

Стафеев Ю. С.^{1,2}, Меньшиков М. Ю.¹, Ткачук В. А.^{1,2}, Парфёнова Е. В.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва

РОЛЬ МАКРОФАГОВ В РЕПАРАЦИИ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК В ЦЕЛЯХ РЕГУЛЯЦИИ ПОСТИНФАРКТНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИОКАРДА

Ключевые слова: макрофаги, инфаркт миокарда, иммунометаболизм.

Ссылка для цитирования: Стафеев Ю. С., Меньшиков М. Ю., Ткачук В. А., Парфёнова Е. В. Роль макрофагов в репарации миокарда после повреждения и перспективы метаболического перепрограммирования иммунных клеток в целях регуляции постинфарктного восстановления миокарда. *Кардиология*. 2017;57(12):53–59.

РЕЗЮМЕ

Новым направлением в современной экспериментальной кардиологии является разработка подходов к коррекции репарации после инфаркта миокарда (ИМ) с использованием специфических воздействий на иммунные клетки организма. Одной из основных мишеней для такого воздействия является процесс поляризации макрофагов в зоне ИМ. Провоспалительные М1-макрофаги способствуют худшей репарации повреждения миокарда, в отличие от М2-макрофагов, дающих прорегенеративные эффекты. В настоящее время существуют 2 основных способа целевой доставки агентов, необходимых для перепрограммирования макрофагов из типа М1 в тип М2 с помощью липоидных частиц и гликанинкапсулированных частиц. В качестве модулирующих агентов обычно используют малые интерферирующие РНК и другие генетические конструкции. Оба эти подхода в настоящее время ожидают своего клинического применения. Наиболее физиологичный подход к перепрограммированию иммунных клеток может заключаться в попытках переключения метаболизма иммунной клетки с гликолитического на окислительный, что позволяет макрофагам переходить из фенотипа М1 в фенотип М2. Среди возможных биомишеней для перепрограммирования макрофагов стоит выделить белковый комплекс mTORC1, блокирование которого способствует окислительному метаболизму, и транскрипционный фактор HIF-1α, блокирование которого также способствует переключению метаболизма с гликолитического на окислительный.

Stafeev I. S.^{1,2}, Menshikov M. Y.¹, Tkachuk V. A.^{1,2}, Parfyonova Ye. V.^{1,2}

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

THE ROLE OF MACROPHAGES IN REPAIR OF INJURED MYOCARDIUM AND PERSPECTIVES OF METABOLIC REPROGRAMMING OF IMMUNE CELLS FOR MYOCARDIAL POST-INFARCTION RECOVERY

Keywords: macrophages; myocardial infarction; immunometabolism.

For citation: Stafeev I. S., Menshikov M. Y., Tkachuk V. A., Parfyonova Ye. V. *The Role of Macrophages in Repair of Injured Myocardium and Perspectives of Metabolic Reprogramming of Immune Cells for Myocardial Post-Infarction Recovery. Kardiologiia*. 2017;57(12):53–59.

SUMMARY

A new trend in modern experimental cardiology is the development of approaches to correction of reparation after myocardial infarction (MI) with the use of specific effects on immune cells. One of the main targets for such interventions is the process of macrophage's polarization in the infarction zone. Proinflammatory M1-macrophages contribute to hampered myocardial repair, in contrast to M2-macrophages that promote regeneration. Currently, there are two main ways of targeted delivery of agents necessary for macrophage reprogramming – inlipoid and inglycan-encapsulated particles. As modulating agents, small interfering RNA and other genetic constructions are usually used. Both these approaches are currently awaiting their translation into cardiology. The most physiological approach to reprogramming of immune cells may consist in attempts to switch the metabolism of the immune cell from glycolytic to oxidative, which allows macrophages to switch from M1 to M2 phenotype. Among possible targets for macrophage reprogramming, it is worthwhile to isolate the protein complex mTORC1, the blocking of which promotes oxidative metabolism, and the transcription factor HIF-1α, the blocking of which also facilitates the switching of the metabolism from glycolytic to oxidative one.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и инвалидизации населения в современном мире. Преобладающим ССЗ в структуре заболеваемости является инфаркт миокарда (ИМ) [1], приводящий к развитию постинфарктной сердечной недостаточности. В настоящее время основные подходы к лечению больных ИМ направлены на восстановление кровотока к поврежденному участку миокарда с помощью тромболитических препаратов, эндоваскулярных и хирургических методов. Однако восстановление кровотока после ишемического состояния сопровождается реперфузионным повреждением кардиомиоцитов, вызванным свободными радикалами и приводящим к некрозу и апоптозу клеток.

Развитие некроза при ИМ индуцирует привлечение клеток иммунной системы в участок повреждения. Первой реакцией на повреждение является аккумуляция нейтрофилов, и этот процесс характеризует начало острой фазы асептического воспаления, которая длится около 24 ч. Помимо нейтрофилов, в поврежденную ткань в острую фазу воспаления привлекаются также моноциты. Под действием сигналов повреждения (молекулярные паттерны повреждения, внеклеточная ДНК, гипоксические условия) происходит дифференцировка моноцитов в макрофаги провоспалительного фенотипа (M1-макрофаги), которые имеют высокую фагоцитарную активность, а также способны секретировать провоспалительные цитокины (α -фактор некроза опухоли и интерлейкины – ИЛ 1 β , 6, 8 и т. д.). Нейтрофилы и провоспалительные макрофаги стабилизируются сигналами повреждения (фрагментами разрушенных клеток, цитокинами), находящимися в зоне инфаркта, и в острой фазе воспаления занимаются удалением поврежденных клеток. При снижении концентрации факторов повреждения в зоне инфаркта происходит процесс «разрешения» воспаления – иммунные клетки с ярко выраженным провоспалительным фенотипом заменяются клетками с секреторным противовоспалительным фенотипом [2], что важно для обеспечения процесса репарации. Элиминирование нейтрофилов осуществляется двумя основными механизмами – апоптотическим и фагоцитарным (с помощью M1-макрофагов), макрофаги же осуществляют переключение своего фенотипа с провоспалительного (M1) на противовоспалительный (M2) [3, 4].

Переключение фенотипа M1 на M2 макрофагов вызывается паракринным действием других клеток (например, регуляторных T-лимфоцитов – ИЛ-10, ИЛ-14, TGF β и др.) [5]. Процесс переключения фенотипа реализуется через снижение активности ядерного фактора κ B (nuclear factor κ B – NF- κ B) и других провоспалительных транскрипционных факторов и дальнейшее повышение активности PPAR γ и других противовоспалительных транс-

крипционных факторов. В конечном итоге происходит переключение экспрессии генов на паттерны генов, ассоциированные с противовоспалительной активностью клеток. Секреторная активность M2-макрофагов способствует репарации повреждения, при этом поддерживаясь механизмом аутокринного усиления экспрессии противовоспалительных цитокинов и факторов роста. Таким образом, M2-макрофаги являются важным фактором репарации повреждения миокарда после инфаркта [6, 7].

Известно, что M2-макрофаги обладают проангиогенными и прорегенеративными свойствами, в том числе за счет влияния на активность стволовых и прогениторных клеток, что способствует лучшему заживлению и восстановлению ткани после повреждений. Поэтому перспективным направлением в биомедицине является поиск возможностей к сдвигу баланса M1-/M2-макрофагов в сторону M2-макрофагов. Необходимо отметить, что сдвигать баланс популяции макрофагов в сторону фенотипа M2 стоит не ранее второй половины острого периода ИМ, т. е. в репаративную фазу процесса заживления раны (на 4–6-й день). M1-макрофаги секретировать фактор роста эндотелия сосудов [8] и способствуют деградации внеклеточного матрикса, необходимой для ангиогенеза и утилизации клеточного дебриса [9]. Поэтому наличие провоспалительных клеток в острейшем периоде ИМ необходимо [10]. Однако в ряде случаев баланс про- и противовоспалительных иммунных клеток в тканях может быть сдвинут в сторону провоспалительного фенотипа. Так, атеросклероз сопровождается повышенной инфильтрацией моноцитами стенки сосуда и повышенным системным воспалением [11, 12]. Аналогичная ситуация характерна и для метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и ряда других заболеваний [13]. Поэтому направленное изменение баланса иммунных клеток в сторону противовоспалительного фенотипа может значительно улучшать показатели постинфарктного заживления [7, 14].

M2-макрофаги способствуют восстановлению поврежденного миокарда, активно синтезируя коллагеновый матрикс. Данный процесс усиливается фактором, стимулирующим M2-поляризацию – ИЛ-4, который способен запускать экспрессию аргиназы [15], а активность этого фермента имеет большое значение для синтеза коллагена – основного белка внеклеточного матрикса для репарации миокарда после повреждения. Аргиназа превращает L-аргинин в L-орнитин, чем способствует формированию L-пролина, который необходим для формирования структуры коллагена [16]. Другие факторы, секретлируемые M2-макрофагами, также необходимы для репарации. В качестве примера можно рассмотреть один из индукторов и аутокринно поддерживающих поляризацию макрофагов цитокинов – ИЛ-13. Он индуцирует входение

кардиомиоцитов в клеточный цикл. Так, при культивировании неонатальных кардиомиоцитов крысы в присутствии ИЛ-13 их ядра окрашиваются антителами против маркера пролиферации Ki67 и бромдезоксимуридина (метод оценки скорости пролиферации и распределения клеток по фазам клеточного цикла), а также киназы Aurora B (маркер сегрегации хромосом в митозе) [17].

Исследование роли как резидентных, так и привлеченных из кровотока макрофагов в миокарде в норме и при патологии является активно изучаемой областью мировых кардиоиммунологических исследований, потому фундаментальные основы практического применения макрофагов в кардиологии находятся на стадии активной разработки. Даже при наличии возможностей получения макрофагов для аутологической трансплантации (выделение макрофагов из образца крови пациента, культивирование и поляризация), целевая доставка подготовленных поляризованных макрофагов в зону инфаркта возможна только в случаях успешного восстановления кровотока по артерии, закупорка которой явилась причиной инфаркта.

Несмотря на существующие ограничения, работы в этом направлении ведутся в области экспериментальной кардиологии на клеточных и животных моделях. Прежде всего, провоспалительные макрофаги являются очень удобной мишенью для доставки терапевтических агентов, так как обладают способностью к фагоцитозу. Один из примеров – использование липоидных наночастиц в доставке малой интерферирующей РНК, блокирующей экспрессию рецептора MCP-1 (monocyte chemoattractant protein type 1, белок – привлекающий моноциты, 1-го типа) – основного рекрутирующего цитокина для провоспалительных клеток [18, 19]. С помощью фагоцитоза макрофаги способны захватывать липоидные наночастицы, что позволяет добиться значительного смещения баланса в сторону противовоспалительной популяции макрофагов и улучшения восстановления миокарда. Однако, поскольку в данной ситуации воздействие являлось системным, захват липоидных наночастиц резидентными макрофагами миокарда не являлся специфическим, и большая часть введенных частиц оказывалась в селезенке, почках и печени [20]. MCP-1 является не единственной мишенью для такого типа воздействия. Аналогичная работа была выполнена с использованием малой интерферирующей РНК к транскрипционному фактору IRF5 (интерферончувствительный фактор 5-го типа), который отвечает за поляризацию наивных макрофагов по M1-фенотипу [21]. Данная методика была эффективна в лечении экспериментального ИМ, однако применение этого подхода в практической медицине затрудняют такие факторы, как системность действия и высокая токсичность липоидных наночастиц.

Современные исследования показывают, что имеет принципиальную возможность направленной доставки генетических конструкций в тканевые резидентные макрофаги. В настоящее время разработан метод целевой доставки генетических конструкций в макрофаги висцеральной жировой ткани с помощью интраперитонеального введения гликанинкапсулированных частиц, содержащих малые интерферирующие РНК (glican-encapsulated siRNA particles – GeRP). В исследовании показано полное биораспределение флуоресцентно меченных частиц по различным тканям организма, однако меченные GeRPs обнаруживаются лишь в висцеральной жировой ткани, причем не в периренальных или мезентериальных жировых депо, а специфически в околосеменниковом жировом депо. Механизмы такой направленности данных частиц при интраперитонеальном введении в настоящее время не изучены, однако даже такая узкоспециализированная направленность действия на резидентные макрофаги (макрофаги околосеменниковой жировой ткани) при введении мышам в модели высокожировой диеты малой интерферирующей РНК против α -фактора некроза опухоли снижает системный воспалительный фон, а также показатели углеводного обмена по результатам теста на толерантность к глюкозе [22]. Аналогичная ситуация наблюдается при внутривенном введении мышам в хвостовую вену GeRPs. Показано, что гликановые частицы при внутривенном введении локализуются только в купферовских клетках печени. Поэтому в качестве противовоспалительного воздействия в модели высокожировой диеты использовали малые интерферирующие РНК для NF- κ B в GeRPs. Данные частицы локализовались в купферовских клетках печени и улучшали метаболические показатели животных, содержащихся на высокожировой диете, по результатам теста на толерантность к глюкозе [23]. Данная методология нацелена специфически на модификацию резидентных тканевых макрофагов и теоретически может быть использована для перикардального введения малых интерферирующих РНК в гликанинкапсулированных частицах. Этот метод имеет ряд преимуществ перед липоидными наночастицами (направленное действие, низкая токсичность), однако он все равно основан на генетической модификации клеток организма, что диктует необходимость тщательной оценки его безопасности.

Наиболее перспективным подходом к смещению баланса популяции макрофагов к противовоспалительному фенотипу представляется так называемое метаболическое перепрограммирование клеток. Значительное преимущество метаболического перепрограммирования перед любыми воздействиями генетической при-

роды – его полная биобезопасность, сочетаемая с традиционной фармакодинамикой и фармакокинетикой. Все эти компоненты совершенно необходимы для практического использования данного биомедицинского подхода. Пионерами в области метаболического перепрограммирования клеток стоит считать исследователей в области онкологии – впервые именно на опухолевых клетках было установлено существование эффекта Варбурга. Этот эффект заключается в том, что клетки опухоли получают энергию преимущественно за счет гликолиза, а не за счет окислительно-восстановительного метаболизма, в большей степени присущего нормальным клеткам. Необходимо отметить, что эффект Варбурга и гликолитический метаболизм характерны в основном для покоящихся клеток солидных опухолей, в то время как в процессе метастазирования при эпителиально-мезенхимальном переходе и переключении фенотипа раковой клетки с покоящегося на промигранторный происходит также переключение метаболизма с гликолитического типа на активное митохондриальное дыхание [24]. Поэтому при выборе направления метаболического перепрограммирования ориентируются на тип опухоли, ее способность к метастазированию, а также на возможный метаболизм клеток метастазов, характерных для опухоли данного типа. На примере рака молочной железы показано наличие метастазов печени с гликолитическим метаболизмом и метастазов костной ткани и легких с окислительным метаболизмом [25].

Стратегии метаболического переключения уже используются в практической онкологии. Большинство из применяемых для этого препаратов были обнаружены в ходе скрининга существующих препаратов на онкотоксические свойства [26]. Одним из примеров является сульфасалазин, который классически использовался для терапии ревматоидного артрита и язвенного колита, а теперь применяется и в онкологии для лечения опухолей желудка, немелкоклеточного рака легких, а также метастазов рака молочной железы. Механизм действия на опухолевые клетки заключается в специфическом ингибировании транспортеров цистеина, что нарушает синтез восстановленного глутатиона и делает раковые клетки уязвимыми к окислительному стрессу, который неизбежно возникает при эпителиально-мезенхимальном переходе, сопровождающемся усилением хемотактических свойств и митохондриального метаболизма [27]. Другим примером может являться терфенадин, обычно применяемый для лечения аутоиммунного дерматита. Данный препарат в онкологии используется в лечении меланомы. Терфенадин является антагонистом гистаминового рецептора H1, действуя через блокирование опухолевого ангиогенеза (выключает секрецию фактора роста

эндотелия сосудов тучными клетками гипоксической зоны опухоли) и стимуляцию апоптоза, индуцируемого активными формами кислорода, и аутофагии в клетках меланомы [28, 29]. Однако описанные препараты не оказывают непосредственного действия на смещение баланса метаболизма, а лишь создают условия, при которых метаболическое переключение с покоящегося гликолитического состояния опухоли на митохондриальное дыхание оказывается фатальным для опухолевой клетки. В настоящее время единственным используемым препаратом, который предотвращает переключение метаболизма опухолевой клетки с гликолитического на окислительно-восстановительный, является метформин. Обычно он используется в качестве антидиабетического препарата для восстановления инсулиновой чувствительности клеток через активацию сигнального каскада АМФ-зависимой киназы (АМПК; AMP-dependent kinas). Однако активная АМПК также способна блокировать белковый комплекс mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex type 1 – мишень рапамицина млекопитающих), который является сенсором аминокислот, и его блокировка не дает клеткам опухоли переключать свой метаболизм на окислительный, что также блокирует миграцию опухолевых клеток и метастазирование [30, 31]. Все описанные фармакологические подходы можно использовать для метаболической регуляции метастазирования опухолей.

В настоящее время установлено, что переключение метаболизма с гликолитического на окислительный свойственно и иммунным клеткам в процессе поляризации от провоспалительного фенотипа к противовоспалительному. Это показано на примере как макрофагов [32, 33], так и дендритных клеток [33, 34] и Т-клеток [35, 36]. В современной литературе рассматриваются 2 основных триггерных точки для переключения метаболизма и, соответственно, фенотипа иммунных клеток. Одной точкой является фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), другой – киназа mTOR [37]. Рассмотрим на примере процесса разрешения воспаления в зоне инфаркта принцип переключения метаболизма для макрофагов. Как обсуждалось выше, в зону острого ИМ первыми попадают провоспалительные макрофаги, которые имеют гликолитический метаболизм. Условия в инфарктной зоне (ишемия и гипоксия) способствуют поддержанию провоспалительного фенотипа и активной работе провоспалительных макрофагов. Все это происходит при стабилизации фактора HIF-1 α под действием гипоксии. Кроме того, в ишемических условиях происходит блокировка mTORC1, так как в зону инфаркта нарушено поступление нутриентов, в частности, аминокислот. Данные процессы поддерживают

гликолитический метаболизм и провоспалительный фенотип макрофагов в острую фазу ИМ. В подострой фазе происходит постепенное уменьшение гипоксии, что сопровождается деградацией HIF-1 α , снижением воспалительного фона и восстановлением кровоснабжения зоны инфаркта, что способствует приходу нутриентов и запуску mTORC1, как аминокислотного сенсора, а также запуску окислительного метаболизма, что способствует переходу макрофагов в противовоспалительный фенотип (M2). Однако, как уже отмечалось, при многих заболеваниях, сопутствующих ИМ (метаболический синдром, распространенный атеросклероз и т. д.), воспалительный фон бывает повышен, что блокирует или замедляет переход макрофагов в противовоспалительный регенеративный фенотип.

Таким образом, для смещения баланса популяции макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа в постинфарктном периоде необходимо либо снимать эффект HIF-1 α (блокировка сайтов связывания с ДНК, стимуляция протеосомной деградации), либо активировать mTORC1. Среди малых молекул известен ингибитор связывания HIF-1 α со специфическим участком ДНК HRE (hypoxia responsive element – элемент генома, чувствительный к гипоксии). Этот ингибитор носит название KC7F2 и имеет потенциал к использованию, но пока исследовался только в клеточных и животных моделях [38, 39]. В частности, на различных клеточных линиях раковых клеток (MCF7, PC3, U251MG, LN2308) было показано значительное снижение экспрессии HIF-1 α , а также снижение HRE-зависимой транскрипции генов под действием KC7F2 [40]. Допустимо использование этого ингибитора и в животных моделях – в частности, блокирование HIF-1 α с помощью KC7F2 использовали для исследований генеза эпилепсии у грызунов [39]. Но в моделях кардиологических заболеваний KC7F2 еще не был использован. Следует подчеркнуть, что к ингибированию HIF-1 α , отвечающего за активацию ангиогенеза при ишемии, необходимо подходить с крайней осторожностью, так как это может оказаться небезопасным в постинфарктном миокарде.

Активация АМРК способствует блокированию сенсора аминокислот mTORC1, подавляя тем самым функцию аминокислотных транспортеров, поэтому клетка лишается аминокислотной составляющей питания и переходит на гликолитический метаболизм. Специфические активаторы mTORC1 на данный момент отсутствуют, поэтому для возможного химического воздействия стоит обратиться к блокаторам АМРК, которые оказывают опосредованный, но необходимый эффект на активацию mTORC1 и, соответственно, активацию митохондриального метаболизма. Наиболее распространенными блокаторами АМРК на настоящий

момент являются производные дорзоморфина, однако их действие, связанное с ингибированием АМРК, исследовано только в клеточных и животных моделях [41, 42]. На мышечных клетках и эмбриональных кардиомиоцитах показано, что действие дорзоморфина связано со стимуляцией клеток к дифференцировке [43, 44], а на клетках рака молочной железы – со стимуляцией их мезенхимально-эпителиального перехода [45]. Это позволяет предполагать, что производные дорзоморфина могут быть полезными как в терапии метастазирующих опухолей, так и в стимуляции противовоспалительной поляризации макрофагов [46].

Суммируя изложенное, необходимо отметить, что в настоящее время существуют биомиметики и их низкомолекулярные модуляторы, способные воздействовать на метаболическую программу макрофагов и стимулировать их поляризацию по противовоспалительному фенотипу [47, 48]. Однако открытыми остаются крайне важные вопросы целевой доставки этих химических соединений в макрофаги, так как системное действие в данной стратегии является крайне нежелательным из-за того, что данные комбинации препаратов потенциально могут быть как канцерогенны, так и вредны для других процессов, важных для репарации миокарда. Возможные пути решения проблемы целевой доставки могут заключаться в изучении возможности перикардального введения инкапсулированных комбинаций химических и генетических препаратов, блокирующих гликолитический метаболизм макрофагов и стимулирующих окислительное фосфорилирование. В настоящее время достигнуты значительные успехи в области интраперикардального введения других препаратов, в частности пептида периостина. Показано, что при экспериментальном ИМ у мини-свиней введение периостина в составе гидрогелей стимулирует ангиогенез в постинфарктной зоне [49]. В модели экспериментального ИМ у мышей также было показано, что прямое интраперикардальное введение противовоспалительных макрофагов способствует улучшению физиологических показателей в постинфарктном периоде [7]. Данные исследования позволяют надеяться на решение проблемы целевой доставки в резидентные макрофаги миокарда химических или генетических факторов, индуцирующих перепрограммирование макрофагов в противовоспалительный фенотип, что позволит приблизиться к трансляции в практическую медицину концепции прорегенеративного перепрограммирования резидентных иммунных клеток в местах повреждения.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-15-00181.

Сведения об авторах:

Стафеев Ю. С. – лаборант-исследователь лаборатории ангиогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва; аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

Парфёнова Е. В. – д.м.н., проф., руков. лаборатории ангиогенеза, директор «Института экспериментальной кардиологии» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва; д.м.н., проф., руков. лаборатории постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

Меньшиков М. Ю. – д.биол.н., вед.н.с. лаборатории ангиогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва.

Ткачук В. А. – д.биол.н., акад. РАН, руководитель лаборатории молекулярной эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва; д.биол.н., акад. РАН, зав. кафедрой биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, декан факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

E-mail: yuristafeev@gmail.com

Information about the author:

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Iurii S. Stafeev – PhD-student, junior researcher.

E-mail: yuristafeev@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Statistical report "World Health Statistics", 2014.
2. Ortega-Gomez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol Med* 2013;5:661–674. DOI: 10.1002/emmm.201202382.
3. Heidt T., Courties G., Dutta P. et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ Res* 2014;115:284–295. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303567.
4. Weinberger T., Schulz C. Myocardial infarction: a critical role of macrophages in cardiac remodeling. *Front Physiol* 2015;6:1–8. DOI:10.3389/fphys.2015.00107.
5. Hoffman U., Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing and remodeling after myocardial infarction. *Circ Res* 2015;16:354–367. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.304072.
6. De Couto G., Liu W., Tseliou E. et al. Macrophages mediate cardioprotective cellular postconditioning in acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 2015;125:3147–3162. DOI:10.1172/JCI81321.
7. Shiraishi M., Shintani Y., Shintani Y. et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart. *J Clin Invest* 2016;126:2151–2166. DOI: 10.1172/JCI85782.
8. Grunewald M., Avraham I., Dor Y. et al. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention and role of accessory cells. *Cell* 2006;124:175–189. DOI:10.1016/j.cell.2005.10.036.
9. Moldovan N., Goldschmit-Clermont P., Parker-Thornburg J. et al. Contribution of monocytes/macrophages to compensatory neovascularization: the drilling of metalloelastase-positive tunnels in ischemic myocardium. *Circ Res* 2000;87:378–384. DOI:10.1161/01.RES.87.5.378.
10. Ogle M., Segar C., Sridhar S., Botchwey E. Monocytes and macrophages in tissue repair: implications for immunoregenerative biomaterial design. *Exp Biol Med* 2016;241:1084–1097. DOI:10.1177/1535370216650293.
11. Nahrendorf M., Pittet M., Swirski F. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation* 2010;121:2437–2445. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346.
12. Panizzi P., Swirski F., Figueiredo J. et al. Impaired infarct healing in atherosclerotic mice with Ly-6Chi monocytosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1629–1638. DOI:10.1016/j.jacc.2009.08.089.
13. Fried S. K., Bunkin D. A., Greenberg A. S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847–850. DOI:10.1210/jcem.83.3.4660.
14. Zlatanova I., Pinto C., Silvestre J. Immune modulation of cardiac repair and regeneration: the art of mending broken hearts. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:1–8. DOI:10.3389/fcvm.2016.00040.
15. Martinez F., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J Immunol* 2006;177:7303–7011. DOI:10.4049/jimmunol.177.10.7303.
16. Durante W., Johnson F., Johnson R. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:906–911. DOI:10.1111/j.1440–1681.2007.04638.x.
17. O'Meara C., Wamstad J., Gladstone R. et al. Transcriptional reversion of cardiac myocyte fate during mammalian cardiac regeneration. *Circ Res* 2015;116:804–815. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.304269.
18. Frantz S., Nahrendorf M. Cardiac macrophages and their role in ischemic heart disease. *Cardiovasc Res* 2015;102:240–248. DOI: 10.1093/cvr/cvu025.
19. Leuschner F., Dutta P., Gorbатов R. et al. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nat Biotechnol* 2011;29:1005–1010. DOI:10.1038/nbt.1989.
20. Majmudar M., Keliher E., Heidt T. et al. Monocyte-directed RNAi targeting CCR2 improves infarct healing in atherosclerosis-prone mice. *Circulation* 2013;127:2038–2046. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000116.
21. Courties G., Heidt T., Sebas M. et al. In vivo silencing of the transcription factor IRF5 reprograms the macrophage phenotype and improves infarct healing. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1556–1566. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.023.
22. Aouadi M., Tencerova M., Vangala P. et al. Gene silencing in adipose tissue macrophages regulates whole-body metabolism in obese mice. *PNAS* 2013;110:8278–8283. DOI:10.1073/pnas.1300492110.
23. Tencerova M., Aouadi M., Vangala P. et al. Activated Kupffer cells inhibit insulin sensitivity in obese mice. *FASEB J* 2015;29:2959–2969. DOI:10.1096/fj.15–270496.

24. Weber G.F. Metabolism in cancer metastasis. *Int J Cancer* 2016;138:2061–2066. DOI:10.1002/ijc.29839.
25. Dupuy F., Tabariès S., Andrzejewski S. et al. PDK1-dependent metabolic reprogramming dictates metabolic potential in breast cancer. *Cell Metab* 2015;22:577–589. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.007.
26. Yoshida G. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:111. DOI:10.1186/s13046-015-0221-y.
27. Yoshikawa M., Tsuchihashi K., Ishimoto T. et al. xCT inhibition depletes CD44v-expressing tumor cells that are resistant to EGFR-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73:1855–1866. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-3609-T.
28. Nicolau-Galmés F., Asumendi A., Alonso-Tejerina E. et al. Terfenadine induce apoptosis and autophagy in melanoma cells through ROS-dependent and -independent mechanisms. *Apoptosis* 2011;16:1253–1267. DOI: 10.1007/s10495-011-0640-y.
29. Jeong H., Oh H., Nam S. et al. The critical role of mast cell-derived hypoxia-inducible factor-1alpha in human and mouse melanoma growth. *Int J Cancer* 2013;132:2492–2501. DOI:10.1002/ijc.27937.
30. Barbieri F., Thellung S., Ratto A. et al. In vivo and in vitro antiproliferative activity of metformin on stem-like cells isolated from spontaneous canine mammary carcinomas: translational implications for human tumours. *BMC Cancer* 2015;15:228. DOI:10.1186/s12885-015-1235-8.
31. Kato H., Sekine Y., Furuya Y. et al. Metformin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via the downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;461:115–121. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.03.178.
32. Freerman A., Johnson A., Sacks G. et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1) – mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *J Biol Chem* 2014;289:7884–7896. DOI:10.1074/jbc.M113.522037.
33. Kelly B., O'Neill L. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res* 2015;25:771–784. DOI: 10.1038/cr.2015.68.
34. Krawczyk C., Holowka T., Sun J. et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. *Blood* 2010;115:4742–4749. DOI:10.1182/blood-2009-10-249540.
35. Dang E., Barbi J., Yang H. et al. Control of T (H) 17/Treg balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell* 2011;146:772–784. DOI:10.1016/j.cell.2011.07.033.
36. Corcoran S., O'Neill L. HIF1alpha and metabolic reprogramming in inflammation. *J Clin Invest* 2016;126:3699–3707. DOI:10.1172/JCI84431.
37. Saxton R., Sabatini D. mTOR signaling in growth, metabolism and disease. *Cell* 2017;168:960–976. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
38. Rathnasamy G., Ling E., Kaur C. Hypoxia-inducible factor-1alpha mediates iron uptake which induces inflammatory response in amoeboid microglial cells in development periventricular white matter through MAP kinase pathway. *Neuropharmacology* 2014;77:428–440. DOI:10.1016/j.neuropharm.2013.10.024.
39. Li J., Jiang G., Chen Y. et al. Altered expression of hypoxia-inducible factor-1alpha participates in epileptogenesis in animal models. *Synapse* 2014;68:402–409. DOI: 10.1002/syn.21752.
40. Narita T., Yin S., Gelin C.F. et al. Identification a novel small molecule HIF-1α translation inhibitor. *Clin Cancer Res* 2009;15:6128–6136. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3180.
41. Yu P., Hong C., Sachidanandan C. et al. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism. *Nat Chem Biol* 2008;4:33–41. DOI:10.1038/nchembio.2007.54.
42. Meley D., Bauvy C., Houben-Weerts J. et al. AMP-activated protein kinase and the regulation of autophagic proteolysis. *J Biol Chem* 2006;281:34870–34879. DOI: 10.1074/jbc.M605488200.
43. Horbelt D., Boergermann J., Chaikwad A. et al. Small molecules dorsomorphin and LDN-193189 inhibit myostatin/GDF8 signaling and promote functional myoblast differentiation. *J Biol Chem* 2014;290:3390–3404. DOI:10.1074/jbc.M114.604397.
44. Hao J., Daleo M., Murphy C. et al. Dorsomorphin, a selective small molecule inhibitor of BMP signaling, promotes cardiomyogenesis in embryonic stem cells. *PLoS One* 2008;3: e2904. DOI:10.1371/journal.pone.0002904.
45. Garulli C., Kalogris C., Pietrella L. et al. Dorsomorphin reverses the mesenchymal phenotype of breast cancer initiating cells by inhibition of bone morphogenic protein signaling. *Cell Signaling* 2014;26:352–362. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.022.
46. Habib A., Finn A.V. The role of iron metabolism as a mediator of macrophages inflammation and lipid handling in atherosclerosis. *Front Pharmacol* 2014;5:1–6. DOI:10.3389/fphar.2014.00195.
47. Sag D., Carling D., Stout R., Suttles J. AMP-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. *J Immunol* 2008;181:8633–8641. DOI: 10.4049/jimmunol.181.12.8633.
48. Riboldi E., Porta C., Morlacchi S. et al. Hypoxia-mediated regulations of macrophage functions in pathophysiology. *Int Immunol* 2012;25:67–75. DOI: 10.1093/intimm/dxs110.
49. Polizzotti B.D., Arab S., Kuhn B. Intrapericardial delivery of gel-foam enables the targeted delivery of periostine peptide after myocardial infarction by inducing fibrin clot formation. *PLoS One* 2012;7: e36788. DOI:10.1371/journal.pone.0036788.

Поступила 20.06.17 (Received 20.06.17)