секрецию компонентов внеклеточного матрикса, преимущественно, коллагена. Направленность эффектов Мφ (стимуляция или подавление) определяется рядом факторов, в том числе стадией фибротического процесса и функциональным фенотипом Мφ, который зависит от сигналов микроокружения. Один из возможных путей регуляции фиброгенеза заключается в секреции Мφ про- или антифиброгенных факторов, включая матриксные металлопротеиназы, ингибиторы металлопротеиназ и некоторые цитокины. Однако данные о способности различных субпопуляций Мφ человека секретировать эти факторы крайне немногочисленны и противоречивы. Целью настоящего исследования была характеристика способности М1, М2аи М2с Мφ человека, дифференцированных в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, продуцировать матриксные металлопротеиназы (ММР-9) и их тканевые ингибиторы (TIMP-1), а также некоторые цитокины и ростовые факторы. Показано, что по сравнению с М2 макрофагами, М1 Мφ, поляризованные липополисахаридом, продуцировали значимо больше TNF-α, IL-6 и IL-2, которые помимо провоспалительной активности обладают, как было показано, способностью инициировать фибротический процесс. В свою очередь, М2а Мφ, индуцированные IL-4, характеризовались высоким уровнем продукции VEGF и при этом низким уровнем TNF-α и IL-6, что может обусловливать важное участие этих клеток на пролиферативной стадии фиброза и стимулировать активное отложение внеклеточного матрикса. И наконец, М2с Мφ, поляризованные в присутствии дексаметазона, характеризовались схожим с М2а Мφ спектром исследуемых цитокинов, и активно продуцировали VEGF на фоне низкой продукции TNF-α и IL-6. При этом, все три исследуемые субпопуляции Мφ активно секретировали ММР-9 и TIMP-1, не различаясь значимо между собой по уровню продукции этих факторов. Однако М2с Мφ отличались значимо более высоким индексом соотношения MMP-9/TIMP-1 по сравнению с М1 и М2а Мφ, что играет решающее значение на стадии реорганизации фибротического процесса. Таким образом, продукция различными типами Мφ MMP-9 и TIMP-1, в совокупности с другими плейотропными цитокинами и ростовыми факторами, может отражать их роль в регуляции различных стадий фибротического процесса.

**Abstract**

Macrophages (Mφ) play a key role in the regulation of fibrogenesis including the proliferation of fibroblasts and myofibroblasts, the differentiation of progenitor cells into myofibroblasts, and the synthesis and secretion of the extracellular matrix, mainly collagen. The direction of the Mφ effects (stimulation or suppression) is determined by a number of factors, including the stage of the fibrotic process and the Mφ functional phenotype dependent on the signals of microenvironment. One of the feasible ways of the fibrogenesis regulating is the secretion of pro- or antifibrotic factors such as matrix metalloproteinases, inhibitors of metalloproteinases and some cytokines. However, data on the ability of various subpopulation of human Mφ to secrete these factors are extremely confused. The aim of this study was to characterize the ability of human M1, M2a, and M2c Mφ differentiated in the presence of granulocyte-macrophage colony-stimulated factor to produce matrix metalloproteinases (MMP-9) and their tissue inhibitors (TIMP-1), as well as some cytokines and growth factors. Compared to M2 macrophages, M1 Mφ polarized by lipopolysaccharide was shown to produce significantly more TNF-α, IL-6 and IL-2, which have pro-inflammatory activity and to be able to initiate a fibrotic process. In turn, M2a Mφ stimulated by IL-4 was characterized by a high level of VEGF production and, in the same time, low levels of TNF-α and IL-6, which may determine the important role of these cells in the proliferative stage of fibrosis and stimulation of extracellular matrix deposition. Finally, M2c Mφ polarized by dexamethasone were characterized by a М2а-like cytokine profile, that is VEGF was actively produced against the background of low production of TNF-α and IL-6. Moreover, all three Mφ subpopulations actively secreted MMP-9 and TIMP-1, without significant difference in the level of these factors production. However, M2c Mφ differed by a significantly higher MMP-9 / TIMP-1 ratio index compared to M1 and M2a Mφ and it is crucial at the reorganization stage of the fibrotic process. Thus, the production of MMP-9 and TIMP-1, together with other pleiotropic cytokines and growth factors by various Mφ subtypes may reflect their role in the regulation of various stages of fibrotic process.