

**ОСОБЕННОСТИ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ ГОЛОГО  
ЗЕМЛЕКОПА**

Горшкова Е. А. <sup>1,2</sup>,

Пуртова С. К. <sup>1</sup>,

Дворянинова Е. М. <sup>1</sup>,

Высоких М. Ю. <sup>2,3</sup>,

Недоспасов С. А. <sup>1,2,4</sup>

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

<sup>2</sup> НИИ Физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского МГУ, Москва,  
Россия.

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Москва.

<sup>4</sup> АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная  
территория «Сириус», Краснодарский край, Россия.

**NAKED MOLE-RAT MACROPHAGE POLARIZATION**

Gorshkova E. A. <sup>a, b</sup>,

Purtova S. K. <sup>a</sup>,

Dvorianinova E. M. <sup>a</sup>,

Vyssokikh M. Yu. <sup>b, c</sup>,

Nedospasov S. A. <sup>a, b, d</sup>

<sup>a</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

<sup>b</sup> Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

<sup>c</sup> FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation.

<sup>d</sup> Division of Immunobiology and Biomedicine, Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russia.

## 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, интерлейкин-4.

### **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, interleukin-4.

1 **1 Введение**

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

11 Представление о том, что иммунитет принимает непосредственное  
 12 участие в контроле развития опухолей, в том числе, в контексте старения  
 13 организма, сформировано на основании исследований животных моделей и  
 14 анализа клинических данных. Так, миелоидные клетки в опухолевом  
 15 микроокружении могут способствовать как усилению естественного  
 16 противоопухолевого ответа, так и его торможению. Считается, что  
 17 воспалительные макрофаги (M1) опухолевого микроокружения способны  
 18 подавлять рост опухолей и привлекать активированные клетки адаптивного  
 19 иммунитета, в свою очередь, противовоспалительные макрофаги (M2)  
 20 создают толерогенное окружение, помогая опухоли уходить от иммунного  
 21 надзора [1]. Недавно было показано, что для голых землекопов характерно  
 22 преобладание миелоидной ветви кроветворения [2], в связи с чем можно  
 23 предположить, что именно клетки врожденного иммунитета играют особую  
 24 роль в защите от неоплазий у голого землекопа.

25 Способность приобретать провоспалительный или  
 26 противовоспалительный фенотип макрофагами может быть изучена в модели  
 27 классической и альтернативной поляризации *in vitro*. Впервые такие  
 28 исследования были проведены на клеточной линии перитонеальных  
 29 макрофагов голого землекопа [3], а также на первичных культурах макрофагов  
 30 костного мозга голого землекопа в работе нашей группы [4]. Было показано,  
 31 что как перитонеальные, так и макрофаги костного мозга голого землекопа  
 32 поддаются поляризации в сторону M1 в присутствии липополисахарида и  
 33 рекомбинантного IFN $\gamma$ , приобретая характерные экспрессионные и  
 34 цитокиновые профили, при этом демонстрируя видоспецифичные  
 35 особенности в регуляции метаболизма азота, включая ограниченную  
 36 продукцию оксида азота. С другой стороны, способность макрофагов голого  
 37 землекопа поляризоваться в каноничный фенотип M2 *in vitro* не была  
 38 достоверно показана. В настоящем сообщении мы суммировали ранее  
 39 обнаруженные особенности поляризации, а также проверили дополнительные  
 40 варианты условий альтернативной (M2) поляризации макрофагов голого  
 41 землекопа.

42 **2 Материалы и методы**

43 **Получение макрофагов костного мозга**

44 Для получения первичной культуры макрофагов голого землекопа  
45 костный мозг стерильно вымывали из костей конечностей. Клетки костного  
46 мозга затем подсчитывали и рассаживали в среде DMEM (DMEM с 4,5 г/л  
47 глюкозы, 2 mM L-глутамином, и 1 mM пирувата натрия («Capricorn Scientific»  
48 Германия), а также смесью антибиотиков (Pen Strep, «Gibco», США), 10% FBS  
49 («Capricorn Scientific», Германия) в присутствии 40 нг/мл рекомбинантного M-  
50 CSF мыши («Miltenyi Biotec», Германия). Клетки костного мозга голого  
51 землекопа выращивали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 21 суток при температуре  
52 32°C с добавлением свежей среды на 8, 14 и 18 дни. Для получения макрофагов  
53 костного мозга мыши применялся аналогичный протокол, однако клетки  
54 выращивали в течение семи суток при температуре 37°C.

### 55 Поляризация в противовоспалительных условиях

56 Макрофаги голого землекопа собирали на день 21 и рассаживали из  
57 расчета  $5 \times 10^5$  клеток/мл в среде DMEM, 10% FBS, без добавления фактора  
58 роста макрофагов. Макрофаги мыши рассаживали на день 7. Для индукции  
59 M2-поляризации были использованы различные условия: добавление 20 нг/мл  
60 рекомбинантного интерлейкина-4 мыши (mIL-4, «Miltenyi Biotec»), 20 нг/мл  
61 рекомбинантного интерлейкина-4 человека (hIL-4, «ProgenTech»), в среде  
62 DMEM со стандартным содержанием L-аргинина (0,4 mM), либо в среде с  
63 повышенным содержанием L-аргинина (4 mM). В некоторых опытах для  
64 поляризации M2 был использован дибутирил цАМФ (0,5 мг/мл, N6,2'-о-  
65 дибутириладенозина 3',5'-цикло-монофосфата натрия соль, «Sigma»).  
66 Агенты M2-поляризации добавляли к клеткам на 24 часа, после чего клетки  
67 гомогенизировали для выделения РНК.

### 68 Анализ экспрессии характеристических генов

69 РНК выделяли твердофазным методом при помощи набора EasyPure  
70 RNA Kit («Transgene», Китай), после чего синтезировали кДНК с помощью  
71 набора RevertAid First Strand (Thermo, США). Экспрессию  
72 характеристических генов, ассоциированных с M2-поляризацией, определяли  
73 при помощи метода количественной ПЦР в реальном времени (qRT-PCR). Для  
74 этого использовали готовую смесь для qPCR с интеркалирующим  
75 флуоресцентным красителем SYBR (qPCRmix-HS SYBR+LowROX,  
76 «Евроген», Россия), 1 мкл смеси 10 мкМ праймеров (Таблица 1), 7 мкл воды  
77 (DEPC) и 4 мкл матрицы кДНК. ПЦР осуществляли на платформе Quant Studio  
78 6 («Applied Biosystems»). Расчёт относительной экспрессии генов проводили с  
79 использованием метода 2-ΔΔCt. Параметр ΔΔCt находили путем  
80 нормирования рассчитанного для опытных проб значения ΔCt на среднее  
81 значение ΔCt контрольных образцов. Ct – цикл амплификации, на котором  
82 содержание в реакционной смеси продукта достигает порогового значения,  
83 ΔCt – разница между Ct референсного гена (Actb) и Ct гена интереса (Таблица  
84 1).

85 **3 Результаты и обсуждение**

86 В ходе работы с уникальной моделью долгоживущего грызуна – голого  
87 землекопа, нами был предложен способ получения первичной культуры  
88 макрофагов костного мозга. Отличительной чертой данного метода является  
89 длительное культивирование предшественников костного мозга в течение 21  
90 суток при пониженной температуре (32 °С) – близкой к температуре тела,  
91 наблюдаемой у голых землекопов *in vivo* (Рисунок 1).

92 РНК-секвенирование макрофагов голого землекопа при поляризации в  
93 M1 под действием LPS и IFN $\gamma$  показало повышение экспрессии сигнатурных  
94 генов, характерных для данного типа ответа у наиболее хорошо изученного в  
95 данной модели организма – мыши [5], таких как *Cd38*, *Acod1*, *Tnf* [4]. Вместе с  
96 этим, были обнаружены отличные от мыши тенденции в дифференциальной  
97 экспрессии генов, ассоциированных с метаболизмом аргинина (Таблица 2).  
98 Так, в транскриптомах M0, M1 и M2 макрофагов голого землекопа не  
99 детектировались транскрипты гена *Nos2*, кодирующего индуцибельную NO-  
100 синтазу (iNOS), в то время как у мыши этот ген сверхэкспрессирован в M1  
101 макрофагах. Интересно, что у голых землекопов не изменялась экспрессия  
102 гена *Slc7a2*, кодирующего переносчик аргинина CAT2. Аргинин является  
103 конкурентным субстратом для iNOS и аргиназы 1, в связи с чем достаточное  
104 присутствие внутриклеточного аргинина важно для поляризации [6]. У мышей  
105 *Slc7a2* сверхэкспрессирован как в M1, так и в M2 макрофагах (Табл. 2).

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

112 В ходе настоящей работы мы проверили другие условия  
113 противовоспалительной поляризации, которые потенциально могут вызывать  
114 изменение экспрессии M2-характеристических генов в макрофагах голого  
115 землекопа – рекомбинантный IL-4 человека, среды с добавлением L-аргинина,  
116 а также неспецифичный M2-активатор - цАМФ. Для сравнения аналогичные  
117 условия M2-поляризации были проверены на культурах макрофагов костного  
118 мозга мыши, полученных в стандартных условиях (Рис. 2А). Для анализа было  
119 выбрано несколько генов, ярко коррелирующих с приобретением M2-  
120 фенотипа макрофагами, – *Arg1*, а также *Mrc1* (маннозный рецептор CD206),  
121 *Egr2* (транскрипционный фактор) [5; 7].

122 Парное выравнивание белковой последовательности IL-4 голого  
123 землекопа показало сходство на уровне около 60% аминокислот как для IL-4  
124 мыши (61,4%), так и человека (58,7%). В свою очередь, уровень сходства  
125 между ортологами IL-4 мыши и человека составляет 56,5% (Рис. 2Б).

126 Оказалось, что IL-4 человека не вызывает изменения экспрессии *Arg1*, *Mrc1* и  
127 *Egr2* относительно M0 в макрофагах голого землекопа (Рис. 2В). Кроме того,  
128 M2-поляризация также не происходит в макрофагах мыши при добавлении IL-  
129 4 человека (Рис. 2Г). Судя по всему, уровень различий в аминокислотном  
130 составе между доступными рекомбинантными вариантами IL-4 достаточен  
131 для того, чтобы данный цитокин не имел кросс-видовой активности, что  
132 представляет собой явное ограничение модели, применяемой в настоящем или  
133 в подобных ему исследованиях [3].

134 Исходя из данных об отсутствии изменения уровня экспрессии *Slc7a2*, как  
135 в условиях M1, так и M2 поляризации, у голого землекопа (Табл. 2), мы  
136 предположили, что клеткам может быть необходимо большее количество L-  
137 аргинина в культуральной среде [6]. Однако, увеличение концентрации  
138 аргинина в среде в 10 раз не привело к изменениям экспрессии M2-генов у  
139 голого землекопа (Рис. 2В). У мышей статистически значимых различий по  
140 экспрессии генов интереса в M2-макрофагах, активированных в стандартной  
141 среде и среде с повышенным аргинином – также не наблюдалось (Рис. 2Г), по  
142 всей видимости, выбранная нами концентрация аргинина не влияет на степень  
143 выраженности M2-фенотипа макрофагов.

144 Наконец, как альтернативный подход к проблеме полноценности  
145 взаимодействия IL-4 мыши и человека с рецепторами голого землекопа в  
146 качестве неспецифического активатора M2 фенотипа был использован  
147 дибутирил цАМФ, способный проникать внутрь клеток [8]. В макрофагах  
148 мышей экспрессия гена *Arg1* повышалась, как при активации IL-4, так и  
149 цАМФ, с другой стороны, цАМФ не изменял экспрессии *Mrc1* и *Egr2* (Рис.  
150 2Г). При этом в макрофагах голого землекопа стимуляция цАМФ не  
151 приводила к повышению экспрессии *Arg1* (Рис. 2В).

#### 152 4 Заключение

153 Поляризация макрофагов костного мозга голого землекопа несет  
154 видоспецифичные особенности. Так, отличительной чертой M1 макрофагов  
155 голого землекопа является отсутствие продукции оксида азота и  
156 реорганизация транскрипционной программы, ассоциированной с этим  
157 процессом. Макрофаги голого землекопа, активированные рекомбинантным  
158 IL-4, не приобретали характерные для противовоспалительных макрофагов  
159 черты. В ходе работы были проверены дополнительные условия M2-  
160 поляризации макрофагов голого землекопа, однако никакие из них также не  
161 привели к изменению экспрессии ожидаемых M2-ассоциированных генов. Мы  
162 предполагаем, что доступные варианты рекомбинантного IL-4 могут иметь  
163 недостаточную степень консервативности для того, чтобы взаимодействовать  
164 с рецепторами на клетках голого землекопа. Однако, вместе с этим, отсутствие  
165 повышения экспрессии *Arg1*, ключевого гена M2-ответа, в ответ на цАМФ в  
166 макрофагах голого землекопа, в отличие от клеток мыши, может указывать на  
167 то, что развитие противовоспалительного фенотипа имеет видоспецифичные

168 особенности. Полноценное доказательство этой гипотезы требует постановки  
169 опытов с нативным или рекомбинантным цитокином IL-4 голого землекопа.

170 **Благодарности**

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

ТАБЛИЦЫ

**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
<i>Actb</i>	<i>H.gl</i>	GCGCTCTTTCAGCCTTCTT T	TTGGCATAGAGGTCCTTG CG
<i>Arg1</i>		CATCGGAGCCCCTTTCTC AA	ACCAGCATATCTCAACGC CG
<i>Egr2</i>		AATCTGCCCCCTTCTTTCG G	CCACTCCGTTCATCTGGT CA
<i>Mrc1</i>		AGCTTTGACTGCCTCGAC TG	GTGGTCTTGTGTATTAC CTTTTGT
<i>Actb</i>	<i>M.mu</i>	CTCCTGAGCGCAAGTACT CTGTG	TAAAACGCAGCTCAGTAA CAGTCC
<i>Arg1</i>		TGAGGAAAGCTGGTCTGC TG	GGCCAGAGATGCTTCCAA CT
<i>Egr2</i>		ATCCTAGGCTCAGTTCAA CC	ATCATGCCATCTCCCGC
<i>Mrc1</i>		TACTTGGACGGATAGATG GAGG	CATAGAAAGGAATCCAC GCAG

**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

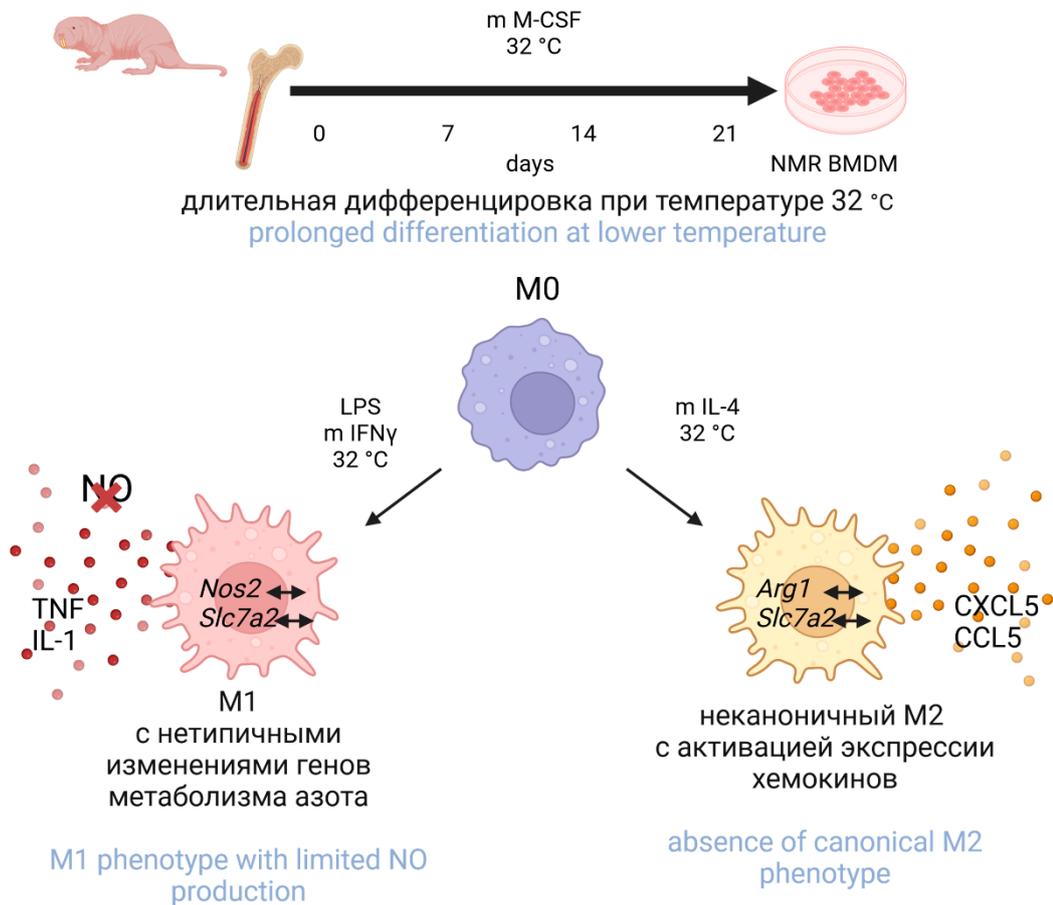
**Примечания:** LogFC – логарифм кратного изменения, FDR – скорректированные значения p-value с поправкой на множественное сравнение при анализе дифференциальной экспрессии. N.d. – не было обнаружено транскриптов, n.s. – изменение не достоверно статистически.

**Notes:** 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.

РИСУНКИ

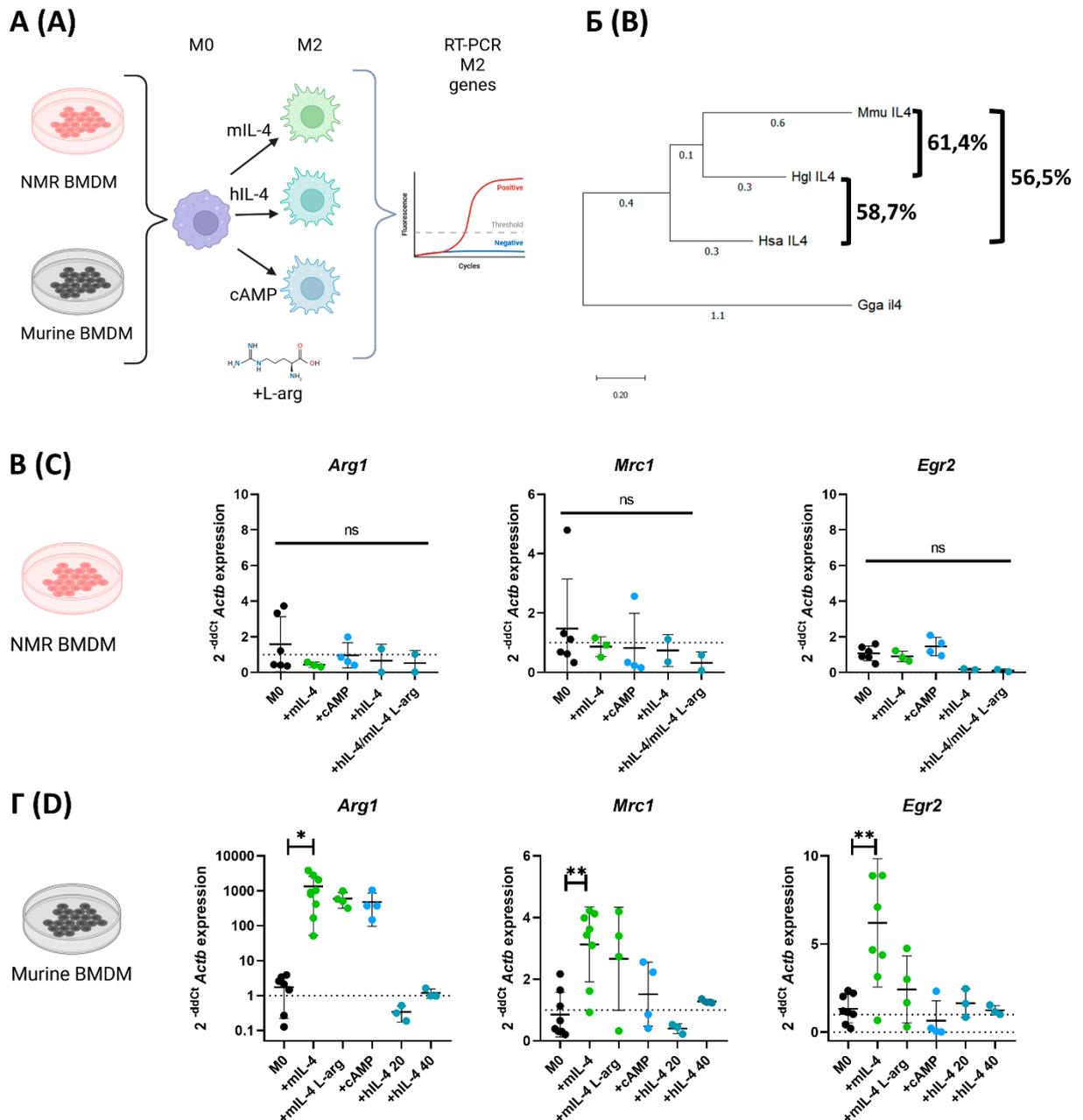
**Рисунок 1.** Особенности дифференцировки и поляризации макрофагов голого землекопа.

**Figure 1.** Naked mole-rat macrophage differentiation and polarization.



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

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



**Примечания:** 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 – *Galus galus*) 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 (mIL4/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 (mIL4 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.

**Notes:** 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* – *Galus galus* 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.

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Горшкова Екатерина Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных механизмов иммунитета, институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН; адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ИМБ РАН;

телефон: 8(499)135-23-11;

факс: 8 (499) 135-14-05;

e-mail: [gorshsama@gmail.com](mailto:gorshsama@gmail.com)

**Gorshkova Ekaterina** – PhD, Research Associate, laboratory of molecular mechanisms of immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS; telephone: 8(499)135-23-11;

fax: 8 (499) 135-14-05;

e-mail: [gorshsama@gmail.com](mailto:gorshsama@gmail.com)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Пуртова С. К.** – лаборант, лаборатория молекулярных механизмов иммунитета, институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва;

**Purtova S. K.** – laboratory assistant, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow;

**Дворянинова Е. М.** – Junior Research Associate, Laboratory of Comparative Genomics and Transcriptomics, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow;

**Высоких М. Ю.** – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией молекулярных механизмов старения, НИИ Физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского МГУ, Москва; заведующий лабораторией митохондриальной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

**Vyssokikh M. Yu.** – PhD, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Aging, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation;

**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, Москва; руководитель отдела иммунологии, НИИ Физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского МГУ, Москва; руководитель направления «Иммунобиология и биомедицина» в Научно-технологическом университете «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия;  
**Nedospasov S. A.** – PhD, Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow; Head, Department of Molecular Immunology, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Head, Division of Immunobiology and Biomedicine, Sirius University of Science and Technology, Krasnodar Region, Russian Federation.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ОСОБЕННОСТИ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ ГОЛОГО ЗЕМЛЕКОПА  
NAKED MOLE-RAT MACROPHAGE POLARIZATION

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

МАКРОФАГИ ГОЛОГО ЗЕМЛЕКОПА

NAKED MOLE-RAT MACROPHAGES

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

**Keywords:** naked mole-rat, macrophage, polarization, NO-synthase, arginase, interleukin-4.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 2.

03.04.2024

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Pittet M.J., Michielin O., and Migliorini D., Clinical relevance of tumour-associated macrophages. Nat Rev Clin Oncol, 2022, Vol. 19, pp. 402-421.	-	DOI: 10.1038/s41571-022-00620-6
2	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., and Buffenstein R., Single-cell transcriptomics of the naked mole-rat reveals unexpected features of mammalian immunity. PLoS Biol, 2019, Vol. 17, pp. e3000528.	-	DOI:10.1371/journal.pbio.3000528
3	Wada H., Shibata Y., Abe Y., Otsuka R., Eguchi N., Kawamura Y., Oka K.,	-	DOI: 10.1038/s41598-019-54442-1

	Baghdadi M., Atsumi T., Miura K., and Seino K.I., Flow cytometric identification and cell-line establishment of macrophages in naked mole-rats. <i>Sci Rep</i> , 2019, Vol. 9, pp. 17981.		
<b>4</b>	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., and Nedospasov S.A., Macrophages from naked mole-rat possess distinct immunometabolic signatures upon polarization. <i>Front Immunol</i> , 2023, Vol. 14, pp. 1172467.	-	DOI: 10.3389/fimmu.2023.1172467
<b>5</b>	Colombo G., Pessolano E., Talmon M., Genazzani A.A., and Kunderfranco P. Getting everyone to agree on gene signatures for murine macrophage polarization in vitro. <i>PLoS One</i> , 2024, Vol. 19, pp e0297872.	-	DOI: 10.1371/journal.pone.0297872

6	Yeramian, L. Martin, L. Arpa, J. Bertran, C. Soler, C. McLeod, M. Modolell, M. Palacin, J. Lloberas, and A. Celada, Macrophages require distinct arginine catabolism and transport systems for proliferation and for activation. Eur J Immunol, 2006 Vol. 36, pp. 1516-26.	-	DOI: 10.1002/eji.200535694
7	Jablonski K.A., Amici S.A., Webb L.M., Ruiz-Rosado Jde D., Popovich P.G., Partida-Sanchez S., and Gueraude-Arellano M., Novel Markers to Delineate Murine M1 and M2 Macrophages. PLoS One, 2015, Vol. 10, pp. e0145342.	-	DOI: 10.1371/journal.pone.0145342
8	Wentzel A.S., Janssen J.J.E., de Boer V.C.J., van Veen W.G., Forlenza M., and Wiegertjes G.F., Fish Macrophages Show Distinct Metabolic Signatures Upon Polarization. Front Immunol, 2020, Vol 11 p. 152.	-	DOI: 10.3389/fimmu.2020.00152

--	--	--	--