

ОСОБЕННОСТИ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ ГОЛОГО ЗЕМЛЕКОПА

Горшкова Е.А.^{1,2}, Пуртова С.К.¹, Дворянинова Е.М.¹,
Высоких М.Ю.^{2,3}, Недоспасов С.А.^{1,2,4}

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁴ АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

Резюме. Голый землекоп обладает множеством уникальных черт физиологии, самые известные из которых — высокая продолжительность жизни и устойчивость к развитию опухолей. Понимание молекулярных механизмов, предопределяющих эти особенности вида, важно для расширения теоретического знания о возникших в ходе эволюции способах контроля рака и процессов старения организма, что в дальнейшем может быть использовано в биомедицине.

На сегодняшний день не подвергается сомнению решающая роль иммунной системы в контроле опухолей у животных, однако иммунная система голого землекопа слабо изучена, и о противоопухолевом иммунном ответе этих животных ничего не известно. В иммунной системе этого удивительного вида наблюдается преобладание миелопоэза, в связи с чем можно предположить, что именно особенности клеток врожденного иммунитета у голого землекопа влияют на успешный контроль возникновения и роста опухолей.

В настоящем кратком сообщении представлен обзор продолжающихся исследований свойств макрофагов голого землекопа. Ранее было показано, что перитонеальные макрофаги голого землекопа способны приобретать воспалительный фенотип (M1), но не отвечают на стандартный стимул, используемый для поляризации макрофагов в противовоспалительный фенотип (M2). Более глубокое исследование с применением методов секвенирования транскриптома и иммунометаболического профилирования в новой *in vitro* модели макрофагов костного мозга голого землекопа, предложенной нашей группой, обнаружило интересные особенности как M1, так и M2-фенотипа макрофагов голого землекопа, потенциально связанные с эволюционной адаптацией вида. Продолжение изучения различных условий поляризации макрофагов голого землекопа важно для определения видовых особенностей противоопухолевого иммунитета.

Ключевые слова: голый землекоп, поляризация макрофагов, макрофаги костного мозга, NO-синтаза, аргиназа-1, IL-4

Адрес для переписки:

Горшкова Екатерина Александровна
ФГБУН «Институт молекулярной биологии
имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32.
Тел.: 8 (499) 135-23-11.
Факс: 8 (499) 135-14-05.
E-mail: gorshsama@gmail.com

Address for correspondence:

Ekaterina A. Gorshkova
Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Russian Academy of Sciences
32 Vavilov St
Phone: +7 (499) 135-23-11.
Fax: +7 (499) 135-14-05.
E-mail: gorshsama@gmail.com

Образец цитирования:

Е.А. Горшкова, С.К. Пуртова, Е.М. Дворянинова,
М.Ю. Высоких, С.А. Недоспасов «Особенности
поляризации макрофагов голого землекопа»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4.
С. 685-692. doi: 10.15789/1563-0625-NMR-16913

© Горшкова Е.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Gorshkova, S.K. Purtova, E.M. Dvorianinova,
M.Yu. Vyssokikh, S.A. Nedospasov "Naked mole-rat
macrophage polarization", *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 4,
pp. 685-692. doi: 10.15789/1563-0625-NMR-16913

© Gorshkova E.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-NMR-16913

NAKED MOLE-RAT MACROPHAGE POLARIZATION

Gorshkova E.A.^{a, b}, Purtova S.K.^a, Dvorianinova E.M.^a,
Vyssokikh M.Yu.^{b, c}, Nedospasov S.A.^{a, b, d}

^a Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^b Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^c V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

^d Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Krasnodar Region, Russian Federation

Abstract. The naked mole-rat (NMR) is a unique long-lived rodent with low cancer incidence. Understanding the molecular mechanisms that NMR evolved to control aging and tumorigenesis is important for biomedicine. It is commonly accepted that the immune system has essential functions in the tumor growth control in animals. In-depth study of the NMR immune system has recently begun, thus peculiarities of antitumor response in these animals remain undiscovered. However, it was shown that myelopoiesis predominates in NMR, therefore it can be assumed that the innate immune cells in the naked mole rat contribute to the successful control of the cancer incidence and tumor growth. This brief provides an overview of ongoing research into the properties of naked mole rat macrophages. Recent study shown that naked mole rat peritoneal macrophages are capable of acquiring an inflammatory phenotype (M1) but polarization into an anti-inflammatory phenotype (M2) under standard stimulus is limited. A more in-depth study using transcriptome sequencing and immunometabolic profiling in novel *in vitro* model of naked mole rat bone marrow macrophages suggested by our group revealed non-canonical features of M1 as well as M2 phenotypes of naked mole rat macrophages, which can be associated with the evolutionary adaptation of the species. Continued study of the different polarization conditions of naked mole rat macrophages is important to determine unique adaptations in NMR antitumor immunity.

Keywords: naked mole-rat, macrophage, polarization, NO synthase, arginase, IL-4

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-24-00708).

Введение

Голый землекоп — новая модель в иммунологии, и на сегодняшний день комплексного представления о механизмах иммунной защиты у этих животных не сформировано. Для голого землекопа характерны физиологические особенности, связанные с адаптацией к подземной среде обитания, отличающие их от других грызунов, а также уникальные среди млекопитающих. Поиск и описание молекулярных механизмов, обуславливающих низкую встречаемость злокачественных опухолей и высокую продолжительность жизни голых землекопов, остаются интригующими задачами современной биологии.

Представление о том, что иммунитет принимает непосредственное участие в контроле развития опухолей, в том числе в контексте старения организма, сформировано на основании исследований животных моделей и анализа клинических данных. Так, миелоидные клетки в

опухолевом микроокружении могут способствовать как усилению естественного противоопухолевого ответа, так и его торможению. Считается, что воспалительные макрофаги (M1) опухолевого микроокружения способны подавлять рост опухолей и привлекать активированные клетки адаптивного иммунитета, в свою очередь противовоспалительные макрофаги (M2) создают толерогенное окружение, помогая опухоли уходить от иммунного надзора [5]. Недавно было показано, что для голых землекопов характерно преобладание миелоидной ветви кроветворения [3], в связи с чем можно предположить, что именно клетки врожденного иммунитета играют особую роль в защите от неоплазий у голого землекопа.

Способность приобретать провоспалительный или противовоспалительный фенотип макрофагами может быть изучена в модели классической и альтернативной поляризации *in vitro*. Впервые такие исследования были проведены на клеточной линии перитонеальных макрофагов голого землекопа [6], а также на первичных культурах макрофагов костного мозга голого землекопа в работе нашей группы [2]. Было показано, что как перитонеальные, так и макрофаги костного

мозга голого землекопа поддаются поляризации в сторону M1 в присутствии липополисахарида и рекомбинантного IFN γ , приобретая характерные экспрессионные и цитокиновые профили, при этом демонстрируя видоспецифичные особенности в регуляции метаболизма азота, включая ограниченную продукцию оксида азота. С другой стороны, способность макрофагов голого землекопа поляризоваться в каноничный фенотип M2 *in vitro* не была достоверно показана. В настоящем сообщении мы суммировали ранее обнаруженные особенности поляризации, а также проверили дополнительные варианты условий альтернативной (M2) поляризации макрофагов голого землекопа.

Материалы и методы

Получение макрофагов костного мозга

Для получения первичной культуры макрофагов голого землекопа костный мозг стерильно вымывали из костей конечностей. Клетки костного мозга затем подсчитывали и рассаживали в среде DMEM (DMEM с 4,5 г/л глюкозы, 2 ммоль L-глутамина и 1 ммоль пирувата натрия (Capricorn Scientific, Германия), а также смесью антибиотиков (Pen Strep, Gibco, США), 10% FBS (Capricorn Scientific, Германия) в присутствии 40 нг/мл рекомбинантного M-CSF мыши (Miltenyi Biotec, Германия). Клетки костного мозга голого землекопа выращивали в CO $_2$ -инкубаторе в течение 21 суток при температуре 32 °C с добавлением све-

жей среды на 8-й, 14-й и 18-й дни. Для получения макрофагов костного мозга мыши применялся аналогичный протокол, однако клетки выращивали в течение семи суток при температуре 37 °C.

Поляризация в противовоспалительных условиях

Макрофаги голого землекопа собирали на день 21 и рассаживали из расчета 5×10^5 клеток/мл в среде DMEM, 10% FBS, без добавления фактора роста макрофагов. Макрофаги мыши рассаживали на день 7. Для индукции M2-поляризации были использованы различные условия: добавление 20 нг/мл рекомбинантного интерлейкина-4 мыши (mIL-4, Miltenyi Biotec, Германия), 20 нг/мл рекомбинантного интерлейкина-4 человека (hIL-4, PeproTech, США), в среде DMEM со стандартным содержанием L-аргинина (0,4 ммоль), либо в среде с повышенным содержанием L-аргинина (4 ммоль). В некоторых опытах для поляризации M2 был использован дибутирил цАМФ (0,5 мг/мл, N6, 2'-о-дибутириладенозина 3', 5'-цикло-монофосфата натриевая соль, Sigma). Агенты M2-поляризации добавляли к клеткам на 24 часа, после чего клетки гомогенизировали для выделения РНК.

Анализ экспрессии характеристических генов

РНК выделяли твердофазным методом при помощи набора EasyPure RNA Kit (Transgene, Китай), после чего синтезировали кДНК с помощью набора RevertAid First Strand (Thermo Scientific, США). Экспрессию характеристических генов,

ТАБЛИЦА 1. ГЕНЫ ГОЛОГО ЗЕМЛЕКОПА И МЫШИ, ОТНОСИТЕЛЬНУЮ ЭКСПРЕССИЮ КОТОРЫХ ИССЛЕДОВАЛИ В НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЕ, И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ПРИ ПОСТАНОВКЕ qRT-PCR

TABLE 1. NAKED MOLE RAT AND MOUSE GENES, THE RELATIVE EXPRESSION OF WHICH WAS STUDIED IN THIS WORK, AND SEQUENCES OF PRIMERS USED IN qRT-PCR

Ген Gene	Вид Species	Последовательность (5'→3') F F primer sequence	Последовательность (5'→3') R R primer sequence
Actb	<i>H.gl</i>	GCGCTCTTTCAGCCTTCTTT	TTGGCATAGAGGTCCTTGCG
Arg1		CATCGGAGCCCCTTTCTCAA	ACCAGCATATCTCAACGCCG
Egr2		AATCTGCCCCCTTCTTTCGG	CCACTCCGTTTCATCTGGTCA
Mrc1		AGCTTTGACTGCCTCGACTG	GTGGTCTTGTGTATTCACCTTTTGT
Actb	<i>M.mu</i>	CTCCTGAGCGCAAGTACTCTGTG	TAAACGCAGCTCAGTAACAGTCC
Arg1		TGAGGAAAGCTGGTCTGCTG	GGCCAGAGATGCTTCCAAC
Egr2		ATCCTAGGCTCAGTTCAACC	ATCATGCCATCTCCCGC
Mrc1		TACTTGGACGGATAGATGGAGG	CATAGAAAGGAATCCACGCAG

ассоциированных с M2-поляризацией, определяли при помощи метода количественной ПЦР в реальном времени (qRT-PCR). Для этого использовали готовую смесь для qPCR с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR (qPCRmix-HS SYBR+LowROX, ЗАО «Евроген», Россия), 1 мкм смеси 10 мкмоль праймеров (табл. 1), 7 мкл воды (DEPC) и 4 мкл матрицы кДНК. ПЦР осуществляли на платформе Quant Studio 6 (Applied Biosystems, США). Расчет относительной экспрессии генов проводили с использованием метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Параметр $\Delta\Delta Ct$ находили путем нормирования рассчитанного для опытных проб значения ΔCt на среднее значение ΔCt контрольных образцов. Ct — цикл амплификации, на котором содержание в реакционной смеси продукта достигает порогового значения, ΔCt — разница между Ct референсного гена (*Actb*) и Ct гена интереса (табл. 1).

Результаты и обсуждение

В ходе работы с уникальной моделью долгоживущего грызуна — голого землекопа, нами был предложен способ получения первичной культуры макрофагов костного мозга. Отличительной

чертой данного метода является длительное культивирование предшественников костного мозга в течение 21 суток при пониженной температуре (32 °C) — близкой к температуре тела, наблюдаемой у голых землекопов *in vivo* (рис. 1).

РНК-секвенирование макрофагов голого землекопа при поляризации в M1 под действием LPS и $IFN\gamma$ показало повышение экспрессии сигнатурных генов, характерных для данного типа ответа у наиболее хорошо изученного в данной модели организма — мыши [1], таких как *CD38*, *Acod1*, *Tnf* [2]. Вместе с этим, были обнаружены отличные от мыши тенденции в дифференциальной экспрессии генов, ассоциированных с метаболизмом аргинина (табл. 2). Так, в транскриптомах M0-, M1- и M2-макрофагов голого землекопа не детектировались транскрипты гена *Nos2*, кодирующего индуцибельную NO-синтазу (iNOS), в то время как у мыши этот ген сверхэкспрессирован в M1-макрофагах. Интересно, что у голых землекопов не изменялась экспрессия гена *Slc7a2*, кодирующего переносчик аргинина CAT2. Аргинин является конкурентным субстратом для iNOS и аргиназы-1, в связи с чем достаточное присутствие внутриклеточного аргинина важно для поляризации [8]. У мышей

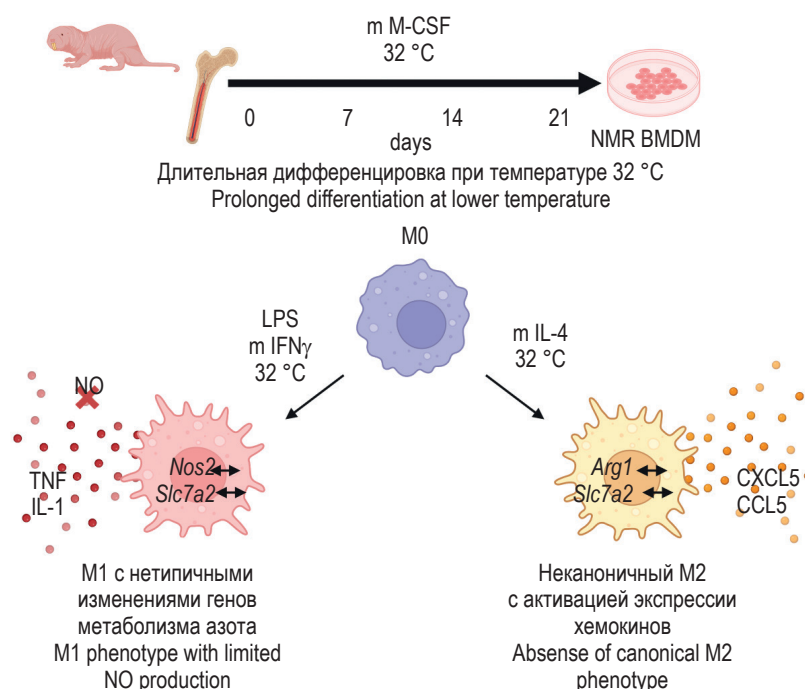


Рисунок 1. Особенности дифференцировки и поляризации макрофагов голого землекопа

Figure 1. Naked mole-rat macrophage differentiation and polarization

ТАБЛИЦА 2. ЗНАЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ (LogFC) НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В МЕТАБОЛИЗМ АРГИНИНА, В ПОЛЯРИЗОВАННЫХ МАКРОФАГАХ ГОЛОГО ЗЕМЛЕКОПА И МЫШИ

TABLE 2. RELATIVE EXPRESSION (LogFC) OF SOME GENES INVOLVED IN ARGININE METABOLISM IN POLARIZED MACROPHAGES OF NAKED MOLE-RAT AND MOUSE

<i>H. glaber</i>				
	M1 vs M0		M2 vs M0	
	LogFC	FDR	LogFC	FDR
<i>Nos2</i>	n. d.		n. d.	
<i>Arg1</i>	-3,3	3,04281E-06	0,23	n. s.
<i>Slc7a2</i>	0,45	n. s.	-0,16	n. s.
<i>M. musculus</i>				
	M1 vs M0		M2 vs M0	
	LogFC	FDR	LogFC	FDR
<i>Nos2</i>	8,8	5,96803E-17	0,3	0,005
<i>Arg1</i>	n. d.		4,84	7,85267E-19
<i>Slc7a2</i>	7,56	1,66944E-29	3,10	3,13952E-17

Примечание. LogFC – логарифм кратного изменения, FDR – скорректированные значения p-value с поправкой на множественное сравнение при анализе дифференциальной экспрессии. N. d. – не было обнаружено транскриптов, n. s. – изменение не достоверно статистически.

Note. LogFC is the logarithm of the fold change of gene expression versus M0, FDR is the adjusted p-value corrected for multiple comparisons in differential expression analysis. N.d., no transcripts were detected; n.s., not significant.

Slc7a2 сверхэкспрессирован как в M1-, так и в M2-макрофагах (табл. 2).

Неожиданным результатом РНК-профилирования макрофагов голого землекопа, активированных рекомбинантным IL-4 мыши, оказалось отсутствие изменений в характеристических M2-ассоциированных генах, например, *Arg1* (табл. 2). Значимому изменению подвергалось лишь малое количество генов, включая гены хемокинов *Cxcl13*, *Ccl22*, *Ccl5*, среди которых только *Ccl22* связывают с M2-ответом [2].

В ходе настоящей работы мы проверили другие условия противовоспалительной поляризации, которые потенциально могут вызывать изменение экспрессии M2-характеристических генов в макрофагах голого землекопа – рекомбинантный IL-4 человека, среды с добавлением L-аргинина, а также неспецифичный M2-активатор – цАМФ. Для сравнения аналогичные условия M2-поляризации были проверены на культурах макрофагов костного мозга мыши, по-

лученных в стандартных условиях (рис. 2А). Для анализа было выбрано несколько генов, ярко коррелирующих с приобретением M2-фенотипа макрофагами, – *Arg1*, а также *Mrc1* (маннозный рецептор CD206), *Egr2* (транскрипционный фактор) [1, 4].

Попарное выравнивание белковой последовательности IL-4 голого землекопа показало сходство на уровне около 60% аминокислот как для IL-4 мыши (61,4%), так и человека (58,7%). В свою очередь, уровень сходства между ортологами IL-4 мыши и человека составляет 56,5% (рис. 2Б). Оказалось, что IL-4 человека не вызывает изменения экспрессии *Arg1*, *Mrc1* и *Egr2* относительно M0 в макрофагах голого землекопа (рис. 2В). Кроме того, M2-поляризация также не происходит в макрофагах мыши при добавлении IL-4 человека (рис. 2Г). Судя по всему, уровень различий в аминокислотном составе между доступными рекомбинантными вариантами IL-4 достаточен для того, чтобы данный цитокин не

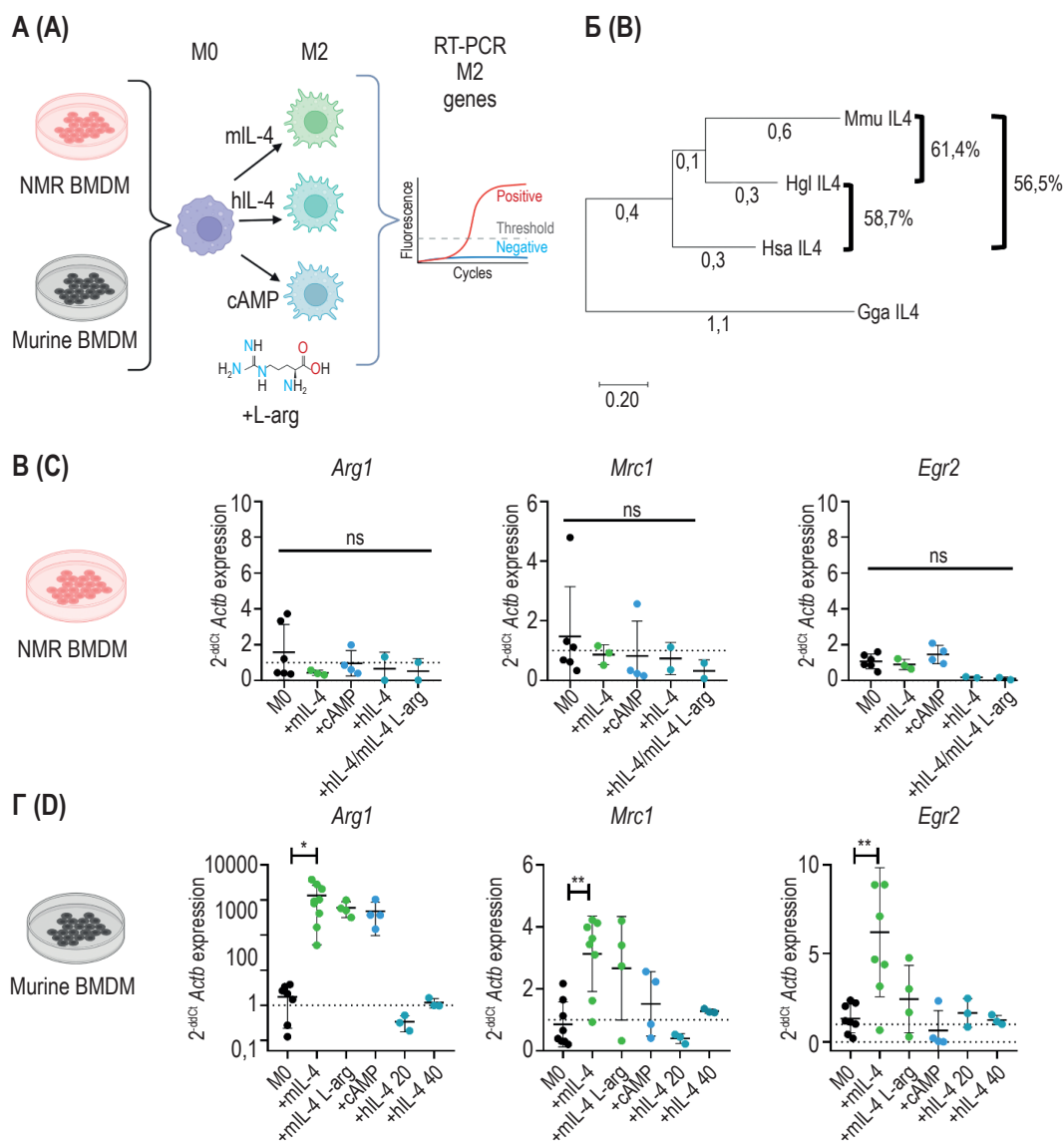


Рисунок 2. Экспрессия M2-ассоциированных генов при различных условиях противовоспалительной поляризации макрофагов голого землекопа

Примечание. А – схема получения культур макрофагов костного мозга голого землекопа и мыши, условия активации зрелых макрофагов. Б – эволюционная дистанция белковых последовательностей IL-4 у некоторых видов (*Mmu* – *Mus musculus*, *Hgl* – *Heterocephalus glaber*, *Hsa* – *Homo sapiens*, *Gga* – *Gallus gallus*) и процент сходных аминокислот в них (% similarity) при попарном выравнивании с помощью алгоритма EMBOSS Needle. В – относительная экспрессия генов *Arg1*, *Mrc1*, *Egr2* в макрофагах голого землекопа через 24 часа после добавления рекомбинантного IL-4 мыши (mIL-4), IL-4 человека (hIL-4), цАМФ (cAMP) в стандартной среде и в среде с повышенным содержанием аргинина (mIL-4/hIL-4 L-arg). Г – относительная экспрессия генов *Arg1*, *Mrc1*, *Egr2* в макрофагах мыши через 24 часа после добавления mIL-4 в стандартной среде и среде с повышенным содержанием аргинина (mIL-4 L-arg), hIL-4 и цАМФ. Каждая точка внутри группы представляет собой индивидуальную культуру клеток, полученную из одного животного. Для сравнения параметров между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ns – не достоверно.

Figure 2. Expression of M2-associated genes under different polarizing conditions

Note. A, scheme for obtaining cultures of bone marrow-derived macrophages from the two species and different M2 polarization strategies. B, Evolutionary distance of IL-4 protein sequences in four species (*Mmu*, *Mus musculus*; *Hgl*, *Heterocephalus glaber*; *Hsa*, *Homo sapiens*; *Gga*, *Gallus gallus* used as outgroup) and the percentage of similar amino acids (% similarity) in pairwise alignment of IL-4 protein sequences using EMBOSS Needle. C, relative expression of *Arg1*, *Mrc1*, *Egr2* genes in naked mole rat macrophages (NMR BMDM) 24 hours after the addition of recombinant mouse IL-4 (mIL-4), human IL-4 (hIL-4), cAMP, in standard medium and in medium with increased arginine content (mIL-4/hIL-4 L-arg). D, relative expression of the genes *Arg1*, *Mrc1*, *Egr2* in mouse macrophages 24 hours after the addition of mIL-4 in standard medium and medium with a high content of arginine (mIL-4 L-arg), hIL-4 and cAMP. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare relative expression between groups. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ns, not significant.

имел кросс-видовой активности, что представляет собой явное ограничение модели, применяемой в настоящем или в подобных ему исследованиях [6].

Исходя из данных об отсутствии изменения уровня экспрессии *Slc7a2*, как в условиях М1-, так и М2-поляризации, у голого землекопа (табл. 2), мы предположили, что клеткам может быть необходимо большее количество L-аргинина в культуральной среде [6]. Однако увеличение концентрации аргинина в среде в 10 раз не привело к изменениям экспрессии М2-генов у голого землекопа (рис. 2В). У мышей статистически значимых различий по экспрессии генов интереса в М2-макрофагах, активированных в стандартной среде и среде с повышенным аргинином — также не наблюдалось (рис. 2Г), по всей видимости, выбранная нами концентрация аргинина не влияет на степень выраженности М2-фенотипа макрофагов.

Наконец, как альтернативный подход к проблеме полноценности взаимодействия ИЛ-4 мыши и человека с рецепторами голого землекопа в качестве неспецифического активатора М2 фенотипа был использован дибутирил цАМФ, способный проникать внутрь клеток [7]. В макрофагах мышей экспрессия гена *Arg1* повышалась, как при активации ИЛ-4, так и цАМФ, с другой стороны, цАМФ не изменял экспрессии *Mrc1* и *Egr2* (рис. 2Г). При этом в макрофагах голого

землекопа стимуляция цАМФ не приводила к повышению экспрессии *Arg1* (рис. 2В).

Заключение

Поляризация макрофагов костного мозга голого землекопа несет видоспецифичные особенности. Так, отличительной чертой М1-макрофагов голого землекопа является отсутствие продукции оксида азота и реорганизация транскрипционной программы, ассоциированной с этим процессом. Макрофаги голого землекопа, активированные рекомбинантным ИЛ-4, не приобретали характерные для противовоспалительных макрофагов черты. В ходе работы были проверены дополнительные условия М2-поляризации макрофагов голого землекопа, однако никакие из них также не привели к изменению экспрессии ожидаемых М2-ассоциированных генов. Мы предполагаем, что доступные варианты рекомбинантного ИЛ-4 могут иметь недостаточную степень консервативности для того, чтобы взаимодействовать с рецепторами на клетках голого землекопа. Однако вместе с этим отсутствие повышения экспрессии *Arg1*, ключевого гена М2-ответа, в ответ на цАМФ в макрофагах голого землекопа, в отличие от клеток мыши, может указывать на то, что развитие противовоспалительного фенотипа имеет видоспецифичные особенности. Полноценное доказательство этой гипотезы требует постановки опытов с нативным или рекомбинантным цитокином ИЛ-4 голого землекопа.

Список литературы / References

1. Colombo G., Pessolano E., Talmon M., Genazzani A.A., Kunderfranco P. Getting everyone to agree on gene signatures for murine macrophage polarization *in vitro*. *PLoS One*, 2024, Vol. 19, e0297872. doi: 10.1371/journal.pone.0297872.
2. Gorshkova E.A., Gubernatorova E.O., Dvorianinova E.M., Yurakova T.R., Marey M.V., Averina O.A., Holtze S., Hildebrandt T.B., Dmitriev A.A., Drutskaya M.S., Vyssokikh M.Y., Nedospasov S.A. Macrophages from naked mole-rat possess distinct immunometabolic signatures upon polarization. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1172467. doi: 10.3389/fimmu.2023.1172467.
3. Hilton H.G., Rubinstein N.D., Janki P., Ireland A.T., Bernstein N., Fong N.L., Wright K.M., Smith M., Finkle D., Martin-McNulty B., Roy M., Imai D.M., Jojic V., Buffenstein R. Single-cell transcriptomics of the naked mole-rat reveals unexpected features of mammalian immunity. *PLoS Biol.*, 2019, Vol. 17, e3000528. doi: 10.1371/journal.pbio.3000528.
4. Jablonski K.A., Amici S.A., Webb L.M., Ruiz-Rosado Jde D., Popovich P.G., Partida-Sanchez S., Guerau-de-Arellano M. Novel markers to delineate murine M1 and M2 macrophages. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, e0145342. doi: 10.1371/journal.pone.0145342.
5. Pittet M.J., Michielin O., Migliorini D., Clinical relevance of tumour-associated macrophages. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2022, Vol. 19, pp. 402-421.
6. Wada H., Shibata Y., Abe Y., Otsuka R., Eguchi N., Kawamura Y., Oka K., Baghdadi M., Atsumi T., Miura K., Seino K.I. Flow cytometric identification and cell-line establishment of macrophages in naked mole-rats. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, 17981. doi: 10.1038/s41598-019-54442-1

7. Wentzel A.S., Janssen J.J.E., de Boer V.C.J., van Veen W.G., Forlenza M., Wiegertjes G.F. Fish Macrophages Show Distinct Metabolic Signatures Upon Polarization. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 152. doi: 10.3389/fimmu.2020.00152.

8. Yeramian A., Martin L., Arpa L., Bertran J., Soler C., McLeod C., Modolell M., Palacin M., Lloberas J., Celada A. Macrophages require distinct arginine catabolism and transport systems for proliferation and for activation. *Eur. J. Immunol.*, 2006, Vol. 36, pp. 1516-1526.

Авторы:

Горшкова Е.А. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; инженер I категории отдела иммунологии, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Пуртова С.К. — лаборант, лаборатория молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Дворянинова Е.М. — младший научный сотрудник лаборатории сравнительной геномики и транскриптомики ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Высоких М.Ю. — к.б.н., доцент, заведующий лабораторией молекулярных механизмов старения, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; заведующий лабораторией митохондриальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Недоспасов С.А. — д.б.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; руководитель отдела иммунологии, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва; руководитель направления «Иммунобиология и биомедицина», АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

Authors:

Gorshkova E.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Engineer, Department of Molecular Immunology, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Purtova S.K., Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Dvorianinova E.M., Junior Research Associate, Laboratory of Comparative Genomics and Transcriptomics, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Vysokikh M.Yu., PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Aging, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Head, Laboratory of Mitochondrial Medicine, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Nedospasov S.A., PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Head, Department of Molecular Immunology, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow; Head, Division of Immunobiology and Biomedicine, Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Krasnodar Region, Russian Federation

Поступила 03.04.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 08.04.2024

Received 03.04.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 08.04.2024