نگاهی به عملکرد ماکروفاژها؛ نقش التهاب در ترمیم زخم و اسکار پاتولوژیک

محمود عراقی[۱و۲*]
زهرا اوشیانی رودسری[۳]
ملیحه نقوی[۴]

۱. گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۳. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۴. گروه پاتولوژی، بیمارستان آیت‌الله موسوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

نویسنده مسئول:
محمود عراقی

زنجان، شهرک کارمندان، انتهای بلوار مهدوی، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی
پست الکترونیک:
mahmoodaraghi48@gmail.com
تعارض منافع: اعلام نشده است.

اختلال در پروسه ترمیم زخم به‌دنبال بروز یک آسیب بافتی قابل توجه مانند سوختگی شدید، ضربه و یا جراحی می‌تواند بروز اسکار و فیبروز پوستی را در پی داشته باشد. وجود اسکار پاتولوژیک منجر به تغییر شکل طبیعی زخم شده و علاوه‌بر مشکلات ظاهری ممکن است همراه با درد بوده و حتی حرکت طبیعی فرد را محدود کند. پاسخ ایمنی نقش بسیار مهمی در فرایند بهبود زخم دارد. فعال‌شدن سلول‌ها و فاکتورهای ایمنی باعث شروع فرآیند التهابی، تسهیل پاک‌سازی زخم و بهبود و بازسازی بافت می‌شود. با این حال، اختلال در سیستم ایمنی در طول فرآیند بهبود زخم، به التهاب مداوم و تاخیر در بهبودی و درنهایت ایجاد زخم مزمن می‌انجامد. ریزمحیط یک زخم مزمن شامل تعداد زیادی از سلول‌های ایمنی شامل ماکروفاژهای پیش‌التهابی بوده و بیان بالایی از واسطه‌های التهابی مانند TNF-α و IL-1β در آن مشاهده می‌شود. در این میان ماکروفاژها به‌عنوان سلول‌های ایمنی ذاتی نقشی کلیدی در پیش‌برد پاسخ ایمنی و فعال‌شدن ایمنی اکتسابی دارند. این سلول‌ها همچنین عوامل کلیدی در تبدیل فاز التهابی به فاز بازسازی بافتی می‌باشند درنتیجه، اختلال در تنظیم عملکرد ماکروفاژها عواقبی مانند بروز اسکار را در پی خواهد داشت بنابراین، آگاهی از سازوکار دقیق پروسه التهاب در حین ترمیم زخم، واسطه‌های التهابی و ضدالتهابی تولیدشده و تأثیر ماکروفاژها بر این روند می‌تواند نویددهنده دست‌یابی به راهکارهای نوینی در ترمیم زخم بدون اسکار باشد از این رو، این مقاله به سازوکار سیستم ایمنی حین پروسه التهاب و نقش کلیدی ماکروفاژها در این پروسه و نیز تشکیل اسکار پرداخته است.

کلیدواژه‌ها: ترمیم زخم، التهاب، اسکار، سیستم ایمنی، ماکروفاژ

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۲۴

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۴): ۳۰۸-۲۹۲

مقدمه

ایجاد التهاب به‌دنبال آسیب بافتی، نقش مهمی در بهبود طبیعی و پاتولوژیک زخم دارد. بلافاصله پس از آسیب، سیستم ایمنی ذاتی فعال می‌شود. درواقع سلول‌های آسیب‌دیده و نیز پلاکت‌ها با ترشح مدیاتورهای پیش‌التهابی و نیز مولکول‌های الگوی مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) موجب جذب سلول‌های ایمنی ذاتی به محل آسیب می‌شوند[۱]. علاوه‌براین، شرایط هیپوکسی در محل زخم نیز موجب فراخوانی ماکروفاژها و سایر سلول‌های التهابی می‌گردد[۲].

سیستم ایمنی ذاتی، سپس پاسخ التهابی موضعی را فعال می‌کند. این روند شامل فراخوانی سلول‌های التهابی از گردش خون است. فراخوانی سیستم ایمنی به محل آسیب دارای یک الگوی خاص می‌باشد که مشابه سایر شرایط التهابی حاد است. در ابتدا نوتروفیل‌ها که فراوان‌ترین لکوسیت‌های موجود در گردش خون می‌باشند به محل زخم فراخوانده می‌شوند. در مراحل اولیه التهاب این سلول‌ها به فراوانی در محل زخم وجود دارند. همزمان با هجوم نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌های در گردش نیز به محل زخم جذب شده و به ماکروفاژهای بافتی بالغ تمایز می‌یابند. تعداد ماست‌سل‌ها در زخم نیز افزایش می‌یابد که البته بیشتر ماست‌سل‌های نفوذی از بافت مجاور منشأ

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

می‌گیرند[۳]. در اواخر مرحله التهاب نیز، سلول‌های T در بستر زخم ظاهر می‌شوند و ممکن است بر بهبود و بازسازی زخم تأثیر بگذارند[۴].

با گذشتن از فاز التهابی و کاهش تعداد لکوسیت‌ها، روند بازسازی و بهبود زخم آغاز می‌شود[۵]. اگرچه التهاب در طول این مرحله بهبود ناچیز است، مطالعات نشان داده‌اند که رویدادهای مرحله التهابی تأثیرات چشمگیری بر نتیجه ترمیم زخم دارند. ازجمله پیامدهای ناشی از طولانی‌شدن فاز التهابی، تشکیل اسکار و فیبروز است که از فعالیت سلول‌های التهابی ناشی می‌شوند[۶]. تشکیل اسکار نتیجه نهایی فرآیند ترمیم زخم است، با این حال باقی‌ماندن آن پیش از تکمیل فرایند امری نامطلوب بوده و می‌تواند ناشی از بروز اختلال در پروسه بازسازی بافتی باشد که با بروز اسکارهای هیپرتروفیک موضعی یا کلوئید و نیز فیروز همراه است.

کلوئیدها و اسکارهای هیپرتروفیک اختلالات فیبروپرولیفراتیو پوستی ناشی از اختلال در ترمیم زخم به‌دلیل التهاب مداوم هستند[۷]. فیبروز که به‌عنوان اسکار فیبروتیک نیز شناخته می‌شود، نوعی بهبود پاتولوژیک زخم است که در آن بافت همبند جایگزین بافت پارانشیمی طبیعی می‌شود، تا جایی که می‌تواند منجر به بازسازی بیش از حد بافت و تشکیل اسکار دائمی شود[۸]. از میان سلول‌های ایمنی ماکروفاژها نقش بخصوصی در ترمیم زخم ایفا کرده و فعال‌شدن آن‌ها تأثیر مهمی بر تمامی مراحل ترمیم زخم دارد. مطالعات مختلف نیز بر چندعملکردی‌بودن ماکروفاژهای زخم دلالت دارند بنابراین، تعدیل عملکرد ماکروفاژها به‌عنوان یک رویکرد جدید برای درمان زخم درنظر گرفته می‌شود[۹]. هدف این مقاله نیز توضیح مراحل التهاب در ترمیم زخم، بیان عملکرد سلول‌های ایمنی علی الخصوص ماکروفاژها در این مراحل و نیز تأثیر التهاب بر بروز اسکار و عدم ترمیم صحیح زخم می‌باشد که در ادامه به آن‌ها می‌پردازیم.

پروسه التهاب در ترمیم زخم

مرحله دو در پروسه ترمیم زخم پس از هموستاز، التهاب می‌باشد. پس بروز زخم پوستی، عواملی مانند دگرانوله‌شدن پلاکت‌ها، الگوهای مولکولی DAMP، رهایش $Ca2+$ سلولی، تولید ROS، واسطه‌های لیپیدی و کموکاین‌ها پاسخ التهابی حاد را فعال می‌کنند. سلول‌های نکروزه و آپوپتوزی با تولید DAMPهایی مثل HMGB1، پروتئین‌های S100، پروتئین‌های شوک حرارتی، IL-1α، IL-33 و محصولات برش خارج سلولی (مانند هیالورونان و فیبرونکتین) در القا التهاب ایفای نقش می‌کنند. DAMPها می‌توانند گیرنده‌های تشخیصی پاتوژن‌های مختلف، ازجمله گیرنده‌های TLR را برروی سطح مونوسیت‌ها/ماکروفاژهای بافتی، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک (DCs)، سلول‌های T، ماست‌سل‌ها و کراتینوسیت‌ها فعال کنند.

طی این مرحله بسیاری از سلول‌های ایمنی به محل آسیب جذب می‌شوند. مشخصه فاز التهابی حضور نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای پیش‌التهابی در محل آسیب است. در این مرحله، عملکرد این سلول‌ها عمدتاً پاکسازی زخم از عفونت‌ها و حذف بقایای سلولی است[۴]. افزایش نفوذپذیری عروق با ترشح ترکیباتی مانند هیستامین از ماست‌سل‌ها القاشده و به نفوذ سلول‌های ایمنی به محل آسیب کمک می‌کند[۱۰]. پس از قطع خون‌ریزی، سلول‌های ایمنی جذب‌شده روی لخته فیبرینی، که به‌عنوان شبکه‌ای برای پرکردن ناحیه زخم عمل می‌کنند، مستقر شده و حرکت می‌کنند[۱۱]. موج کوچک سلول‌های ایمنی جذب شده همراه با ماکروفاژهای ساکن بافت به‌عنوان سلول‌های ایمنی پیشگام در فرآیند ترمیم عمل می‌کنند، همچنین با ترشح فاکتورهای پیش‌التهابی موجب جذب سلول‌های ایمنی بیشتر به محل زخم می‌شوند[۱۲]. مرحله التهابی بهبود زخم تا زمانی که نیاز به آن وجود داشته باشد ادامه خواهد داشت و به پاک‌سازی تمام باکتری‌ها و باقی مانده‌های سلولی از

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

زخم می‌انجامد. التهاب طولانی‌مدت می‌تواند منجر به آسیب بافتی گسترده، بروز تأخیر در تکثیر سلول‌های پوستی و ایجاد زخم مزمن شود. عوامل متعددی ازجمله لیپوکسین‌ها و محصولات متابولیسم اسید آراشیدونیک که خواص ضدالتهابی هستند، پاسخ ایمنی را تضعیف کرده و ورود به مرحله بعدی بهبود زخم یعنی فاز تکثیر را القا می‌کنند[5].

سلول‌های ایمنی

انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی در پروسه ترمیم زخم دخالت دارند که اختلال در عملکرد هر یک از آن‌ها می‌تواند با بروز اسکار و فیبروز بیش از حد پوستی در ارتباط باشد[13]. انواع سلول‌ها و خلاصه‌ای از نقش آن‌ها در بروز اسکار در جدول ۱ ذکر شده است.

نوتروفیل

نوتروفیل‌ها اولین سلول‌های ایمنی می‌باشند که به محل آسیب فراخوانده می‌شوند. این سلول‌های فاگوسیتر اولین خط دفاعی علیه پاتوژن‌های وارد شده به محل زخم بوده و در حذف باقی‌مانده‌های سلولی، ذرات خارجی و باکتری‌ها نقش دارند[14]. سیگنال‌های کموتاکتیک IL-1، CXCL8، TNF-alpha و IL-8 در فراخوانی نوتروفیل‌ها به محل آسیب نقش دارند. CXCL8 به گیرنده‌های سطح نوتروفیل CXCR1 و CXCR2 متصل شده و با فعال‌سازی آن‌ها منجر به فراخوانی نوتروفیل‌ها به محل آسیب بافت می‌شود. نوتروفیل‌های موجود در محل آسیب نیز خود با ترشح CXCL8 یک فیدبک پیش التهابی ایجاد می‌کنند. CXCL8 همچنین موجب افزایش نفوذپذیری اندوتلیال و هجوم سلول‌های التهابی به محل زخم می‌شود. سایر کموکاین‌های خانواده CXCL8، مانند CXCL1، CXCL2، CXCL3، CXCL5، CXCL6 و CXCL7 نیز در کموتاکسی نوتروفیل نقش دارند.

با اتصال گلیکوزامینوگلیکان‌ها به دیواره سلول‌های بافت و ماتریکس خارج سلولی، موجب ترشح این کموکاین‌ها می‌شود. علاوه‌براین تجمع محصولات باکتریایی مانند لیپوپلی‌ساکاریدها و DAMPها در زخم‌های آلوده به باکتری می‌تواند مهاجرت نوتروفیل‌ها را به محل زخم تسریع کند. دوره اوج نفوذ نوتروفیل به محل زخم بین ۴۸-۲۴ ساعت پس از ایجاد زخم رخ می‌دهد. در زخم، این سلول‌ها ازطریق فاگوسیتوز، تولید رادیکال‌های اکسیژن پپتیدهای کاتیونی، ایکوزانوئیدها، پروتئازها و فعال‌سازی کمپلمان، سلول‌های مرده، ذرات خارجی و باکتری‌ها را حذف می‌کنند[1]. نوتروفیل‌ها در طول مدت حضور خود در محل زخم، چندین سیتوکین پیش‌التهابی مانند IL-1-alpha، IL-6، TNF-alpha، TGF-beta و همچنین PGE2 را آزاد می‌کنند[15]. نوتروفیل‌ها همچنین ممکن است با به‌دام‌انداختن میکروب‌ها در شبکه‌های اکسترودشده از هیستون‌ها و DNA به‌نام تله خارج سلولی نوتروفیل (NET)، به آن‌ها حمله کنند[16]. نوتروفیل‌ها هم‌چنین با بیان سیتوکین‌هایی

جدول ۱: سلول‌های ایمنی دخیل در ترمیم زخم و نقش آن‌ها در بروز اسکار.

سلول ایمنی	نقش در بروز اسکار
نوتروفیل	حضور طولانی‌مدت سلول پس از فاز اولیه التهابی در محل زخم و نتوزیس افزایش یافته
ماست‌سل	افزایش فعالیت و فراخوانی سلول‌های ایمنی و دگرانولاسیون
سلول‌های کشنده طبیعی	افزایش تولید واسطه‌های پیش التهابی
ماکروفاژ	اختلال در تغییر فنوتیپی از پیش‌التهابی به ترمیمی
T گاما ـ دلتا	افزایش تولید سیتوکین‌های IFN-γ و IL-17 و درنتیجه افزایش فعالیت نوتروفیل‌ها
T آلفا ـ بتا	افزیش پاسخ Th2 و Th17 / فعال‌شدن بیش از اندازه Tregها با افزایش بیان کلاژن توسط فیبروسیت‌ها (سلول‌های پروفیبروتیک با منشأ میلوئیدی) در مسیری وابسته به TGF-β.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، CXCL3، پیرووات کیناز M2 (PKM2) و MCP-1 رگ‌زایی را تقویت می‌کنند[۱۷و۱۴]. از دیگر نقش‌های این سلول‌ها می‌توان به کمک به تکثیر فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها (IL-8، IL-1 β و MCP-1)، چسبندگی کراتینوسیت‌ها به لایه پوستی (لامینین ۵ بتا ـ ۳) و بازسازی بافت [فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع اوروکیناز (uPA)] اشاره کرد.

طی مراحل بعدی پاسخ التهابی، نوتروفیل‌ها سیگنالی برای توقف پاکسازی ناحیه زخم دریافت می‌کنند، سپس تحت آپوپتوز قرار گرفته و توسط ماکروفاژها فاگوسیته می‌شوند[۱۸]. شایان ذکر است که کاهش این سلول‌ها در محل آسیب در روند ترمیم زخم و رسوب کلاژن نقش مثبتی ایفا می‌کند. برای مثال مشخص شده است که اگرچه تشکیل NET موجب فعالیت باکتری‌کشی در محل زخم می‌شود، با این حال تشکیل بیش از حد موجب بروز یک حالت التهابی مزمن شده و با ایجاد مشکل در روند ترمیم زخم در برخی بیماری‌ها مانند دیابت در ارتباط است[۲۰و۱۹]. در این موارد، درمان‌های ضد NET، ازجمله تجویز DNase I، مهارکننده‌های PAD4، H2S و GnRH، در بهبود بهبود زخم مؤثر هستند[۱۴]. هم‌چنین وجود مقادیر بالای این سلول در محل زخم با بروز اسکار در ارتباط است[۲۲و۲۱].

ماست‌سل

ماست‌سل‌ها (MCs) اعضای سیستم ایمنی ذاتی هستند که در نقاط حد واسط بین بدن میزبان و محیط مانند پوست، ریه‌ها و روده استقرار یافته‌اند. این سلول‌های ایمنی نقش اساسی در شناسایی و دفاع در برابر انواع پاتوژن‌های مختلف داشته و هم‌چنین اولین خط دفاعی در واکنش‌های آلرژیک هستند[۲۳]. ماست‌سل‌ها، علاوه‌بر نقش کلاسیک خود در آلرژی، در سایر فرآیندهای بیولوژیکی ازجمله ترمیم زخم نیز نقش دارند. این سلول‌ها در پوست، ۸٪ از کل سلول‌های درم را نشان می‌دهند و در مجاورت اپیدرم و عروق زیرپوستی و اعصاب موضعی یافت می‌شوند. هنگام بروز آسیب پوستی، ماست‌سل‌ها در محل آسیب تجمع یافته و با ترشح واسطه‌های پیش‌التهابی و همچنین تعدیل‌کننده ایمنی در فرایند التهاب ایفای نقش می‌کنند[۱۰]. ماست‌سل‌ها توانایی منحصربه‌فردی در آزادسازی سریع (در عرض چند ثانیه تا چند دقیقه پس از فعال‌شدن) مقادیر بالایی از واسطه‌های التهابی هستند که ناشی از ذخیره‌سازی واسطه‌های ازپیش ساخته‌شده، مانند هیستامین، در داخل گرانول‌های متاکروماتیک است. پس از فعال‌شدن ماست‌سل‌ها یا تخلیه این گرانول‌های درون سلولی به محیط اطراف، انواع واسطه‌های التهابی آزاد می‌شوند ازاین‌رو ماست‌سل‌ها به‌عنوان تحریک‌کننده‌های قوی و سریع التهاب شناخته می‌شوند[۲۴]. پروتئین جذب‌کننده شیمیایی مونوسیت ۱ (MCP-1) آزادشده توسط کراتینوسیت‌ها و ماکروفاژها موجب فراخوانی MCها به محل زخم می‌شود. تعداد این سلول‌ها در شرایط آسیب تا پنج برابر نسبت به شرایط عادی افزایش می‌یابد که البته این افزایش تعداد بیشتر ناشی از فراخوانی آن‌ها به محل آسیب بوده تا تکثیر. MCهای جذب‌شده به محل آسیب با تولید IL-4 موجب تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شوند[۲۵].

هیستامین و تریپتاز آزادشده از مونوسیت قادر به تحریک فیبروبلاست‌های پوستی برای آزادسازی فاکتورهای رشد FGF-2 و FGF-7 هستند. تریپتاز مشتق‌شده از MCها به‌دلیل توانایی آن در جداکردن فیبرونکتین و فعال‌کردن PAR-2 (یک گیرنده جفت‌شده با پروتئین G روی کراتینوسیت‌ها) نقش کلیدی در تعامل بین MCها و کراتینوسیت‌ها ایفا می‌کند[۲۶]. علاوه‌براین محصولات متابولیک اسید آراشیدونیک تولیدشده توسط MCها، ازجمله LTB4، LTC4 و LTD4، تکثیر کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کنند[۲۷]. مونوسیت‌ها هم‌چنین در فراخوانی سایر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

سلول‌های ایمنی به محل زخم نقش دارند[۲۸]. MCP-1 آزادشده از MCها باعث تبدیل مونوسیت‌ها به سلول‌های فاگوسیتیک کارآمد، یعنی ماکروفاژهای فعال می‌شود. این ماکروفاژها قادر به ترشح PDGF، فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، TGF-β و TGF-α هستند[۲۹]. واسطه‌های مشتق‌شده از MC ازجمله TNF-α، CCL2، MIP-2 و IL-8 جذب‌کننده قوی نوتروفیل‌ها در طول بهبود زخم هستند. این عمل MCها تأثیر بسزایی در پاکسازی پاتوژن‌ها و جلوگیری از بروز عفونت در محل آسیب دارد[۳۰و۳۱]. دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها علاوه‌بر فراخوانی سلول‌های ایمنی در سایر فرایندهای ترمیم زخم مانند رسوب ماتریکس خارج سلولی، رگ‌زایی واسکولوژنز و حتی بروز فیبروز، تأثیر می‌گذارد[۲۸]. مطالعات اخیر حاکی از اهمیت ماست‌سل‌ها در تعیین نتیجه فرآیند ترمیم و تشکیل اسکار می‌باشد، چراکه تعداد زیاد ماست‌سل‌های فعال‌شده با بروز اسکار و فیبروز همراه است. علاوه‌بر این، مطالعات فاز حیوانی نشان داده‌اند که درمان‌های مبتنی‌بر مهارکننده‌های دگرانولاسیون یا داروهایی که فعالیت پروتئازهای ماست‌سل را مهار می‌کنند، موجب کاهش بافت اسکار در فرایند بهبود می‌شوند[۳۲].

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

سلول‌های NK با عملکرد «کشتن طبیعی» آن‌ها ازطریق ترشح فاکتورهای سیتوتوکسیک شناخته می‌شوند. این سلول‌ها خط دفاعی سیستم ایمنی ذاتی در برابر سلول‌های آلوده به ویروس و توموری بوده و با آزادسازی گرانول‌های پرفورین و گرانزیم و تولید سیتوکین‌هایی مانند IFN-γ و TNF-α، موجب القای آپوپتوز در سلول‌های هدف می‌شوند[۳۳]. علاوه‌بر سیتوکین‌های پیش‌التهابی، سلول‌های NK فاکتورهای رشد مانند GM-CSF و TGF-β را نیز تولید کرده و از این طریق با سایر سلول‌های ایمنی همچون مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های B ارتباط برقرار می‌کنند. این برقراری ارتباط می‌تواند موجب فعال‌شدن مسیرهای التهابی مشخصی شود[۳۴].

برای مثال IFN-γ و GM-CSF مترشحه از NK موجب فعال‌شدن ماکروفاژها می‌شوند و هم‌چنین در القا پولاریزاسیون ماکروفاژها به‌سمت فنوتیپ پیش‌التهابی M1 نسبت به فنتیپ M2 نقش دارند[۱۱]. در این راستا، مشخص شده است که فعال‌شدن بیش از حد یا اختلال در عملکرد سلول‌های NK با پاتوژنز بیماری‌های متعددی ازجمله لوپوس، دیابت نوع ۱ و بیماری خودایمنی کبدی مرتبط است[۳۵و۳۶]. سیتوکین‌ها و کموکاین‌های مشتق از سلول NK در پاسخ التهابی به آسیب بافتی نیز نقش دارند و از این رو پتانسیل تأثیرگذاری بر روند بهبود زخم را نیز دارند[۳۷]. سلول‌های کشنده طبیعی شروع اولیه و حتی رفع فاز التهابی در ترمیم زخم را تنظیم می‌کنند و همچنین ممکن است در سایر رویدادهای مهم روند بهبود طبیعی زخم، مانند بازسازی لایه اپیتلیال، رگ‌زایی، تشکیل بافت گرانوله و بازسازی ECM، نقش داشته باشند[۳۸]. البته سلول‌های NK ممکن است به‌علت تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، روند فیزیولوژیکی ترمیم زخم را مختل کنند[۳۴].

در شرایط هایپوکسی زخم، سلول‌های کشنده طبیعی با کمک فاکتورهای رونویسی القایی با هیپوکسی (HIFs) که واسطه سازگاری با شرایط کمبود اکسیژن هستند، به ضایعات پوستی نفوذ می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که فقدان ایزوفرم HIF-1α در سلول‌های NK موجب اختلال در رهایش سیتوکین‌های IFN-γ و GM-CSF و درنتیجه ایجاد یک پاسخ ایمنی ضعیف می‌شود. این امر ارتقای میزان رگ‌زایی در بافت پوست ترمیم شده و نیز تسریع بهبود زخم را به‌دنبال دارد. البته شایان ذکر است که با وجود بسته‌شدن سریع زخم، فعالیت باکتری‌کشی و توانایی محدودکردن عفونت باکتریایی سیستمیک نیز در این حالت مختل می‌شود[۳۹].

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

مونوسیت/ ماکروفاژ

پس از ایجاد زخم، خونریزی ناشی از آسیب به رگ‌های خونی موجب فراخوانی مونوسیت‌ها به محل آسیب می‌شود. محیط زخم و عوامل آزادشده از پلاکت‌ها موجب القا تمایز آن‌ها به ماکروفاژها می‌شود[۴۰]. البته مونوسیت‌ها/ماکروفاژهای مشاهده شده در زخم‌ها از منابع متعددی مشتق شده‌اند. در ابتدا، ماکروفاژهای موجود در محل آسیب تنها شامل ماکروفاژهای ساکن بافت هستند که قبل از آسیب در پوست قرار دارند. این ماکروفاژها خود شامل ماکروفاژهای اپیدرمی به‌نام سلول‌های لانگرهانس و ماکروفاژهای پوستی هستند[۴۱]. ماکروفاژهای بالغ موجود در محل زخم قادر به تکثیر بوده و در مراحل میانی بهبود، این سلول‌ها حدود ۲۵ درصد از جمعیت ماکروفاژها را تشکیل می‌دهند[۴۲].

در افراد مبتلا به دیابت، تعداد این سلول‌ها ممکن است بیشتر از حد نرمال در زخم‌ها دیده شود؛ چرا که حتی در پوست سالم این بیماران نیز تعداد ماکروفاژهای ساکن بافتی بیشتر از حد نرمال است[۴۳]. همچنین مونوسیت‌های فراخوانده‌شده یا موجود در محل زخم در معرض آلارمین‌هایی شامل DAMPها مانند HMGB-1 یا ATP آزادشده از سلول‌ها پس از آسیب بافتی قرار می‌گیرند که موجب تبدیل آن‌ها به ماکروفاژهای M1 فعال می‌شود[۴۴]. پس از فعال‌شدن، ماکروفاژها در فاز پیش‌التهابی اولیه شرکت کرده و موجب القای جذب مونوسیت‌های مشتق‌شده از مغز استخوان با کمک کموکاین CX3CR1 از گردش خون طی ۲۴ ساعت بعد از ایجاد آسیب می‌شوند[۴۲]. بدین‌منظور، افزایشی در دودمان میلوئیدی پیش‌ساز و مونوسیت‌ها در مغز استخوان صورت می‌گیرد که منجر به افزایش مونوسیت‌ها در گردش خون در روز دوم می‌شود و تعداد آن‌ها را پس از گذشت ۴ روز به حالت پایه در گردش خون باز می‌گرداند[۴۵]. این مونوسیت‌ها به‌عنوان مونوسیت‌های کلاسیک/پیش‌التهابی طبقه‌بندی می‌شوند که نوع CD14+/CD16- قادر به تمایز به ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 بوده و مونوسیت‌های ضدالتهابی CD14low/CD16+ عمدتاً ماکروفاژهای M2 را ایجاد می‌کنند[۴]. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، فاکتورهای موجود در محیط زخم، تمایز این مونوسیت‌های مشتق از مغز استخوان را تحریک و می‌توانند علاوه‌بر فنوتیپ اصلی آن‌ها، روی تعیین فنوتیپ ماکروفاژ تأثیر بگذارند[۴۶]. ماکروفاژها در محل زخم می‌توانند فنوتیپ‌های مختلفی را اتخاذ کنند[۴۷]. به‌طورکلی، این فنوتیپ‌ها روی عملکرد سلول نیز تأثیر می‌گذارند؛ برای مثال، ماکروفاژهای با عملکرد پیش‌التهابی اغلب به‌عنوان ماکروفاژهای M1 رده‌بندی می‌شوند و ماکروفاژهای ضدالتهابی و ترمیمی اغلب ماکروفاژهای M2 نامیده می‌شوند[۴۸].

در مراحل اولیه ترمیم، حدود ۸۵٪ از ماکروفاژها در زخم دارای فنوتیپ پیش‌التهابی M1 هستند که در روزهای ۷-۵ پروسه ترمیم زخم، این مقدار به حدود ۸۰٪-۸۵٪ ماکروفاژهای ضدالتهابی M2 تغییر می‌کند[۴۹]. ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 در مقایسه با ماکروفاژهای فعال‌نشده (M0) ظرفیت فاگوسیتی بالایی دارند. آن‌ها معمولاً با ترشح سیتوکین‌هایی مانند IL-1β، IL-6، IL-12، IL-23 و TNF-α و همچنین کموکاین‌هایی که باعث افزایش پاسخ سلول‌های کشنده طبیعی، ماکروفاژها و سلول‌های T کمکی می‌شوند و فاکتورهای آنتی‌باکتریالی مثل اکسید نیتریک سنتاز (iNos) در مراحل اولیه ترمیم فعالیت دارند[۴۷و۵۰]. ماکروفاژهای M1 ظرفیت بالایی برای ازبین‌بردن و فاگوسیتوز میکروب‌ها و بقایای سلولی داشته و موجب تمیزنگه‌داشتن محل آسیب می‌شوند[۵۱].

ماکروفاژها در محل زخم مسئول فاگوسیتوز نوتروفیل‌های آپوپتوتیک هستند، فرآیندی که افروسیتوز نامیده می‌شود[۵۲]. این عمل، ماکروفاژها را برای تبدیل از فنوتیپ M1 به M2 تحریک می‌کند[۱]. ماکروفاژهای M2 نیز از روز اول پروسه ترمیم در محل

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

زخم وجود دارند؛ اگرچه در این مرحله فنوتیپ M1 در زخم غالب است[۴۷]. تغییر به فنوتیپ M2 پس از تحریک با IL-4/IL-13 نیز رخ می‌دهد. جالب توجه است که ماکروفاژهای M2 قادر به تغییر فنوتیپی خود بوده، به‌طوری‌که در مواجهه با LPS به فنوتیپ M1 سوق داده می‌شوند. این امر حاکی از تأثیر عفونت بر فنوتیپ ماکروفاژها می‌باشد[۴۲].

لنفوسیت T

این سلول‌ها یکی از مهم‌ترین سلول‌های ایمنی بوده که می‌توانند هم در ایمنی ذاتی و هم در ایمنی اکتسابی ایفای نقش کنند. برخی زیرگونه‌های این سلول بنام لنفوسیت‌های T گاما ـ دلتا (γδ) از اعضای ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند؛ درحالی که سلول‌های T آلفا ـ بتا (αβ) جزئی از ایمنی اکتسابی هستند. سلول‌های T آلفا ـ بتا خود شامل سلول‌های CD4+ ، می‌باشند که تظاهر آنتی‌ژن را با کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) کلاس II تشخیص می‌دهند و CD8+ که بر سیگنال‌دهی MHC کلاس I متکی هستند[۵۳]. مهم‌ترین تفاوت بین این دو زیرگونه در مکانیسم‌های فعال‌سازی و قابلیت ارائه آنتی‌ژن نهفته است. فعال‌سازی سلول‌های αβ T نیاز به فعال‌شدن همزمان سیگنال‌های ورودی و شناسایی آنتی‌ژن برای هماهنگ‌سازی پاسخ‌های ایمنی دارد، درحالی که سلول‌های γδ می‌توانند توسط یک سیگنال منفرد نیز فعال شوند[۵۴].

سلول‌های T از اهمیت خاصی در پروسه ترمیم زخم دارند؛ زیرا پتانسیل این را دارند که به‌عنوان هدایتگر پاسخ سلولی به آسیب عمل کرده و بالانس عوامل التهابی و فیبروتیک را در زخم به‌سمت یکی از مسیرهای ترمیم‌کننده یا حتی فیبروتیک هدایت کنند[۵۵]. مدت کوتاهی پس از ایجاد زخم و بروز التهاب، کراتینوسیت‌های آسیب‌دیده به‌طور موقت آنتی‌ژن استرس مربوطه را تولید می‌کنند. این سلول‌ها همچنین تولید CCL20 را افزایش می‌دهند که نفوذ اپیدرمی سلول‌های T گاما ـ دلتا پوستی را با کمک اتصال CCR6 افزایش می‌دهد. سلول‌های T گاما ـ دلتا اپیدرم و درم ازطریق شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط TCR و گیرنده‌های تحریک‌کننده فعال می‌شوند. سلول‌های فعال T گاما ـ دلتا اپیدرمی، دندریت‌های خود را جمع کرده و در عرض ۲۴ ساعت پس از بروز زخم مورفولوژی گرد پیدا می‌کنند.

پس از گذشت ۴۸ ساعت از بروز آسیب، سلول‌های T گاما ـ دلتا اپیدرمی سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد؛ مانند KGF-1، KGF-2، IL-13، IFN-g، TNF-a، IGF-1، IL-2 و IL-17 را برای تنظیم التهاب و تکثیر، ترشح می‌کنند[۵۶]. علاوه‌بر این دو سیتوکین IL-22 و FGF-9 ترشح‌شده از T گاما ـ دلتا به‌ترتیب موجب القا بازسازی مجدد لایه اپیتلیال و تشکیل فولیکول‌های مو می‌شوند. ازسوی دیگر، به‌دنبال ایجاد زخم، ایمنی اکتسابی برای ارائه پاسخ‌های اختصاصی به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود. سلول‌های دندریتیک سلول‌های تخصصی هستند که آنتی‌ژن‌ها را جذب، پردازش و به لنفوسیت‌ها عرضه می‌کنند. لنفوسیت‌های T سپس به دو زیرمجموعه لنفوسیت CD4+Th برای ایجاد پاسخ‌های سایتوکاینی و CD8+T سیتوتوکسیک برای پاکسازی سلول‌های آسیب‌دیده یا آلوده تمایز می‌یابند. هر دو زیرمجموعه +CD4 و +CD8 تحت کنترل سلول‌های T تنظیمی (T-reg) هستند که تمامی پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند.

مطالعات نشان داده‌اند که در موش‌های دارای کمبود سلول‌های CD8+ T، مهاجرت سلول‌های التهابی مانند سلول‌های +CD4، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به محل آسیب کاهش می‌یابد و البته این امر تأثیر معنی‌داری در میزان بسته‌شدن زخم و رسوب کلاژن در زخم‌ها بین موش‌های دارای کمبود CD8+ T و موش‌های سالم نداشت[۵۷]. سلول‌های T کمکی نوع یک (Th1) نقش اصلی را در فراخوانی سیستم ایمنی و التهاب بازی می‌کنند. این سلول‌ها با

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

ترشح IL-2 و IFN-γ روی بقا سلول‌های Treg، T کمکی و T سیتوتوکسیک فعال و ایجاد شرایط التهابی تأثیر می‌گذارند[۵۸]. IFN-γ هم‌چنین اثرات بالقوه ضدفیبروتیک دارد[۵۹]. یکی از راه‌های اصلی دخالت Th1s بر روند بهبودی زخم، تأثیرگذاری بر پلاریزاسیون ماکروفاژها به فنوتیپ M1 است. ازطرف دیگر، سلول‌های M1 نیز تجمع Th1 را در محل آسیب تحریک می‌کنند. نتیجه این امر ایجاد یک لوپ است که در آن Th1 با ترشح IFN-γ موجب شکل‌گیری M1 شده و بالعکس که البته ادامه بیش از اندازه این مسیر منجر به اختلال در ترمیم زخم خواهد شد.

تایپ ۲ سلول‌های کمکی (Th2) سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-4، IL-5 و IL13 را ترشح می‌کنند. IL-13 و IL-4 محرک‌های اصلی سنتز کلاژن و مسیر فیبروتیک TGF-β1 هستند و منجر به تکثیر فیبروبلاست‌ها و بازسازی ECM می‌شوند[۶۰]. اتصال IL-4 و IL-13 منجر به فعال‌شدن مسیر درون سلولی JAK می‌شود که فسفوریلاسیون را در STAT6 پی دارد. STAT6 سپس بیان ژن‌های القا کننده سنتز کلاژن و بیان TGF-β1 را فعال می‌کند[۶۱]. افزیش پاسخ Th2 موجب بروز فیبروز در در زخم می‌شود که با تولید بیش از حد IL-13 در ارتباط است[۶۲]. سیتوکین‌های مترشحه از Th2 همچنین در القای قطبی‌شدن ماکروفاژها به‌سمت فنوتیپ M2 ایفای نقش می‌کنند. حذف گیرنده IL-4Ra درماکروفاژهای M2، تأخیر در بسته‌شدن زخم و تجمع غیرعادی فیبریل‌های کلاژنی را در پی دارد[۶۳]. سلول‌های TH17 و سیتوکین‌های مترشحه از آن‌ها می‌توانند با پاکسازی پاتوژن‌ها و تعدیل سطوح مخاطی و سلول‌های اپیتلیال بر بهبود زخم تأثیر مثبت بگذارند[۶۴]. سلول‌های Th17 همانند سلول‌های T گاما ـ دلتا در تولید IL-22 نقش دارند. تولید IL-22 برای افزایش تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها، تحریک تولید کلاژن توسط فیبروبلاست‌های پوستی و القای تمایز میوفیبروبلاست‌ها در ترمیم زخم ضرورت دارد[۶۵]. Th17 همچنین در بروز اسکار فیبروتیک نیز نقش دارد؛ چرا که فیبروز توسط پاسخ‌های Th2 و Th17 و برهمکنش‌های دینامیکی بین فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها تنظیم می‌شود. این سلول‌ها با همکاری ماکروفاژها در تنظیم بالانس بازسازی ECM توسط فیبروبلاست‌ها نقش دارند[۶۶].

سلول‌های Treg دسته‌ای از سلول‌های CD4+ هستند که با بیان فاکتور رونویسی Foxp3 از سایر سلول‌های T متمایز می‌شوند. Treg ۲۰٪ از سلول‌های CD4+ ساکن در پوست انسان بالغ را تشکیل داده و نقش مهمی در کاهش التهاب در طول بهبودی طبیعی زخم دارد. در پوست انسان، Treg دارای فنوتیپ حافظه‌ای بوده و در مناطقی از اپیدرم و درم که فولیکول‌های مو را احاطه کرده‌اند، تجمع می‌یابد[۶۷]. این سلول‌ها ازطرفی، سیتوکین تنظیم‌کننده و ضدفیبروتیک IL-10 را ترشح می‌کنند و از طرف دیگر، با ترشح TGF-β1 نقش دوگانه به‌عنوان یک عامل ضدالتهابی و یک فاکتور فیبروتیک ایفا می‌کنند. مقادیر Treg، مشابه سایر لنفوسیت‌ها، در حدود روز ۷ پس از بروز زخم به اوج خود می‌رسد[۶۸]. مطالعات نشان داده‌اند که کمبود Treg در مدل‌های زخم موشی منجر به افزایش سطح IFN-γ و ماکروفاژهای پیش‌التهابی می‌شود که طولانی‌شدن پاسخ التهابی و تأخیر در بسته‌شدن زخم را در پی دارد[۶۹]. همچنین مشخص شده است که فقدان Treg منجر به افزایش فعال‌شدن میوفیبروبلاست و متعاقبا بروز فیبروز می‌شود[۷۰]. البته فعال‌شدن بیش از اندازه Tregها در بروز فیبروز پاتولوژیک کلوئیدها دخیل هستند؛ زیرا بیان کلاژن توسط فیبروسیت‌ها (سلول‌های پروفیبروتیک با منشأ میلوئیدی) را در مسیری وابسته به TGF-β افزایش می‌دهند[۷۱]. نتایج حاصل از مطالعات فاز حیوانی نشان داده‌اند که فقدان Treg در پوست سالم بدون زخم منجر به افزایش قابل‌توجهی در محتوای سیتوکین

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

Th2 و درنتیجه بروز فیبروز پاتولوژیک می‌شود. درواقع، سلول‌های Treg پوستی پاسخ Th1/Th2 را تعدیل کرده و از این طریق نقش مهمی در جلوگیری از بروز فیبروز ایفا می‌کنند[۶۹]. باقی‌ماندن Tregها در محل زخم وابسته به فاکتور رشد اپیتلیال (EGFR) است. این فاکتور به آمفی رگولین، لیگاند مشتق از ماست‌سل متصل شده و امکان نفوذ به بافت زخمی را برای لنفوسیت‌های T محافظ سلولی فراهم می‌کند[۷۲]. در این حالت، Tregها تکثیر می‌شوند و درنتیجه تکثیر و تمایز، واسطه‌های سلولی ترمیم‌کننده بافت، ازجمله سلول‌های بنیادی پیش‌ساز را القا می‌کنند[۷۳].

رفع التهاب

رفع التهاب مرحله نهایی و ضروری آبشار التهابی ترمیم زخم است. این فرآیند توسط چندین عامل محرک آپوپتوزی یا کموتاکتیکی برای سلول‌های التهابی تنظیم می‌شود که درنهایت پیشرفت ترمیم را به‌سمت فاز تکثیر سوق می‌دهند. فاکتورهای متعددی در این پروسه دخالت دارند که از آن میان می‌توان به لیپوکسین و رزولوین (Rv) اشاره کرد. در طول التهاب، پروستاگلاندین‌های E2 و D2 از اسید آراشیدونیک توسط سیکلواکسیژناز (COX) سنتز می‌شوند. هنگامی که مرحله رفع التعاب فعال می‌شود، سنتز این پروستاگلاندین‌ها متوقف می‌شود و تولید لیپوکسین‌ها (LXs) و آنالوگ‌های تحریک‌شده با آسپرین آن‌ها (AT-L) فعال می‌شود. LXها به‌عنوان ایکوزانوئیدهای ضدالتهابی شناخته می‌شوند که توانایی به‌تأخیرانداختن نفوذ نوتروفیل‌های جدید به محل التهابی و کاهش نفوذپذیری عروقی را دارند. پس از لیپوکسین، رزولوین‌های سری D (RvD1-6) و پروتکتین‌ها (PD و NPD1) با عمل لیپوکسیژناز (LOX) از اسید دوکوزاهگزانوئیک (DHA) در PMNها و ماکروفاژها سنتز می‌شوند[۷۴].

Rvها ترکیبات لیپیدی حاصل از متابولیسم اسید آراشیدونیک هستند و همان‌طور که از نام‌شان پیداست، در طول فرایند رفع التهاب تولید می‌شوند. ماکروفاژهای ضدالتهابی M2 منابع اصلی تولید RV هستند. رزولوین کموتاکسی نوتروفیل را مهار و با برهم زدن اسکلت سلولی از ورود آن‌ها به محل زخم جلوگیری می‌کند[۷۵]. همچنین مشخص شده است که اختلال در عملکرد Rvها باعث طولانی‌شدن فاز التهابی بروز فیبروز می‌شود[۷۶]. رزولوین D1، D2 و D5 در بین سایر رزولوین‌ها زودتر سنتز می‌شوند. RvD2 نسبت به RvD1 تأثیر بیشتری بر فراخوانی نوتروفیل‌ها و بهبود زخم دارد. RvD2 آگونیست قوی و اختصاصی گیرنده ۱۸ با پروتئین (GPR18) G در نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال است که منجر به فعال‌شدن مسیر سیگنالینگ cAMP/PKA/STAT3 و غیرفعال‌شدن التهاب و کاهش واسطه‌های پیش‌التهابی، چسبندگی PMN به سلول‌های اندوتلیال و فاگوسیتوز ماکروفاژ می‌شود. این ترکیب هم‌چنین اثرات ضدمهاجرت و ضدتکثیری روی سلول‌های ایمنی داشته و منجر به بهبود تشکیل عروق خونی می‌شود.

پروتکتین‌ها اخیراً به‌عنوان لیگاند گیرنده ۳۷ همراه با پروتئین G (GPR37) در سلول‌های میکروگلیال و T شناسایی شده‌اند و تولید TNFα و INFγ را تنظیم می‌کنند. رزولوین‌های سری E شامل RvE1، RvE2 و RvE3 از اسید ایکوزاپنتانوئیک (EPA) با عمل لیپوکسیژناز ـ ۵ در PMNها و سلول‌های اندوتلیال سنتز می‌شوند. RvE1 در ۷۲-۴۸ ساعت پس از آسیب بافتی تولید شده و مؤثرترین RvE در مهار مهاجرت نوتروفیل‌ها بهبود زخم است[۷۷]. RvE1 به گیرنده Chemerin R23 جفت‌شده با Gi/0 متصل و منجر به غیرفعال‌شدن آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)، کاهش غلظت سیتوزولی Ca2+ و مهار جابه‌جایی p65-NFκB می‌شود[۷۸]. مارسین‌ها در ماکروفاژها از DHA با فعالیت لیپوکسیژناز ـ ۱۲ بیوسنتز می‌شوند[۷۹]. سطح بیان لیپوکسیژناز ـ ۱۲ با توجه به فنوتیپ ماکروفاژها (M0، M1، M2) تغییر می‌کند. ترشح مارسین‌ها خود

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

نیز فنوتیپ آن‌ها را از M1 به M2 تغییر می‌دهد تا عمل بیولوژیکی خود را در پروسه رفع التهاب و فعال‌سازی مرحله بازسازی بافت اعمال کنند[۸۰]. مارسین ـ ۱ (MaR1) یک لیگاند انتخابی برای گیرنده ۶ جفت‌شده با پروتئین G غنی از لوسین (LGR6) در ماکروفاژها است که باعث افزایش cAMP، تغییر ماکروفاژ از M1 به M2 و بازسازی بافت می‌شود[۸۱].

تنظیم شرایط پیش‌التهابی و ضدالتهابی در بهبود زخم بسیار مهم است و اختلال در مکانیسم‌های متعادل‌سازی این مسیرها ممکن است منجر به حالت التهابی مزمن و درنهایت پاتولوژی فیبروتیک شود. با این حال، التهاب یک فرآیند ضروری برای بهبود بافت آسیب‌دیده است ازاین‌رو تمرکز بر محدودکردن اثرات مضر آن و رفع التهاب برای شروع مرحله تکثیر زخم، می‌تواند شانس قابل‌توجهی برای دستیابی به شیوه‌های درمانی مؤثر برای بهبود انواع زخم در اختیار محققان بگذارد[۷۵].

بروز اسکار

باقی‌ماندن اسکار از بروز اختلال در ترمیم فیزیولوژیک زخم ایجاد منشأ می‌گیرد و ممکن است به دنبال هرگونه آسیب عمیق به درم ایجاد شود. تشکیل اسکار با ایجاد درد، خارش و انقباض همراه بوده و به‌طور قابل‌توجهی بر کیفیت زندگی بیمار چه ازنظر جسمی و چه ازنظر روانی تأثیر می‌گذارد. شواهد زیادی حاکی از نقش التهاب در بروز اسکار می‌باشد. به‌عنوان مثال، پروسه ترمیم در زخم‌های جنینی بدون باقی‌ماندن اسکار رخ می‌دهد؛ این در حالی است که وجود التهاب حتی در زخم جنینی نیز موجب بروز اسکار می‌شود. علاوه‌براین مطالعات نشان داده‌اند که زخم در موش سویه PU.1 null که به‌طور ژنتیکی قادر به ایجاد پاسخ التهابی نمی‌باشد یا زخم‌های دهانی که پاسخ ایمنی محدودی ایجاد می‌کنند به‌سرعت و بدون ایجاد اسکار ترمیم می‌شوند[۷۴]. انواع مختلفی از اسکار و فیبروز بیش از حد در پوست وجود دارد و البته چندین تفاوت بالینی کلیدی در بین انواع اسکار وجود دارد.

اسکارهای هیپرتروفیک در عرض ۲-۱ ماه پس از آسیب و معمولاً در مناطقی با تنش بالا ایجاد می‌شوند؛ درحالی که اسکارهای کلوئیدی ممکن است هر زمانی پس از آسیب ایجاد شوند، تمایلی به بروز در نواحی با تنش بالا ندارند و ممکن است حتی فراتر از مرزهای اسکار اولیه رشد کنند[۸۲]. فیبروز، اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید، متأسفانه تاکنون درمان کارامدی نداشته و در مواردی مانند جراحی، ضربه یا حتی به‌طور خودبه‌خود در بیماران مستعد ایجاد می‌شوند. مشخص شده است که التهاب مداوم منجر به افزایش سیتوکین‌ها و کموکاین‌های مختلف پیش‌التهابی می‌شود و این امر نیز به افزایش بیان فاکتورهای رشد (مانند PDGF، TGFβ1، اکتیوین)، تحریک تکثیر فیبروبلاست، تمایز آن‌ها به میوفیبروبلاست‌ها و افزایش تولید ECM می‌انجامد ازاین‌رو، در بیماری‌های فیبروتیک ازجمله اسکارهای هیپرتروفیک و کلوئید، کنترل انتقال فاز التهابی ـ پرولیفراتیو می‌تواند یک عنصر کلیدی برای به حداقل‌رساندن تشکیل اسکار یا جلوگیری از بروز آن باشد[۷۴].

نقش ماکروفاژها در بروز التهاب مزمن، اختلال در ترمیم زخم و ایجاد اسکار

ماکروفاژها ازجمله سلول‌های بسیار مهم سیستم ایمنی در طول بهبودی زخم محسوب می‌شوند؛ با این حال، حضور طولانی مدت آن‌ها در محیط زخم یا عدم تنظیم عملکرد آن‌ها در طول ترمیم منجر به اختلال در بهبود زخم و بروز فیبروز می‌شود[۸۳]. درواقع عدم تبدیل ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 به‌سمت فنوتیپ ترمیمی M2 با بروز اختلال در ترمیم همراه است[۸۴]. این عدم تغییر فنوتیپی می‌تواند ناشی از بیان بیش از حد سیتوکین‌های پیش‌التهابی در ریز محیط زخم و همچنین اختلال در پاکسازی نوتروفیل‌های آپوپتوزی توسط ماکروفاژها باشد[۸۵]. مطالعات نشان داده‌اند که اختلال در برهم‌کنش بین آنزیم متیل ترانسفراز

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

Setdb2 با IFN-β در عدم تغییر فنوتیپ M1 به M2 و درنتیجه تجمع ماکروفاژهای پیش‌التهابی در محل زخم نقش دارد[۸۶]. تفاوت بین این دو فنوتیپ در جدول ۲ ذکر شده است.

علاوه‌براین، نتایج حاصل از پژوهش‌های صورت‌گرفته روی زخم‌های مزمن نشان داده‌اند که بیان miRNA-21 توسط ماکروفاژهای M1 در ریزمحیط زخم مزمن افزایش می‌یابد که این امر نیز منجر به افزایش ترشح واسطه‌های التهابی مانند IL-1α، TNF-α، iNOS، IL-6 و IL-8 و درنتیجه پلاریزاسیون بیشتر ماکروفاژها به‌سمت فنوتیپ M1 می‌شود[۸۷]. با این حال، تغییر شدید از فنوتیپ پیش‌التهابی به فنوتیپ ضدالتهابی و عدم تعادل M1-M2 نیز خود عامل برهم‌زننده ترمیم صحیح زخم درنظر گرفته می‌شود. فعالیت بیش از حد ماکروفاژهای M2 در طول بهبود زخم، تشکیل اسکارهای هیپرتروفیک را در پی خواهد داشت[۸۸] زیرا ماکروفاژهای M2 با افزایش سنتز پروتئین‌های ECM و همچنین ترشح MMP-10 و TGF-β1 به تشکیل اسکار کمک می‌کنند[۸۹]. همچنین ماکروفاژهای M2 با اثرگذاری بر مسیر Wnt/β-catenin، بروز اسکار فیبروتیک را القا می‌کنند. این ماکروفاژها با فاگوسیت گردن SFRP4، که یک مهارکننده Wnt است، موجب فعالیت مداوم Wnt در محیط آسیب و درنتیجه فیبروژنز به‌جای بازسازی می‌شوند[۹۰]. درمجموع می‌توان گفت که تنظیم پلاریزاسیون M1-M2 امری حیاتی در بهبود مناسب زخم بوده و هرگونه تغییر در این تعادل منجر به بروز عواقبی مانند زخم‌های مزمن یا بروز فیبروز و اسکارهای بافتی می‌شود[۴].

فیبروز و اسکار پوست ناشی از بروز اختلال در تنظیم و عدم تعادل فاکتورهای مختلفی در پروسه بهبود زخم می‌باشد ازاین‌رو، راهکارهای درمانی مؤثر باید شامل یک رویکرد چندبعدی باشد که همه مراحل بهبود زخم را هدف قرار دهد و در وهله اول به تعدیل پاسخ التهابی بپردازد. همچنین، درک بهتر نحوه عملکرد ماکروفاژها در پروسه ترمیم زخم می‌تواند به دست‌یابی به رویکردهای درمانی مؤثرتر برای بهبود زخم‌های پوستی بینجامد؛ زیرا این سلول‌های ایمنی نقش مهمی در تمامی مراحل بهبود زخم ایفا می‌کنند. ماکروفاژها ویژگی‌های بیولوژیکی متنوعی دارند که هم به شکل‌گیری و پیشرفت التهاب و هم رفع التهاب در ترمیم زخم کمک می‌کند. زیرگروه‌های مختلف ماکروفاژها ویژگی‌های فیزیولوژیکی متفاوتی داشته و می‌توانند فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف ازجمله التهاب، رگ‌زایی و تشکیل مجدد لایه اپیتلیال پوست را القا یا از آن جلوگیری کنند. علاوه‌براین، متابولیسم و پلاستیسیته ماکروفاژها تحت تأثیر ریزمحیط زخم قرار گرفته و تغییر می‌کند. برای مثال فعالیت سایر سلول‌های ایمنی می‌تواند بر عملکرد ماکروفاژها در بهبود زخم تأثیر بگذارد. درمجموع، ماکروفاژها بازیگران کلیدی در ترمیم زخم‌های پوستی هستند و مطالعات بیشتر در راستای تنظیم عملکرد ماکروفاژها می‌تواند به دست‌یابی به متدهای درمانی مؤثر در

جدول ۲: ویژگی‌ها و تفاوت‌های ماکروفاژهای پیش‌التهابی و ترمیمی.

ویژگی‌ها	M1	M2
نوع عمل‌کرد	پیش‌التهابی	ترمیمی
سیتوکین‌های فعال‌کننده	IFN-γ، LPS و GM-CSF	IL-4، IL-10، IL-13 و TGF-β
زمان فعالیت	تا اواسط فرایند ترمیم زخم	از اواسط تا اواخر ترمیم زخم
مدیاتورهای مترشحه	IL-1β، IL-12، IL-18، TNF-α و iNOS	High IL-10 و Arginase
عملکرد در ترمیم زخم	فعال‌کردن سیستم ایمنی، فاگوسیت سلول‌های آپوپتوزی و پاکسازی زخم از باکتری‌ها	فعالیت در راستای تعدیل سیستم ایمنی
عدم تنظیم فعالیت	التهاب مزمن، اختلال در بازسازی بافت و بروز زخم مزمن	اختلال در پروسه بازسازی بافت به‌صورت تجمع بیش از حد کلاژن در محل زخم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

ترمیم زخم بـدون اسـکار در شـرایط پـاتوفیزیولوژیکی مختلف کمک کند.

References

1. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. Curr Dermatol Rep 2018; 7: 350-58.
2. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology. Front Physiol 2021; 12: 676782.
3. Mercandetti M, Cohen A. Wound healing and repair. Emedicine 2017; 14: 12-20.
4. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing. Biomolecules 2021; 11: 700.
5. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. Surgery (Oxford) 2017; 35: 473-77.
6. Hong Y-K, Chang Y-H, Lin Y-C, et al. Inflammation in wound healing and pathological scarring. Adv Wound Care 2023; 12: 288-300.
7. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. Hypertrophic scars and keloids :Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. Exp Dermatol 2021; 30: 146-61.
8. Almadori A, Butler PE. Scarring and Skin Fibrosis Reversal with Regenerative Surgery and Stem Cell Therapy. Cells 2024; 13: 443.
9. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, et al. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. Front Physiol 2018; 9: 419.
10. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. Clin Rev Allergy Immunol 2020; 58: 298-312.
11. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound healing: a cellular perspective .Physiol Rev 2019; 99: 665-706.
12. Rodero MP, Hodgson SS, Hollier B, et al. Reduced Il17a expression distinguishes a Ly6cloMHCIIhi macrophage population promoting wound healing. J Invest Dermatol 2013; 133: 783-92.
13. Čoma M, Fröhlichová L, Urban L, et al. Molecular changes underlying hypertrophic scarring following burns involve specific deregulations at all wound healing stages (inflammation, proliferation and maturation). Int J Mol Sci 2021 ;22 :897.
14. Phillipson M, Kubes P. The healing power of neutrophils. Trends Immunol 2019; 40: 635-47.
15. Oberyszyn TM. Inflammation and wound healing. Front Biosci 2007; 12: 2993-999.
16. Zhu S, Yu Y, Ren Y, et al. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing. Cell Death Dis 2021; 12: 984.
17. Zhang Y, Li L, Liu Y, et al. PKM2 released by neutrophils at wound site facilitates early wound healing by promoting angiogenesis. Wound Repair Regen 2016; 24: 328-36.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

18. Turabelidze A, Dipietro LA. Inflammation and wound healing. Endod Topics 2011; 24: 26-38.
19. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol 2018; 18: 134-47.
20. Kaur T, Dumoga S, Koul V, et al. Modulating neutrophil extracellular traps for wound healing. Biomater Sci 2020; 8: 3212-223.
21. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, et al. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. Adv Wound Care 2018; 7: 209-31.
22. Karppinen S-M, Heljasvaara R, Gullberg D, et al. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. F1000Res 2019; 8.
23. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. Nat 2015; 519: 237-41.
24. Guth C, Limjunyawong N, Pundir P. The evolving role of mast cells in wound healing: insights from recent research and diverse models. Immunol Cell Biol 2024.
25. Trautmann A, Toksoy A, Engelhardt E, et al. Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cells which synthesize interleukin-4 in vivo. J Pathol 2000; 190: 100-06.
26. Huttunen M, Aalto ML, Harvima R, et al. Alterations in mast cells showing tryptase and chymase activity in epithelializating and chronic wounds. Exp Dermatol 2000; 9: 258-65.
27. Schultz GS, Davidson JM, Kirsner RS, et al. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment. Wound Repair Regen 2011; 19: 134-48.
28. Ozpinar EW, Frey AL, Cruse G, et al. Mast cell–biomaterial interactions and tissue repair. Tissue Eng Part B Rev 2021; 27: 590-603.
29. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clin dermatol 2007; 25: 9-18.
30. Pundir P, Liu R, Vasavda C, et al. A connective tissue mast-cell-specific receptor detects bacterial quorum-sensing molecules and mediates antibacterial immunity. Cell Host Microbe 2019; 26: 114-22.
31. Arifuzzaman M, Mobley YR, Choi HW, et al. MRGPR-mediated activation of local mast cells clears cutaneous bacterial infection and protects against reinfection. Sci Adv 2019; 5: e0216.
32. Wilgus TA, Wulff BC. The importance of mast cells in dermal scarring. Adv Wound Care 2014; 3: 356-65.
33. Yoon SR, Kim T-D, Choi I. Understanding of molecular mechanisms in natural killer cell therapy. Exp Mol Med 2015 ;47 :e141.
34. Cavalcante-Silva J, Koh TJ. Role of NK cells in skin wound healing of mice. J Immunol 2023; 210: 981-90.
35. Liu M, Liang S, Zhang C. NK cells in autoimmune diseases: protective or pathogenic? Front Immunol 2021; 12: 624687.
36. Zitti B, Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. Cytokine Growth Factor Rev 2018; 42: 37-46.
37. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. Nat Immunol 2016; 17: 765-74.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

38. Liippo J, Toriseva M, Kähäri V-M. Natural killer cells in wound healing. Natural Killer Cells: Elsevier; 2010. p. 519-25.
39. Sobecki M, Krzywinska E, Nagarajan S, et al. NK cells in hypoxic skin mediate a trade-off between wound healing and antibacterial defence. Nat Commun 2021; 12: 4700.
40. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, et al. Platelet interaction with innate immune cells. Transfus Med Hemother 2016; 43: 78-88.
41. Minutti CM, Knipper JA, Allen JE, et al., editors. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. Semin Cell Dev Biol 2017; 61: 3-11.
42. Aitcheson SM, Frentiu FD, Hurn SE, et al. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds. Molecules 2021; 26: 4917.
43. Tellechea A, Kafanas A, Leal EC, et al. Increased skin inflammation and blood vessel density in human and experimental diabetes. Int J Low Extrem Wounds 2013; 12: 1-4.
44. Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. Front Immunol 2015; 6: 422.
45. Barman PK, Pang J, Urao N, et al. Skin wounding–induced monocyte expansion in mice is not abrogated by IL-1 receptor 1 deficiency. J Immunol 2019; 202: 2720-727.
46. Pang J, Urao N, Koh TJ. Proliferation of Ly6C+ monocytes/macrophages contributes to their accumulation in mouse skin wounds. J Leukoc Biol 2020; 107: 551-60.
47. Hesketh M, Sahin KB ,West ZE, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. Int J Mol Sci 2017; 18: 1545.
48. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS–) vs. alternatively activated macrophages. Front Immunol 2019; 10: 1084.
49. Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. J Leukoc Biol 2013; 93: 875-81.
50. Sica A, Mantovani A .Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest 2012; 122: 787-95.
51. Brown BN, Sicari BM, Badylak SF. Rethinking regenerative medicine: a macrophage-centered approach. Front Immunol 2014; 5: 510.
52. Elliott MR, Koster KM, Murphy PS. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses. J Immunol 2017; 198: 1387-394.
53. Hu Y, Hu Q, Li Y, et al. γδ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy. Signal Transduct Target Ther 2023; 8: 434.
54. Deseke M, Prinz I. Ligand recognition by the γδ TCR and discrimination between homeostasis and stress conditions. Cell Mol Immunol 2020; 17: 914-24.
55. Short WD, Wang X, Keswani SG. The role of T lymphocytes in cutaneous scarring. Adv Wound Care 2022; 11: 121-31.
56. Hu W, Shang R, Yang J, et al. Skin γδ T cells and their function in wound healing. Front Immunol 2022; 13: 875076.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

57. Chen L, Mehta ND, Zhao Y ,et al. Absence of CD 4 or CD 8 lymphocytes changes infiltration of inflammatory cells and profiles of cytokine expression in skin wounds, but does not impair healing. Exp Dermatol 2014; 23: 189-94.

58. Arenas-Ramirez N, Woytschak J, Boyman O .Interleukin-2: biology, design and application. Trends Immunol 2015; 36: 763-77.

59. Das M, Mondal S, Ghosh R, et al. A study of scarless wound healing through programmed inflammation, proliferation and maturation using a redox balancing nanogel. J Biomed Mater Res A 2024 ;112(9):1594-611.

60. Nguyen JK, Austin E, Huang A, et al. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. Arch Dermatol Res 2020; 312: 81-92.

61. McCormick SM, Heller NM. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. Cytokine 2015; 75: 38-50.

62. Borthwick LA, Wynn TA. IL-13 and TGF-β1: core mediators of fibrosis. Curr Pathobiol Rep 2015; 3: 273-82.

63. Knipper JA, Willenborg S, Brinckmann J, et al. Interleukin-4 receptor α signaling in myeloid cells controls collagen fibril assembly in skin repair. Immunity 2015; 43: 803-16.

64. Brockmann L, Giannou AD, Gagliani N, et al. Regulation of TH17 cells and associated cytokines in wound healing, tissue regeneration, and carcinogenesis. Int J Mol Sci 2017; 18: 1033.

65. McGee HM, Schmidt BA, Booth CJ, et al. IL-22 promotes fibroblast-mediated wound repair in the skin. J Invest Dermatol 2013; 133 :1321–329.

66. Barron L, Wynn TA. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011; 300: 723-28.

67. Rodriguez RS, Pauli ML, Neuhaus IM, et al. Memory regulatory T cells reside in human skin. J Clin Invest 2014; 124: 1027-36.

68. Nosbaum A, Prevel N, Truong H-A, et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. J Immunol 2016; 196: 2010-014.

69. Haertel E, Joshi N, Hiebert P, et al. Regulatory T cells are required for normal and activin-promoted wound repair in mice. Eur J Immunol 2018; 48: 1001-013.

70. Kalekar LA, Cohen JN, Prevel N, et al. Regulatory T cells in skin are uniquely poised to suppress profibrotic immune responses. Sci Immunol 2019; 4: e2910.

71. Chen Y, Jin Q, Fu X, et al. Connection between T regulatory cell enrichment and collagen deposition in keloid. Exp Cell Res 2019; 383: 111549.

72. Mariani E, Lisignoli G, Borzì RM, et al. Biomaterials: foreign bodies or tuners for the immune response? Int J Mol Sci 2019; 20: 636.

73. Lei H, Schmidt-Bleek K, Dienelt A, et al. Regulatory T cell-mediated anti-inflammatory effects promote successful tissue repair in both indirect and direct manners. Front Pharmacol 2015; 6: 184.

74. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. Cell Mol Life Sci 2016; 73: 3861-885.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

75. El Ayadi A, Jay JW, Prasai A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring. Int J Mol Sci 2020; 21: 1105.

76. Yang Y, Hu L, Xia H, et al. Resolvin D1 attenuates mechanical stretch-induced pulmonary fibrosis via epithelial-mesenchymal transition. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2019; 316: 1013-024.

77. Alfaro S, Acuña V, Ceriani R, et al. Involvement of inflammation and its resolution in disease and therapeutics. Int J Mol Sci 2022; 23: 10719.

78. Menon R, Krzyszczyk P, Berthiaume F. Pro-resolution potency of resolvins D1, D2 and E1 on neutrophil migration and in dermal wound healing. Nano Life 2017; 7: 1750002.

79. Artiach G, Carracedo M, Claria J, et al. Opposing effects on vascular smooth muscle cell proliferation and macrophage-induced inflammation reveal a protective role for the proresolving lipid mediator receptor ChemR23 in intimal hyperplasia. Front Pharmacol 2018; 9: 1327.

80. Krasilnikova O, Baranovskii D, Lyundup A, et al. Stem and somatic cell monotherapy for the treatment of diabetic foot ulcers: review of clinical studies and mechanisms of action. Stem Cell Rev Rep 2022; 18: 1974-985.

81. Chiang N, Libreros S, Norris PC, et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. J Clin Invest 2023; 129 :5294–311.

82. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. Mol Med 2011; 17: 113-25.

83. Zomer HD, da Silva Jeremias T, Ratner B, et al. Mesenchymal stromal cells from dermal and adipose tissues induce macrophage polarization to a pro-repair phenotype and improve skin wound healing. Cytother 2020; 22: 247-60.

84. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol 2020; 10: 200223.

85. Kohno K, Koya-Miyata S, Harashima A, et al. Inflammatory M1-like macrophages polarized by NK-4 undergo enhanced phenotypic switching to an anti-inflammatory M2-like phenotype upon co-culture with apoptotic cells. J Inflamm 2021; 18: 1-14.

86. Kimball AS, Davis FM, Joshi AD, et al. The histone methyltransferase Setdb2 modulates macrophage phenotype and uric acid production in diabetic wound repair. Immunity 2019; 51: 258-71. e5.

87. Liechty C, Hu J, Zhang L, et al. Role of microRNA-21 and its underlying mechanisms in inflammatory responses in diabetic wounds. Int J Mol Sci 2020; 21: 3328.

88. DiPietro LA, Wilgus TA, Koh TJ. Macrophages in healing wounds: paradoxes and paradigms. Int J Mol Sci 2021; 22: 950.

89. Feng Y, Sun Z-L, Liu S-Y, et al. Direct and indirect roles of macrophages in hypertrophic scar formation. Front Physiol 2019; 10: 1101.

90. Gay D, Ghinatti G, Guerrero-Juarez CF, et al. Phagocytosis of Wnt inhibitor SFRP4 by late wound macrophages drives chronic Wnt activity for fibrotic skin healing. Sci Adv 2020; 6: e3704.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]

The role of inflammation in wound healing and pathological scarring; a glance to the function of macrophages

Mahmood Araghi, MD[1,2*]
Zahra Oushyani Roudsari, PhD[3]
Malihe Naghavi, MD[4]

1. Department of Pathology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
2. Zanjan Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
3. Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
4. Department of Pathology, Ayatollah Mousavi Hospital, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Received: Jan 20, 2025
Accepted: Feb 12, 2025
Pages: 292-308

Corresponding Author:
Mahmood Araghi,MD

Karmandan Town, Mahdavi Blvd, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
Email: mahmoodaraghi48@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Impaired wound healing following significant tissue damage such as severe burns, trauma, or surgery can result in scarring and skin fibrosis. Pathological scarring leads to changes in the natural shape of the wound and, in addition to cosmetic problems, may be accompanied by pain and even limit the person's normal movement. The immune response plays a very important role in the wound healing process. Activation of immune cells and factors initiates the inflammatory process, facilitates wound cleansing, and tissue repair and regeneration. However, disruption of the immune system during the wound healing process leads to persistent inflammation and delayed healing, ultimately leading to the development of chronic wounds. The microenvironment of a chronic wound contains a large number of immune cells, including proinflammatory macrophages, and high expression of inflammatory mediators such as TNF-α and IL-1β is observed in it. Among them, macrophages, as innate immune cells, play a key role in promoting the immune response and activating adaptive immunity. These cells are also key factors in the transition from the inflammatory phase to the tissue repair phase. As a result, dysregulation of macrophage function will have consequences such as scarring. Therefore, knowledge of the exact mechanism of the inflammatory process during wound healing, the inflammatory and anti-inflammatory mediators produced, and the effect of macrophages on this process can promise the achievement of new strategies in scarless wound healing. Therefore, this article discusses the mechanism of the immune system during the inflammatory process, and the key role of macrophages in this process, as well as scar formation.

Keywords: wound healing, inflammation, scar, immune system, macrophage

Copyright © 2025 Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-06]