

Значение поляризации макрофагов при иммуновоспалительных заболеваниях с поражением легких: возможности фармакотерапии

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, Е.И. Щепихин⁴, Л.П. Ананьева²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семеновская, 38
⁴ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 107564, Российская Федерация, Москва, Яузская аллея, 2

Обсуждается значение поляризации макрофагов в процессах воспаления и фиброза. Целенаправленная модуляция молекул, влияющих на поляризацию альтернативно активированных макрофагов M2, может препятствовать прогрессированию фиброза. Рассматриваются перспективы лечения иммуновоспалительных заболеваний с поражением легких, направленного на функции макрофагов, включая возможности применения селективного модулятора нейропилина 2 эфзофитимода при системной склеродермии и саркоидозе, а также при других заболеваниях.

Ключевые слова: поляризация макрофагов, фиброз, системная склеродермия, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, АНЦА-ассоциированные системные васкулиты, IgG4-связанное заболевание, антифибротическая терапия, ингибиторы функции макрофагов, эфзофитимод

Для цитирования: Бекетова ТВ, Щепихин ЕИ, Ананьева ЛП. Значение поляризации макрофагов при иммуновоспалительных заболеваниях с поражением легких: возможности фармакотерапии. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(1):12–21.

MACROPHAGE POLARIZATION IN IMMUNE-INFLAMMATORY DISEASES WITH LUNG DAMAGE: THE PROMISING THERAPEUTIC STRATEGIES

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Evgeniy I. Shchepikhin⁴, Lidia P. Ananyeva²

The article discusses the role of macrophage polarization in the processes of inflammation and fibrosis. Targeting the polarization of alternatively activated M2 macrophages could be a promising strategy to prevent fibrosis progression. The prospects for the treatment of immune-inflammatory diseases with lung damage, aimed at macrophage functions, are considered, including the possibilities of using the selective neuropilin 2 modulator efpzophytimod in systemic sclerosis and sarcoidosis, as well as other diseases.

Key words: macrophage polarization, fibrosis, systemic sclerosis, sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis, ANCA-associated systemic vasculitis, IgG4-related disease, antifibrotic therapy, macrophage function inhibitors, efpzophytimod

For citation: Beketova TV, Shchepikhin EI, Ananyeva LP. Macrophage polarization in immune-inflammatory diseases with lung damage: The promising therapeutic strategies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(1):12–21 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-12-21

Макрофаги являются неотъемлемым компонентом врожденной иммунной системы; присутствуя повсеместно в тканях организма, они выполняют такие функции, как презентация антигена, иммунная регуляция и фагоцитоз. В 1908 г. И.И. Мечников получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие фагоцитоза и ключевой роли клеток, названных макрофагами, в иммунной защите организма [1]. Впоследствии было установлено, что макрофаги характеризуются фенотипической пластичностью в ответ на внешние стимулы. Поляризация макрофагов приводит к дифференцированной экспрессии поверхностных маркеров, выработке разнонаправленных медиаторов, может влиять на дифференциацию лимфоцитов и изменять функции иммунной толерантности, что имеет решающее значение в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований [2, 3].

Двумя основными типами, к которым переходят макрофаги из состояния покоя (M0), являются классически активированные (M1) и альтернативно активированные (M2) макрофаги [4, 5]. Поляризация M1 индуцируется интерфероном γ (ИФН- γ) и микробными лигандами, сигнализирующими через Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors), в значительной степени контролируется STAT1 [6], IRF1 [7] и NF- κ B [8]. Макрофаги M1 экспрессируют костимулирующие молекулы CD80, CD86 и молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) II класса, секретируют высокие уровни провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), а также индуцибельную NO-синтазу [9], являются антигенпрезентирующими клетками, способствующими воспалению и ответу Th1 на чужеродные патогены и опухолевые клетки, тормозят заживление и регенерацию тканей [9, 10].

¹Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38
⁴Central Tuberculosis Research Institute

107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya Alley, 2

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, doc@tvbek.ru
Contacts: Tatiana Beketova, doc@tvbek.ru

Поступила 20.07.2025
Принята 22.01.2026

В свою очередь, поляризацию макрофагов M2 вызывают ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1)/CCL2 (C-C motif ligand 2), трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), комплемент, клетки в состоянии апоптоза [4], контролируют в основном STAT3, STAT6 [11] и PPAR γ [12]. Макрофаги M2 обладают высокой фагоцитарной активностью, продуцируют ТФР- β , ИЛ-10, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), хемокин CCL18, подавляют воспаление, улучшают заживление, регулируют ангиогенез, стимулируют образование внеклеточного матрикса [13, 14], играя тем самым важную роль в регуляции воспаления.

Макрофаги M2 могут усиливать Th2-реакции и фиброз путем выработки профиброзных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-33) и хемокинов (CCL18) [14–16]. Макрофагальный ТФР- β играет ключевую роль в дифференцировке фибробластов в миофибробласты с последующей продукцией избыточного количества внеклеточного матрикса, в том числе в легочном интерстиции [17, 18]. Хемокин CCL18 среди прочих плеiotропных эффектов усиливает выработку коллагена легочными фибробластами. Взаимодействие коллагеновых неозепитопов со специфическими рецепторами на поверхности макрофагов M2 по механизму положительной обратной связи может приводить к усилению экспрессии CCL18 [19].

Фиброз является результатом сложного взаимодействия между клетками, производящими внеклеточный матрикс, и клетками, регулирующими этот процесс. С одной стороны, макрофаги стимулируют фиброз путем активации продуцирующих внеклеточный матрикс миофибробластов и эндотелиальных клеток, секреции ТФР- β , профиброзных цитокинов Th2. С другой стороны, макрофаги обладают антифиброзными функциями, удаляя апоптотные клетки и избыток коллагена [20].

В зависимости от профиля цитокинов и реализуемых эффектов макрофаги M2 подразделяют на M2a, M2b, M2c и M2d. В настоящее время выделено большое количество биомаркеров отдельных субпопуляций макрофагов; кроме того, существуют перекрестные маркеры, что дает основание обсуждать концепцию смешанных фенотипов макрофагов [21]. Базовая система M1/M2 может не подходить для классификации отдельных подтипов макрофагов. Например, альвеолярные макрофаги не экспрессируют (или минимально экспрессируют) многие типичные маркеры M1 [22, 23] и из-за своей пластичности нередко демонстрируют промежуточные фенотипы M1/M2 [24].

Считается, что одним из основных источников пополнения популяции альвео-

лярных макрофагов являются циркулирующие моноциты. В эксперименте у мышей деплеция циркулирующих моноцитов уменьшала выраженность блеомицин-индуцированного фиброза легких. Напротив, при восполнении популяции моноцитов отмечалось усиление фиброзного ремоделирования легочной паренхимы [25]. Возможность использования уровня моноцитов крови в качестве биомаркера легочного фиброза в последнее время довольно широко изучается [26, 27]. Функции альвеолярных макрофагов зависят от клеточного микроокружения и профиля сигнальных молекул, что направляет макрофагальную пластичность в сторону M1- или M2-фенотипа. На сегодняшний день считается, что макрофаги моноцитарного происхождения с M2-фенотипом играют центральную роль в процессах фиброгенеза легочного интерстиция [28, 29].

Считается, что на ранних стадиях фиброза легких альтернативно активированные макрофаги M2 способствуют восстановлению тканей и разрешению воспаления, секретируют медиаторы, способствующие ремоделированию матрикса, ангиогенезу и подавлению воспалительных реакций. Однако по мере прогрессирования фиброза фенотип макрофагов M2 может изменяться; на более поздних стадиях так называемые профибротические субпопуляции могут способствовать усилению фиброза, стимулируя избыточную продукцию коллагена и активацию миофибробластов. Макрофаги M2 *in vitro* и профибротические макрофаги *in vivo* не являются полностью идентичными клеточными популяциями [30].

Таким образом, M1 и M2 связаны рядом петель обратной связи и перекрестно-ингибиторных механизмов, обеспечивающих переходы из одного состояния в другое. На эти механизмы накладываются эффекты других факторов транскрипции, регулирующих такие клеточные процессы, как пролиферация клеток, апоптоз и реакция на гипоксию, параллельно оказывая влияние на поляризацию M1 и/или M2.

Тем не менее, несмотря на существующие ограничения, концепция M1/M2 остается общепризнанной и полезной для описания крайних точек поляризационного континуума, воспалительной и противовоспалительной (фиброзной), и сдвига в этих рамках популяций макрофагов в ходе конкретных патологических процессов [31–33].

Одним из факторов поляризации макрофагов, к которому в последнее время прикован интерес, является нейропептин 2, регуляторная функция которого распространяется как на M2-, так и M1-макрофаги [34]. Нейропептины являются нетирозинкиназными трансмембранными рецепторами, широко представленными в различных тканях,

связывающими различные сигнальные молекулы. Нейропилины экспрессируются в эндотелиальных, эпителиальных и иммунных клетках, связываются с секретруемыми семафоринами 3-го класса, играют роль в СЭФР-индуцированном ангиогенезе, регулируют иммунный ответ [35]. Таким образом, нейропилины участвуют в развитии органов, гомеостазе и патогенезе различных заболеваний человека — от сердечно-сосудистых до злокачественных новообразований [36, 37].

Нейропилины подразделяются на два варианта (с 44%-й гомологией аминокислотной последовательности), отличающихся по характеру связывания лигандов и паттерну экспрессии [35, 38]. Нейропилин 1 был идентифицирован в 1991 г. как рецептор для семафорина 3-го класса, опосредующих развитие аксонов; его гомолог нейропилин 2 описан на 6 лет позже [39]. В то время как нейропилин 1 достаточно широко изучен, о функциях нейропилина 2 известно гораздо меньше. Гомодимерам нейропилина 1 свойственна аффинность к семафорину 3А, СЭФР-А, СЭФР-В. Нейропилин 2 связывается с семафоринами 3С, 3F, изоформами СЭФР-А СЭФР-165 и СЭФР-145 и изоформой 2 плацентарного фактора роста. Помимо макрофагов, нейропилин 2 экспрессируется дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами и тучными клетками, имеет решающее значение для регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Исследования последних лет проясняют важную роль нейропилина 2 в реализации функций макрофагов и его значение при заболеваниях сердца и легких [34].

Нейропилин 2 слабо экспрессируется на предшественниках макрофагов в костном мозге и моноцитах. После экстравазации моноцитов в ткани и дифференциации в макрофаги экспрессия нейропилина 2 повышается, особенно заметно — в альвеолярных макрофагах [40, 41]. Кроме того, нейропилин 2 обнаруживают в макрофагах легочного интерстиция и бронхов, а также во внутрисосудистых макрофагах, микроглии, макрофагальных остеокластах и макрофагах, ассоциированных с опухолью [41, 42].

Баланс между макрофагами М1 и М2 играет ключевую роль в поддержании гомеостаза, повышение соотношения макрофагов М1/М2 приводит к выраженному воспалению и повреждению тканей, а его снижение способствует фиброзу тканей и органов [10].

Интересно, что стресс эндоплазматического ретикулума (с накоплением неправильно свернутых белков) легочных макрофагов может способствовать поляризации макрофагов М2 [43, 44]. Следует отметить, что при моногенных аутовоспалительных заболеваниях (МАВЗ) стресс эндоплазматического ретикулума рассматривают как важный механизм реализации патологического процесса, в частности при синдроме СОРА [45], для которого характерно поражение легких с прогрессирующим фиброзом [46].

При многих ИВЗ наблюдается поражение легких, особенно важное место занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), нередко приводящие к развитию прогрессирующего легочного фиброза, определяющего прогноз [47, 48].

Ниже рассматривается значение поляризации макрофагов М2 при отдельных ИВЗ с поражением легких, включая системную склеродермию (ССД), саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит (ГП), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системные васкулиты (СВ), IgG4-связанное

заболевание (IgG4-СЗ), и обсуждается поляризация макрофагов как новая терапевтическая мишень.

Системная склеродермия

При ССД, аутоиммунном заболевании, характеризующемся генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов, воспалением и нарушением микроциркуляции, частота ИЗЛ варьирует от 41% до 56% [48].

В настоящее время обсуждается ключевая роль дифференцировки и активации макрофагов М2 в патогенезе ССД. Обнаружена выраженная корреляция между клиническими проявлениями заболевания и присутствием макрофагов М2 в тканях экспериментальных животных и пациентов с ССД [49]. При изучении спектра транскриптомных маркеров в биоптатах кожи у пациентов с ССД получены свидетельства ключевой роли активации макрофагов М2 [50]. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с ССД выявляют повышение уровня хемокинов MCP-1/CCL2 и CCL18, секретруемого преимущественно макрофагами М2 [51]. Интересно, что в моноцитах периферической крови пациентов с ССД наблюдается вариабельность фенотипа с присутствием поверхностных маркеров М2 [52, 53]. В отечественном исследовании периферической крови пациентов с ССД, не получавших лечение, продемонстрирован провоспалительный ответ макрофагов со статистически значимым в сравнении с контролем повышением уровня базальной и рестимулированной секреции ФНО- α , ИЛ-1 β , MCP-1/CCL2 и ИЛ-8, а также в половине случаев нарушение резистентности иммунного ответа макрофагов по MCP-1/CCL2 [54].

Саркоидоз

Саркоидоз — мультисистемное заболевание, характеризующееся образованием в различных органах и тканях некротических эпителиоидно-клеточных гранулем. Для естественного течения саркоидоза с поражением легких характерна спонтанная регрессия заболевания, по разным данным — в 60% случаев, однако у 20–25% пациентов имеются признаки легочного фиброза, во многом определяющего прогноз [55, 56].

В основе саркоидоза лежит формирование эпителиоидно-клеточных гранулем, возникающих в результате взаимодействия активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов и макрофагов М1, а также Th17- и В-клеток. Вместе с тем появляются данные о роли макрофагов М2 на ранних стадиях образования саркоидной гранулемы [57, 58].

При фибротическом варианте саркоидоза фенотипическое переключение макрофагов с М1 на М2 рассматривается среди центральных механизмов прогрессирующего фиброза, а сигнальная ось ИЛ-4/ИЛ-13/STAT6 — в качестве доминирующего пути, направляющего макрофагальную пластичность в сторону альтернативной активации М2 [25, 57, 59, 60]. В эксперименте ингибирование пути STAT6 с помощью лефлуномида приводило к уменьшению гранулематозного воспаления при саркоидозе [61, 62].

Показано, что при генерализованном саркоидозе поляризация М2 и повышение экспрессии CCL18 способствуют фиброзу мышечной ткани и мышечной слабости [63]. Установлена роль макрофагов М2 в развитии фиброза миокарда и сердечной недостаточности при саркоидозе с поражением сердца [63].

Гиперчувствительный пневмонит

ГП является иммуноопосредованным заболеванием легочной паренхимы и малых дыхательных путей, проявляющимся не-IgE-зависимой гиперчувствительностью, развивающейся в ответ на ингаляцию высокомолекулярного антигена (реже — малых молекул) у сенсibilизированных и генетически предрасположенных лиц. При ГП признаки фиброза, по данным компьютерной томографии (КТ), встречаются у 90,9% пациентов [64], а прогрессирование легочного фиброза в ходе естественного течения заболевания или на фоне лечения отмечается, по разным оценкам, в 25–72% случаев [64–67].

В эксперименте на мышинной модели ГП показано, что макрофаги M2 экспрессируют избыточное количество матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности ММП-14, что стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, являющиеся основным источником экстрацеллюлярного матрикса [68]. Транскриптомный анализ биоптатов легочной ткани у пациентов с ГП выявил экспрессию маркеров как макрофагов M2, так и M1, что может свидетельствовать в пользу смешанного фенотипа макрофагов [69].

Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системный васкулит

При АНЦА-СВ, заболеваниях, объединенных патогенетической ролью АНЦА в развитии некротизирующего васкулита мелких сосудов, отдельные нозологические формы прежде всего различаются морфологическими особенностями поражения легких [70]. Для гранулематоза с полиангиитом (ГПА) характерно формирование некротизирующих полиморфноклеточных гранул, сопутствующее васкулиту. На раннем этапе в центральной зоне некроза наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами. Реакцией на острое некротическое поражение становится аккумуляция многоядерных гигантских клеток, в цитоплазме которых обнаруживают фагоцитированные нейтрофилы и продукты их распада [71]. В зоне воспаления присутствуют фокусы аутореактивных CD20⁺ В-лимфоцитов и плазматических клеток [72]. Прогрессирование патологического процесса сопровождается нарушением дифференцировки Т-клеток с увеличением числа эффекторных Т-клеток памяти CD4⁺, CD28⁻, клеточными реакциями с участием Th1- и Th17-клеток [73], эффекторных Т-клеток, экспрессирующих рецепторы NKG2D [74], что способствует персистенции гранулематозного воспаления и тканевой деструкции. В отличие от ГПА, при микроскопическом полиангиите (МПА) некротизирующий васкулит не сопровождается гранулематозным воспалением. Вместе с тем при МПА вариативность поражения легких связана с эпитопной специфичностью АНЦА. Так, присутствие антител к миелопероксидазе (МПО) ассоциируется с формированием легочного фиброза, что не свойственно большому МПА с антителами к протеиназе 3 (ПРЗ) [75–77]. Все формы АНЦА-СВ объединяет поражение почек с развитием рауси-иммунного (малоиммунного) гломерулонефрита (ГН) с «полулуниями», характеризующегося отсутствием в ткани почки иммунных отложений и образованием в клубочках клеточных, а затем фиброзных полулуний [78].

Традиционно исследования АНЦА-СВ были сосредоточены на взаимодействии АНЦА и нейтрофилов. Ключевым стартовым этапом патогенеза АНЦА-СВ считается премирование нейтрофилов, приводящее, в свою очередь, к экспрессии на клеточной мембране протеаз ПРЗ и МПО, где с ними могут связываться АНЦА, индуцируя активацию и дегрануляцию нейтрофилов [79, 80], запуская цепь патологических реакций. Вместе с тем установлено, что АНЦА также могут связываться с ПРЗ и МПО, присутствующими в лизосомах моноцитов [81] и экспрессирующимися на их поверхности при активации *in vitro* [82]. Показано, что у пациентов с АНЦА-СВ на поверхности моноцитов экспрессировались как МПО, так и ПРЗ [83], при этом *in vitro* только антитела к МПО, в отличие от антител к ПРЗ, вызывали повышение продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, но эти результаты не были подтверждены исследованием других авторов [84].

Макрофаги M2 присутствуют в почке уже на ранних стадиях АНЦА-ГН [85]. О роли макрофагов M2 при АНЦА-ГН также свидетельствует повышение в активную стадию заболевания в моче уровней MCP-1/CCL2 и CD163, коррелирующее со степенью активности и гистологическими особенностями ГН [86–88]. Прогрессирующий фиброз в почках у пациентов с МПА и антителами к МПО связывают с присутствием макрофагов M2 [89].

Аналогичным образом, при анализе биоптатов респираторных органов у пациентов с ГПА [90] и МПА [91] выявляется повышенное количество макрофагов M2 CD163⁺, но не CD86/CD80⁺ (маркер M1). В биоптатах легких у трех пациентов с МПА и антителами к МПО преобладали легочные макрофаги M2 CD163⁺ с высокой экспрессией MCP-1/CCL2, что коррелировало с выраженностью фиброза по данным КТ [91].

Таким образом, при АНЦА-СВ тканевые макрофаги демонстрируют сдвиг поляризации в сторону M2, что может способствовать фиброзу и потенциально усиливать повреждение почек [85, 92] и легких. В исследовании *in vitro* продемонстрирована поляризация M2 с повышенной экспрессией макрофагами CD16⁺ и CD163⁺ после введения сыворотки крови пациентов с антителами к МПО или к ПРЗ, но не здоровых доноров [93].

Y. Vegting и соавт. [94] при изучении транскриптома клеток ткани почек пациентов с АНЦА-ГН выявили четыре основных субтипа макрофагов, включая макрофаги M1 и остеопонтин-экспрессирующие липид-ассоциированные макрофаги (SPP1 LAM, osteopontin/SPP1 lipid-associated macrophages). Макрофаги M1 характеризовались выраженной экспрессией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и хемокинов (CXCL2, CXCL3, CXCL8), что способствует привлечению нейтрофилов и усилению воспалительного каскада. Макрофаги SPP1 LAM демонстрировали транскрипционный профиль, характеризующийся набором фиброзных генов (SPP1, FN1, MMP9) и были связаны с гомеостазом холестерина и образованием внеклеточного матрикса, что предполагает их роль в ремоделировании тканей и фиброзе. В активную фазу АНЦА-ГН в ткани почек наблюдалось значительное повышение доли макрофагов M1 в сочетании с SPP1 LAM. Аналогичные тенденции наблюдали в моноцитах периферической крови. Таким образом, вызывая воспаление и фиброз, макрофаги M1 и SPP1 LAM усугубляют повреждение

почек и способствуют хронизации воспаления. Интересно, что подгруппа ГН с антителами к ПРЗ демонстрировала инфильтрацию макрофагами M1, SPP1 LAM и повышение уровня маркеров острого воспаления, в то время как концентрация ИФН- γ и маркеров хронизации была снижена в сравнении с группой больных ГН с антителами к МПО. Это соответствует клиническим представлениям о более агрессивном течении МПА с антителами к ПРЗ в сравнении с вариантом, позитивным по антителам к МПО [75], и более выраженными фиброзными изменениями в легких [75–77] и почках [89, 95] при эпипотной специфичности АНЦА к МПО в сравнении с ПРЗ.

IgG4-связанное заболевание

IgG4-СЗ является фиброзно-воспалительным состоянием, при котором могут быть заинтересованы различные органы, включая легкие. Так, по данным J.R. Gallo и соавт. [96], частота поражения легких при IgG4-СЗ достигает 61%. В патогенезе IgG4-СЗ принимают участие различные иммунные клетки, включая внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs, neutrophil extracellular traps), плазмобласты, В- и Т-клетки (Th2-CD4⁺T, фолликулярные Т-хелперы, CD4⁺SLAMF7⁺-цитотоксические Т-клетки) и макрофаги M2. У пациентов с IgG4-СЗ в слюнных железах присутствует выраженная инфильтрация макрофагами M2 CD163⁺, TLR-7⁺ [15], экспрессия мРНК ИЛ-33 в макрофагах CD68⁺/CD163⁺ коррелировала с уровнем цитокинов Th2 (ИЛ-4, ИЛ-13) [97]. При изучении экспрессии генов в слюнных железах TLR7-трансгенных мышей и пациентов с IgG4-СЗ показано, что макрофаги M2 CD163⁺ способствуют фиброзу за счет увеличения продукции профиброзных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-13, ИЛ-33, ТФР- β) через сигнальные пути TLR-7/IRAK4/NF- κ B [16, 98].

Перспективы фармакотерапии, направленной на регуляцию поляризации макрофагов

Расширение представлений о значении активации макрофагов M2 в развитии воспаления и прогрессирующего фиброза открывает новые возможности терапии. В экспериментальных моделях фиброза кожи и легких показано, что контроль поляризации M2 с использованием различных молекул может подавлять фиброз [99]. В недавно опубликованном исследовании с применением математических методов для разработки инновационных методов лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), моделирование диффузии макрофагов M2 в воспаленной ткани с применением динамической системы с ограничениями в виде уравнений в частных производных показало, что при отсутствии контроля происходит увеличение числа макрофагов M2, способствующее фиброзу. Гибридная задача оптимального управления была сформулирована как минимизация фиброза при помощи антагониста M1, при этом такая стратегия демонстрировала гипотетически оптимальный контроль с эффективным снижением количества макрофагов M2, что предотвращало развитие фиброза в течение 120 дней [100]. Предполагается, что применение препаратов, снижающих провоспалительную активность макрофагов M1 и смещающих поляризацию, может способствовать процессам

восстановления тканей с уменьшением воспаления и фиброза [30]. Антагонисты M1 могут регулировать активность макрофагов M2 за счет снижения провоспалительного действия M1 и баланса иммунного ответа; последний имеет решающее значение для предотвращения избыточного фиброза в легких, способствуя изменению иммунных реакций в пользу восстановления тканей, а не формирования фиброза [101].

В таблице 1 перечислены препараты, способные контролировать поляризацию макрофагов M2, и предполагаемые механизмы их антифиброзного действия. Напротив, лечение глюкокортикоидами может быть потенциальной причиной поляризации M2 и развития фиброза; показана связь между их применением и численностью макрофагов M2 CD163⁺ в биоптатах легких у пациентов с ГПА [90]. Фиброз также может провоцировать лучевая терапия: в экспериментальных моделях на животных продемонстрировано, что лучевое повреждение тканей легких стимулирует инфильтрацию макрофагами и их поляризацию в макрофаги M2, что приводит к фиброзу и формированию микроокружения с протуморогенным фенотипом иммунных клеток [102].

Такие препараты, как пирфенидон и нинтеданиб, одобренные для лечения ИЛФ и ИЗЛ при ИВЗ, обладают иммуномодулирующим действием, которое может влиять на функции макрофагов, воспаление и легочный фиброз [113, 114]. Обсуждается влияние на поляризацию макрофагов M2 ингибитора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба [109, 110], демонстрирующего эффективность у пациентов с ССД и ИЛЗ [119], а также при IgG4-СЗ, в том числе у пациентов, рефрактерных к анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и/или имеющих к ней противопоказания [120–122].

Одним из перспективных направлений фармакотерапии является применение селективного модулятора нейропилина 2 эфзофитимода, оказывающего влияние на активированные миелоидные клетки, преимущественно макрофаги [123, 124], и демонстрирующего в экспериментальных моделях на животных подавление в легких воспаления и фиброза [118].

Показано, что в саркоидной гранулеме общие макрофаги CD68⁺ и макрофаги M2 CD163⁺ экспрессируют высокий уровень нейропилина 2, что потенциально может ограничивать воспаление [125]. Как и при саркоидозе, циркулирующие моноциты пациентов с ССД и ИЗЛ экспрессировали высокий уровень нейропилина 2 [126]. У пациентов с ССД наблюдается выраженная экспрессия нейропилина 2 макрофагами кожи.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы NCT03824392 эфзофитимода внутривенно с применением различных его доз у 37 пациентов с саркоидозом и поражением легких к 24-й неделе лечения средние суточные дозы преднизолона составляли 6,8 мг, 6,5 мг и 5,6 мг (для групп эфзофитимода 1 мг/кг, 3 мг/кг и 5 мг/кг соответственно) по сравнению с 7,2 мг для плацебо, снижение дозы преднизолона относительно исходного уровня составило 5%, 9% и 22% соответственно [127]. При проведении пост-анализа пациентов, разделенных на две группы — терапевтическую (эфзофитимод 3 мг/кг и 5 мг/кг) и субтерапевтическую (эфзофитимод 1 мг/кг и плацебо) — частота рецидивов составила 7,7% и 54,4% соответственно. Медиана времени до первого рецидива в субтерапевтической группе составила

Таблица 1. Препараты, влияющие на поляризацию макрофагов M2, и предполагаемые механизмы их антифиброзного действия [103–118]

Препараты	Антифиброзные механизмы
CX3CL1mAb [103]	В модели фиброза кожи, индуцированного ТФР-β и ФРСТ, уменьшает инфильтрацию макрофагами M1 и M2.
DZ200 [104]	В модели фиброза кожи, вызванного блеомицином, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов Th1-, Th2-, Th17-профиля и хемокинов, ингибирует поляризацию макрофагов костного мозга в макрофаги M1 и M2. Регулирует сигнальный путь ТФР-β/Smad и уменьшает фиброз.
Raquinimod [105]	Ингибитор S100A8/A9. В модели фиброза у мышей (Tsk-1) вызывает дифференцировку макрофагов M2 в M1, снижает активность ТФР-β, тем самым уменьшая количество миофибробластов и степень фиброза.
HRH-15 [106]	В фибробластах кожи человека блокирует фосфорилирование Smad3, вызванное ТФР-β, ингибирует экспрессию α-актина гладких мышц, α2-коллагена 1-го типа, фибронектина 1 и ФРСТ. В модели фиброза кожи, вызванного блеомицином, уменьшает инфильтрацию макрофагами M1 и M2, предотвращая развитие и уменьшая выраженность фиброза кожи.
WKYMVm [107]	В коже снижает инфильтрацию макрофагами M2, уровни ФНО-α и ИФН-γ.
Glycyrrhizin [108]	В модели фиброза кожи, вызванного блеомицином, подавляет экспрессию Th2-цитокинов, уменьшая поляризацию и инфильтрацию макрофагами M2. Подавляя активацию ТФР-β-зависимых фибробластов, уменьшает фиброз.
Тоцилизумаб [109, 110]	Ингибирование ИЛ-6 препятствует образованию макрофагов M2, вызванному ИЛ-6.
Ролипрам, апремиласт [111]	Ингибиторы фосфодиэстеразы 4. Подавляют высвобождение профиброзных цитокинов и дифференцировку макрофагов M2, снижая активацию фибробластов и высвобождение коллагена.
Ингибиторы JAK [112]	Снижают уровни маркеров поляризации (CD86, TLR4, MHC-II) и провоспалительных цитокинов (CXCL10, ИЛ-6, ФНО-α), ограничивают активацию макрофагов M2 в легких.
Нинтеданиб [113]	Снижает поляризацию моноцитов в сторону M2 и уменьшает количество макрофагов M2 в легких.
Пирфенидон [114]	Снижает экспрессию маркеров M2 и высвобождение ТФР-β1 из альвеолярных макрофагов M2, ослабляет пролиферацию легочных фибробластов.
Schisandra [115]	Подавляет поляризацию макрофагов M2 в легких за счет ингибирования пути ТФР-β1/Smad.
Microcystin-LR [116]	Ингибирует стресс эндоплазматического ретикулума, способный индуцировать поляризацию макрофагов M2, опосредованную белком-регулятором глюкозы 78.
Иматиниб [117]	Индукцирует апоптоз легочных фибробластов, подавляя их пролиферацию и жизнеспособность, ограничивает продукцию ИЛ-8 и поляризацию макрофагов M2.
Efzofitimid [118]	Селективный модулятор нейропилина 2. Оказывает влияние на функции макрофагов, опосредованные нейропилином 2, снижает уровень провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α, ИЛ-6, MCP-1, а также CD14. В экспериментальных моделях на животных подавляет воспаление и фиброз в легких.

Примечание: ТФР – трансформирующий фактор роста; ФРСТ – фактор роста соединительной ткани; Th – Т-хелпер (T helper); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИФН-γ – интерферон γ; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4 (Toll-like receptor 4); MHC – главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex); ИЛ – интерлейкин

126 дней, тогда как в терапевтической группе рецидив произошёл только у 1 из 17 пациентов к концу 24-й недели исследования ($p=0,017$). Отмечено увеличение форсированной жизненной емкости легких у пациентов терапевтической группы и ее уменьшение в субтерапевтической группе ($p=0,035$) [128]. В настоящее время проходит исследование III фазы EFZO-FIT эфзофитимода при легочном саркоидозе, включившее 268 пациентов, а также исследование II фазы NCT05892614 эфзофитимода при ССД с ИЗЛ.

Представленные данные проливают новый свет на сложность иммунного ответа макрофагов. Дальнейшая глубокая расшифровка динамики поляризации макрофагов может предложить новые пути для разработки методов фармакотерапии, более эффективных стратегий лечения ранних стадий ИВЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yona S, Gordon S. From the reticuloendothelial to mononuclear phagocyte system – The unaccounted years. *Front Immunol.* 2015;6:328. doi: 10.3389/fimmu.2015.00328
2. Wu S, Zhao S, Hai L, Yang Z, Wang S, Cui D, et al. Macrophage polarization regulates the pathogenesis and progression of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2025;24(7):103820. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103820
3. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Разработка концепции: Бекетова Т.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Бекетова Т.В., Шепихин Е.И., Ананьева Л.П.

Критический обзор и редактирование: Бекетова Т.В.

Общее руководство: Бекетова Т.В.

- Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):486-493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):486-493 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493
4. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, et al. Anatomy of a discovery: M1 and M2 macrophages. *Front Immunol.* 2015;6:212. doi: 10.3389/fimmu.2015.00212

5. Cox N, Pokrovskii M, Vicario R, Geissmann F. Origins, biology, and diseases of tissue macrophages. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:313-344. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-111748
6. Leopold Wager CM, Hole CR, Wozniak KL, Olszewski MA, Mueller M, Wormley FL Jr. STAT1 signaling within macrophages is required for antifungal activity against *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 2015;83(12):4513-4527. doi: 10.1128/IAI.00935-15
7. Ikushima H, Negishi H, Taniguchi T. The IRF family transcription factors at the interface of innate and adaptive immune responses. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2013;78:105-116. doi: 10.1101/sqb.2013.78.020321
8. Mussbacher M, Derler M, Basilio J, Schmid JA. NF-kappaB in monocytes and macrophages – An inflammatory master regulator in multitalented immune cells. *Front Immunol.* 2023;14:1134661. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134661
9. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233(9):6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429
10. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology.* 2018;154(2):186-195. doi: 10.1111/imm.12910
11. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *In vivo* veritas. *J Clin Invest.* 2012;122:787-795. doi: 10.1172/JCI59643
12. Cao Z, Sun X, Icli B, Wara AK, Feinberg MW. Role of Kruppel-like factors in leukocyte development, function, and disease. *Blood.* 2010;116(22):4404-4414. doi: 10.1182/blood-2010-05-285353
13. Rószter T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediat Inflamm.* 2015;2015:816460. doi: 10.1155/2015/816460
14. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: An immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:451-483. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532
15. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol.* 2015;156(1):9-18. doi: 10.1016/j.clim.2014.10.008
16. Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, et al. Activated M2 macrophages contribute to the pathogenesis of IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-33 signaling. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):166-178. doi: 10.1002/art.41052
17. Liu G, Ma H, Qiu L, Li L, Cao Y, Ma J, et al. Phenotypic and functional switch of macrophages induced by regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells in mice. *Immunol Cell Biol.* 2011;89(1):130-142. doi: 10.1038/icb.2010.70
18. Song E, Ouyang N, Hörbelt M, Antus B, Wang M, Exton MS. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol.* 2000;204(1):19-28. doi: 10.1006/cimm.2000.1687
19. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Jungraithmayr W, Kollert F, Goldmann T, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):781-792. doi: 10.1164/rccm.200509-1518OC
20. Wynn TA, Barron L. Macrophages: Master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2010;30(3):245-257. doi: 10.1055/s-0030-1255354
21. Nelson DE, Olszewski MA. Editorial: Exploring the molecular mechanisms that regulate macrophage polarization. *Front Immunol.* 2025;16:1599215. doi: 10.3389/fimmu.2025.1599215
22. Bain CC, MacDonald AS. The impact of the lung environment on macrophage development, activation and function: Diversity in the face of adversity. *Mucosal Immunol.* 2022;15:223-234. doi: 10.1038/s41385-021-00480-w
23. Osterholzer JJ, Chen GH, Olszewski MA, Zhang YM, Curtis JL, Huffnagle GB, et al. Chemokine receptor 2-mediated accumulation of fungicidal exudate macrophages in mice that clear cryptococcal lung infection. *Am J Pathol.* 2011;178(1):198-211. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.006
24. Vogel DY, Vereyken EJ, Glim JE, Heijnen PD, Moeton M, van der Valk P, et al. Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status. *J Neuroinflammation.* 2013;10:35. doi: 10.1186/1742-2094-10-35
25. Gibbons MA, MacKinnon AC, Ramachandran P, Dhaliwal K, Duffin R, Phythian-Adams AT, et al. Ly6Chi monocytes direct alternatively activated profibrotic macrophage regulation of lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):569-581. doi: 10.1164/rccm.201010-1719OC
26. Scott MKD, Quinn K, Li Q, Carroll R, Warsinske H, Vallania F, et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: A retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(6):497-508. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30508-3
27. Kreuter M, Lee JS, Tzouveleakis A, Oldham JM, Molyneux PL, Weycker D, et al. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(1):74-81. doi: 10.1164/rccm.202003-0669OC
28. Mezziani L, Mondini M, Petit B, Boissonnas A, Thomas de Montpreville V, Mercier O, et al. CSF1R inhibition prevents radiation pulmonary fibrosis by depletion of interstitial macrophages. *Eur Respir J.* 2018;51(3):1702120. doi: 10.1183/13993003.02120-2017
29. Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, Cuda CM, Walter JM, McQuattie-Pimentel AC, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *J Exp Med.* 2017;214(8):2387-2404. doi: 10.1084/jem.20162152
30. Isshiki T, Vierhout M, Naiel S, Ali P, Yazdanshenas P, Kumaran V, et al. Therapeutic strategies targeting pro-fibrotic macrophages in interstitial lung disease. *Biochem Pharmacol.* 2023;211:115501. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115501
31. Arora S, Olszewski MA, Tsang TM, McDonald RA, Toews GB, Huffnagle GB. Effect of cytokine interplay on macrophage polarization during chronic pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Infection Immun.* 2011;79:1915-1926. doi: 10.1128/IAI.01270-10
32. Giles DA, Washnock-Schmid JM, Duncker PC, Dahlawi S, Ponath G, Pitt D, et al. Myeloid cell plasticity in the evolution of central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol.* 2018;83(1):131-141. doi: 10.1002/ana.25128
33. Xu J, Ganguly A, Zhao J, Ivey M, Lopez R, Osterholzer JJ, et al. CCR2 signaling promotes brain infiltration of inflammatory monocytes and contributes to neuropathology during cryptococcal meningoencephalitis. *mBio.* 2021;12(4):e0107621. doi: 10.1128/mBio.01076-21
34. Dhupar R, Powers AA, Eisenberg SH, Gemmill RM, Bardawil CE, Udoh HM, et al. Orchestrating resilience: How neuropilin-2 and macrophages contribute to cardiothoracic disease. *J Clin Med.* 2024;13(5):1446. doi: 10.3390/jcm13051446
35. Neufeld G, Cohen T, Shraga N, Lange T, Kessler O, Herzog Y. The neuropilins: Multifunctional semaphorin and VEGF receptors that modulate axon guidance and angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12(1):13-19. doi: 10.1016/s1050-1738(01)00140-2
36. Harman JL, Sayers J, Chapman C, Pellet-Many C. Emerging roles for neuropilin-2 in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5154. doi: 10.3390/ijms21145154
37. Islam R, Mishra J, Bodas S, Bhattacharya S, Batra SK, Dutta S, et al. Role of neuropilin-2-mediated signaling axis in cancer progression and therapy resistance. *Cancer Metastasis Rev.* 2022;41(3):771-787. doi: 10.1007/s10555-022-10048-0
38. Rossignol M, Gagnon ML, Klagsbrun M. Genomic organization of human neuropilin-1 and neuropilin-2 genes: Identification and distribution of splice variants and soluble isoforms. *Genomics.* 2000;70:211-222. doi: 10.1006/geno.2000.6381
39. Chen H, Chédotal A, He Z, Goodman CS, Tessier-Lavigne M. Neuropilin-2, a novel member of the neuropilin family, is a high affinity receptor for the semaphorins Sema E and Sema IV

- but not Sema III. *Neuron*. 1997;19:547-559. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80371-2
40. Immormino RM, Lauzier DC, Nakano H, Hernandez ML, Alexis NE, Ghio AJ, et al. Neupilin-2 regulates airway inflammatory responses to inhaled lipopolysaccharide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;315(2):L202-L211. doi: 10.1152/ajplung.00067.2018
 41. Aung NY, Ohe R, Meng H, Kabasaw T, Yang S, Kato T, et al. Specific neuropilins expression in alveolar macrophages among tissue-specific macrophages. *PLoS One*. 2016;11:e0147358. doi: 10.1371/journal.pone.0147358
 42. Dhupar R, Jones KE, Powers AA, Eisenberg SH, Ding K, Chen F, et al. Isoforms of neuropilin-2 denote unique tumor-associated macrophages in breast cancer. *Front Immunol*. 2022;13:830169. doi: 10.3389/fimmu.2022.830169
 43. Burman A, Tanjore H, Blackwell TS. Endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis. *Matrix Biol*. 2018;68-69:355-365. doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.015
 44. Oh J, Riek AE, Weng S, Petty M, Kim D, Colonna M, et al. Endoplasmic reticulum stress controls M2 macrophage differentiation and foam cell formation. *J Biol Chem*. 2012;287(15):11629-11641. doi: 10.1074/jbc.M111.338673
 45. Larkin KA, Zafra I, Golden A. CopA-1 mutants experience heightened endoplasmic reticulum stress sensitivity in a *C. elegans* COPA syndrome model. *MicroPubl Biol*. 2023;2023:10.17912/micropub.biology.000696. doi: 10.17912/micropub.biology.000696
 46. Simchoni N, Vogel TP, Shum AK. COPA syndrome from diagnosis to treatment: A clinician's guide. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(4):789-804. doi: 10.1016/j.rdc.2023.06.005
 47. Hyldgaard C, Bendstrup E, Pedersen AB, Pedersen L, Ellingsen T. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: Survival patterns in a population-based cohort. *J Clin Med*. 2021;10(21):4830. doi: 10.3390/jcm10214830
 48. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Белевский АС. Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):119-128. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Belevsky AS. Interstitial lung diseases and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-119-128
 49. Campitiello R, Soldano S, Gotelli E, Hysa E, Montagna P, Casabella A, et al. The intervention of macrophages in progressive fibrosis characterizing systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2024;23(10):103637. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103637
 50. Mahoney JM, Taroni J, Martyanov V, Wood TA, Greene CS, Pioli PA, et al. Systems level analysis of systemic sclerosis shows a network of immune and profibrotic pathways connected with genetic polymorphisms. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(1):e1004005. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004005
 51. Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Xiao HQ, White B. Gene expression in bronchoalveolar lavage cells from scleroderma patients. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26(5):549-557. doi: 10.1165/ajrcmb.26.5.4683
 52. Soldano S, Trombetta AC, Contini P, Tomatis V, Ruaro B, Brizzolara R, et al. Increase in circulating cells coexpressing M1 and M2 macrophage surface markers in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1842-1845. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213648
 53. Higashi-Kuwata N, Jinnin M, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Muchemwa FC, et al. Characterization of monocyte/macrophage subsets in the skin and peripheral blood derived from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R128. doi: 10.1186/ar3066
 54. Герасимова ЕВ, Богатырева АИ, Кириченко ТВ, Попкова ТВ, Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, и др. Воспалительный ответ культивируемых макрофагов пациентов с нелеченной системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):176-182. [Gerasimova EV, Bogatyreva AI, Kirichenko TV, Popkova TV, Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, et al. Inflammatory response of cultured macrophages in treatment-naive patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):176-182 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-176-182
 55. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, Sweiss NJ, Baughman RP. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest*. 2015;147(2):438-449. doi: 10.1378/chest.14-1120
 56. Ying Z, Elyse EL, Yinping F, Shanshan D, Huiping L, Robert PB. Clinical characteristics of sarcoidosis patients in the United States versus China. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2017;34(3):209-216. doi: 10.36141/svdl.v34i3.5727
 57. Locke LW, Crouser ED, White P, Julian MW, Caceres EG, Papp AC, et al. IL-13-regulated macrophage polarization during granuloma formation in an *in vitro* human sarcoidosis model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;60(1):84-95. doi: 10.1165/rcmb.2018-0053OC
 58. Shamaei M, Mortaz E, Pourabdollah M, Garssen J, Tabarsi P, Velayati A, et al. Evidence for M2 macrophages in granulomas from pulmonary sarcoidosis: A new aspect of macrophage heterogeneity. *Hum Immunol*. 2018;79(1):63-69. doi: 10.1016/j.humimm.2017.10.009
 59. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis. *Nat Med*. 2006;12(1):99-106. doi: 10.1038/nm1332
 60. Wojtan P, Mierzejewski M, Osińska I, Domagała-Kulawik J. Macrophage polarization in interstitial lung diseases. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(2):159-164. doi: 10.5114/ceji.2016.60990
 61. Standiford TJ. Macrophage polarization in sarcoidosis: An unexpected accomplice? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;60(1):9-10. doi: 10.1165/rcmb.2018-0298ED
 62. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2011;38(5):1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010
 63. Prokop S, Heppner FL, Goebel HH, Stenzel W. M2 polarized macrophages and giant cells contribute to myofibrosis in neuromuscular sarcoidosis. *Am J Pathol*. 2011;178(3):1279-1286. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.065
 64. Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA, Avdeev SN. Pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis in a prospective registry of interstitial lung diseases in Eastern Siberia. *Life (Basel)*. 2023;13(1):212. doi: 10.3390/life13010212
 65. Montero IE, Hernandez-Gonzalez F, Sellares J. Epidemiology and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: A literature review. *Pulm Ther*. 2025;11(3):347-363. doi: 10.1007/s41030-025-00302-5
 66. Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, Donohoe K, Garlick K, Scallan C, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2102571. doi: 10.1183/13993003.02571-2021
 67. Kondoh Y, Ito T, Saito K, Bao H, Sakamoto W. Progressive pulmonary fibrosis (PPF): Estimation of incidence and treatment rates in Japan using a claims database. *Respir Investig*. 2024;62(4):702-709. doi: 10.1016/j.resinv.2024.05.005
 68. Peng D, Li J, Li Y, Bai L, Xiong A, He X, et al. MMP14^{high} macrophages orchestrate progressive pulmonary fibrosis in SR-Ag-induced hypersensitivity pneumonitis. *Pharmacol Res*. 2024;200:107070. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107070
 69. Wang J, Zhang L, Luo L, He P, Xiong A, Jiang M, et al. Characterizing cellular heterogeneity in fibrotic hypersensitivity pneumonitis by single-cell transcriptional analysis. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):38. doi: 10.1038/s41420-022-00831-x
 70. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3452-3462. doi: 10.1002/art.34562

71. Lamprecht P, Gross WL. Current knowledge on cellular interactions in the WG-granuloma. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 Suppl 44):S49-S51.
72. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, Lamprecht P, Herlyn K, Holl-Ulrich K, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: A comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):859-864. doi: 10.1136/ard.2005.044909
73. Hilhorst M, Shirai T, Berry G, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell-macrophage interactions and granuloma formation in vasculitis. *Front Immunol*. 2014;5:432. doi: 10.3389/fimmu.2014.00432
74. Capraru D, Müller A, Csernok E, Gross WL, Holl-Ulrich K, Northfield J, et al. Expansion of circulating NKG2D⁺ effector memory T-cells and expression of NKG2D-ligand MIC in granuloma lesions in Wegener's granulomatosis. *Clin Immunol*. 2008;127(2):144-150. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.004
75. Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):33-46. [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):33-46 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587533-46
76. Casal Moura M, Tandon YK, Hartman TE, Ryu JH, Baqir M. Interstitial lung disease in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Chest CT patterns and correlation with survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;73:152726. doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152726
77. Arulkumaran N, Periselman N, Gaskin G, Strickland N, Ind PW, Pusey CD, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: A retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2035-2043. doi: 10.1093/rheumatology/ker236
78. Rowaiye OO, Kuszta M, Klinger M. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: From pathogenesis to diagnosis. *Clin Kidney J*. 2015;8(3):343-350. doi: 10.1093/ckj/sfv020
79. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:4115-4119. doi: 10.1073/pnas.87.11.4115
80. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane *in vitro* and *in vivo*. *Clin Exp Immunol*. 1994;95(2):244-250. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06518.x
81. Charles LA, Falk RJ, Jennette JC. Reactivity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol*. 1992;51(1):65-68. doi: 10.1002/jlb.51.1.65
82. Weidner S, Neupert W, Goppelt-Struebe M, Rupprecht HD. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies induce human monocytes to produce oxygen radicals *in vitro*. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1698-1706. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1698::AID-ART294>3.0.CO;2-J
83. O'Brien EC, Abdulahad WH, Rutgers A, Huitema MG, O'Reilly VP, Coughlan AM, et al. Intermediate monocytes in ANCA vasculitis: Increased surface expression of ANCA autoantigens and IL-1 β secretion in response to anti-MPO antibodies. *Sci Rep*. 2015;5:11888. doi: 10.1038/srep11888
84. Popat RJ, Hakki S, Thakker A, Coughlan AM, Watson J, Little MA, et al. Anti-myeloperoxidase antibodies attenuate the monocyte response to LPS and shape macrophage development. *JCI Insight*. 2017;2(2):e87379. doi: 10.1172/jci.insight.87379
85. Zhao L, David MZ, Hyjek E, Chang A, Meehan SM. M2 macrophage infiltrates in the early stages of ANCA-associated pauci-immune necrotizing GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):54-62. doi: 10.2215/CJN.03230314
86. Moran SM, Monach PA, Zgaga L, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):283-291. doi: 10.1093/ndt/gfy300
87. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, Elliot LA, O'Meachair S, Coughlan AM, et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(9):2906-2916. doi: 10.1681/ASN.2015050511
88. Aendekerck JP, Timmermans SAMEG, Busch MH, Potjewijd J, Heeringa P, Damoiseaux JGMC, et al.; Limburg Renal Registry. Urinary soluble CD163 and disease activity in biopsy-proven ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(12):1740-1748. doi: 10.2215/CJN.07210520
89. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002;61(1):80-89. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00089.x
90. de Souza AWS, van Timmeren M, Sanders JS, Stegeman C, Heeringa P, Kallenberg CGM, et al. M2 macrophage is the predominant phenotype in airways inflammatory lesions in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):100. doi: 10.1186/s13075-017-1310-4
91. Matsuda S, Kotani T, Kuwabara H, Suzuka T, Kiboshi T, Fukui K, et al. CCL2 produced by CD68⁺/CD163⁺ macrophages as a promising clinical biomarker of microscopic polyangiitis-interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4643-4653. doi: 10.1093/rheumatology/keab064
92. Vegting Y, Vogt L, Anders HJ, de Winther MPJ, Bemelman FJ, Hilhorst ML. Monocytes and macrophages in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102911. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102911
93. Ohlsson SM, Linge CP, Gullstrand B, Lood C, Johansson A, Ohlsson S, et al. Serum from patients with systemic vasculitis induces alternatively activated macrophage M2c polarization. *Clin Immunol*. 2014;152(1-2):10-19. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.016
94. Vegting Y, Jongejan A, Neele AE, Claessen N, Sela G, Prange KHM, et al. Infiltrative classical monocyte-derived and SPPI lipid-associated macrophages mediate inflammation and fibrosis in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(7):1416-1427. doi: 10.1093/ndt/gfae292
95. Hilhorst M, Kok HM, Broekhuizen R, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Goldschmeding R, et al.; Limburg Renal Registry. Connective tissue growth factor and the cicatrization of cellular crescents in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1291-1299. doi: 10.1093/ndt/gfv088
96. Gallo JR, Froullet C, Varizat A, Calvo RA, Pisoni C, Cosatti M, et al. Clinical and imaging pulmonary manifestations in IgG4-related disease. *J Clin Rheumatol*. 2025;31(2):47-52. doi: 10.1097/RHU.0000000000002160
97. Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, et al. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2017;7:42413. doi: 10.1038/srep42413
98. Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, Chen H, Miyahara Y, Haque ASMR, et al. CD163⁺ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF- κ B signaling. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(5):892-901. doi: 10.1002/art.42043
99. Hu M, Yao Z, Xu L, Peng M, Deng G, Liu L, et al. M2 macrophage polarization in systemic sclerosis fibrosis: Pathogenic mechanisms and therapeutic effects. *Heliyon*. 2023;9(5):e16206. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16206
100. Bahram Yazdroudi F, Malek A. Reducing M2 macrophage in lung fibrosis by controlling anti-M1 agent. *Sci Rep*. 2025;15(1):4120. doi: 10.1038/s41598-024-76561-0
101. Redente EF, Keith RC, Janssen W, Henson PM, Ortiz LA, Downey GP, et al. Tumor necrosis factor- α accelerates the resolution of established pulmonary fibrosis in mice by targeting profibrotic lung macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(4):825-837. doi: 10.1165/rcmb.2013-0386OC

102. Choi YJ, Kim MJ, Lee YJ, Choi M, Shim WS, Park M, et al. Prevention of radiotherapy-induced pro-tumorigenic microenvironment by SFK inhibitors. *Theranostics*. 2025;15(3):875-893. doi: 10.7150/thno.100970
103. Luong VH, Utsunomiya A, Chino T, Doanh LH, Matsushita T, Obara T, et al. Inhibition of the progression of skin inflammation, fibrosis, and vascular injury by blockade of the CX₃ CL1/CX₃ CR1 pathway in experimental mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1923-1934. doi: 10.1002/art.41009
104. Zhang Z, Wu Y, Wu B, Qi Q, Li H, Lu H, et al. DZ2002 ameliorates fibrosis, inflammation, and vasculopathy in experimental systemic sclerosis models. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):290. doi: 10.1186/s13075-019-2074-9
105. Stenström M, Nyhlén HC, Törngren M, Liberg D, Sparre B, Tuvešon H, Eriksson H, et al. Paquinimod reduces skin fibrosis in tight skin 1 mice, an experimental model of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci*. 2016;83(1):52-59. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.04.006
106. Luong VH, Chino T, Oyama N, Matsushita T, Sasaki Y, Ogura D, et al. Blockade of TGF- β /Smad signaling by the small compound HPH-15 ameliorates experimental skin fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):46. doi: 10.1186/s13075-018-1534-y
107. Park GT, Kwon YW, Lee TW, Kwon SG, Ko HC, Kim MB, et al. Formyl peptide receptor 2 activation ameliorates dermal fibrosis and inflammation in bleomycin-induced scleroderma. *Front Immunol*. 2019;10:2095. doi: 10.3389/fimmu.2019.02095
108. Yamashita T, Asano Y, Taniguchi T, Nakamura K, Saigusa R, Miura S, et al. Glycyrrhizin ameliorates fibrosis, vasculopathy, and inflammation in animal models of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):631-640. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.037
109. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, et al. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol*. 2012;180(1):165-176. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.013
110. Sakkas LI. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Dev Ther*. 2016;10:2723-2728. doi: 10.2147/DDDT.S99696
111. Maier C, Rammung A, Bergmann C, Weinkam R, Kittan N, Schett G, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1133-1141. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210189
112. Lescoat A, Lelong M, Jeljeli M, Piquet-Pellorce C, Morzadec C, Ballerie A, et al. Combined anti-fibrotic and anti-inflammatory properties of JAK-inhibitors on macrophages *in vitro* and *in vivo*: Perspectives for scleroderma-associated interstitial lung disease. *Biochem Pharmacol*. 2020;178:114103. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114103
113. Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1941-1948. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823
114. Toda M, Mizuguchi S, Minamiyama Y, Yamamoto-Oka H, Aota T, Kubo S, et al. Pirfenidone suppresses polarization to M2 phenotype macrophages and the fibrogenic activity of rat lung fibroblasts. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;63(1):58-65. doi: 10.3164/jcbn.17-111
115. Guo Z, Li S, Zhang N, Kang Q, Zhai H. Schisandra inhibit bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis in rats via suppressing M2 macrophage polarization. *BioMed Res Int*. 2020;2020:5137349. doi: 10.1155/2020/5137349
116. Wang J, Xu L, Xiang Z, Ren Y, Zheng X, Zhao Q, et al. Microcystin-LR ameliorates pulmonary fibrosis via modulating CD206⁺ M2-like macrophage polarization. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):136. doi: 10.1038/s41419-020-2329-z
117. Codullo V, Cova E, Pandolfi L, Breda S, Morosini M, Frangipane V, et al. Imatinib-loaded gold nanoparticles inhibit proliferation of fibroblasts and macrophages from systemic sclerosis patients and ameliorate experimental bleomycin-induced lung fibrosis. *J Control Release*. 2019;310:198-208. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.08.015
118. Burkart C, Seikkula M, Eide L, Paz S, Chu D, Polizzi C, et al. ATYR1923 modulates the inflammatory response in experimental models of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:A2421. doi: 10.1164/AJRCCM-CONFERENCE.2019.199.1_MEETINGABSTRACTS.A2421
119. Ghazipura M, Macrea M, Herman D, Barnes H, Knight SL, Silver RM, et al. Tocilizumab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(2):328-337. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-056OC
120. Zongfei J, Lijuan Z, Ying S, Dongmei L, Sifan W, Xiufang K, et al. Improved clinical outcomes of tocilizumab versus cyclophosphamide for IgG4-related disease: Insights from a prospective IgG4-related disease registry. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211028776. doi: 10.1177/20406223211028776
121. Akiyama M, Hayashi Y, Suzuki K, Takeuchi T, Kaneko Y. Successful treatment of IgG4-related disease with tocilizumab monotherapy. *Autoimmun Rev*. 2023;22(4):103296. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103296
122. Ong J, Brown S, Gilbertson M, Grigoriadis G, Simpson I, Villcassim S, et al. Two cases of refractory IgG4-related disease successfully treated with tocilizumab. *Ann Hematol*. 2022;101(7):1593-1594. doi: 10.1007/s00277-022-04787-x
123. Rey-Gallardo A, Escribano C, Delgado-Martín C, Rodriguez-Fernández JL, Gerardy-Schahn R, Rutishauser U, et al. Polysialylated neuropilin-2 enhances human dendritic cell migration through the basic C-terminal region of CCL21. *Glycobiology*. 2010;20(9):1139-1146. doi: 10.1093/glycob/cwq078
124. Rey-Gallardo A, Delgado-Martín C, Gerardy-Schahn R, Rodriguez-Fernández JL, Vega MA. Polysialic acid is required for neuropilin-2a/b-mediated control of CCL21-driven chemotaxis of mature dendritic cells and for their migration *in vivo*. *Glycobiology*. 2011;21:655-662. doi: 10.1093/glycob/cwq216
125. Förster S, Chong YE, Siefker D, Becker Y, Bao R, Escobedo E, et al. Development and characterization of a novel neuropilin-2 antibody for immunohistochemical staining of cancer and sarcoidosis tissue samples. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2023;42(5):157-165. doi: 10.1089/mab.2023.0007
126. Siefker D, Xu Z, Ferrer M, Yu E, Guy L, Rauch K, et al. Efozofitimid: A novel therapeutic candidate for SSC-ILD. *Eur Respir J*. 2023;62(Suppl 67):PA419. doi: 10.1183/13993003.congress-2023.PA419
127. Culver DA, Aryal S, Barney J, Hsia CCW, James WE, Maier LA, et al. Efozofitimid for the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2023;163(4):881-890. doi: 10.1016/j.chest.2022.10.037
128. Obi ON, Baughman RP, Crouser ED, Julian MW, Locke LW, Chandrasekaran A, et al. Therapeutic doses of efozofitimid demonstrate efficacy in pulmonary sarcoidosis. *ERJ Open Res*. 2025;11(1):00536-2024. doi: 10.1183/23120541.00536-2024

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Щепихин Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>