

С.В. Круглов^{1,2}, Л.Ю. Бахтина, С.В. Калиш^{1,3}, Е.В. Малышева¹,
О.П. Буданова², Е.Б. Манухина², Н.П. Ларионов³, И.Ю. Малышев^{1,2}

Устойчивость к острой гипоксии и изменение фенотипа и фенотипической пластичности макрофагов мышей разных генетических линий

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Владимирский государственный университет им. Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых», Россия, Владимир, 600000, ул. Горького, 87

Цель работы — изучение влияния гипоксии на фенотип и фенотипическую пластичность макрофагов, и определение устойчивости к острой гипоксии мышей линии C57/BL, имеющих провоспалительный M1 фенотип макрофагов и мышей BALB/c, имеющих противовоспалительный M2 фенотип макрофагов. Показано, что: 1) реакция макрофагов на острую гипоксию имеет две последовательные фазы: срочную противовоспалительную и отдаленную провоспалительную. При этом в M1 макрофагах C57/BL6 эта реакция имела более выраженный инвертированный характер, чем в M2 макрофагах BALB/c; 2) влияние острой гипоксии на фенотипическую пластичность макрофагов зависит от генетически детерминированного исходного фенотипа макрофагов. При этом наблюдается четкая закономерность: после острой гипоксии увеличивается способность макрофагов сдвигаться в сторону провоспалительного M1 фенотипа, а в сторону противовоспалительного M2 фенотипа практически не изменяется; 3) мыши линии BALB/c более устойчивы к острой гипоксии, по сравнению с C57/BL6. В совокупности эти данные расширяют представления о механизмах патогенетического действия гипоксии.

Ключевые слова: гипоксия, макрофаги, пластичность иммунного ответа

S.V. Kruglov^{1,3}, L.Yu. Bahtina², S.V. Kalish^{1,3}, E.V. Malysheva¹, O.P. Budanova²,
E.B. Manukhina³, N.P. Larionov², I.Yu. Malyshev^{1,3}

Resistance to acute hypoxia and changes in the phenotype and phenotypic plasticity of macrophages from mice of different genetic strains

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskay str., Moscow, 127473, Russia

² The Alexander Grigorievich and Nikolay Grogorievich Stoletov Vladimir State University, Vladimir, 87, Gorkiy str., Vladimir, 600000, Russia

³ Institute of general pathology and pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

The aim of study was to investigate the effect of hypoxia on the macrophage phenotype and phenotypic plasticity and to determine the resistance to acute hypoxia in C57/BL mice, which have the pro-inflammatory M1 macrophage phenotype, and in BALB/c mice, which have the anti-inflammatory M2 macrophage phenotype. The following results were obtained. 1) The response of macrophages to acute hypoxia has two successive phases, the immediate, anti-inflammatory phase, and the delayed, pro-inflammatory phase. This response was more distinctly inverted in C57/BL6 M1 macrophages than in BALB/c M2 macrophages; 2) the effect of acute hypoxia on macrophage phenotypic plasticity depends on the genetically predetermined, original macrophage phenotype. In this process, a clear regularity was observed: hypoxia increased the capability of macrophages for changing into the pro-inflammatory M1 phenotype, while their capability for changing into the anti-inflammatory M2 phenotype remained virtually unaffected. 3) BALB/c mice were more resistant to acute hypoxia than C57/BL6 mice. Taken together, these data expand our understanding of mechanisms for pathogenetic effects of hypoxia.

Key words: hypoxia, macrophages, immune response plasticity

Гипоксия в тканях и клетках организма часто является звеном патогенеза разных заболеваний. Гипоксия может быть обусловлена недостатком кислорода в воздухе, нарушением транспорта кислорода к клеткам, а также сопутствовать различным патологическим процессам [5, 6, 7, 10, 20, 21]. Патогенетическое действие гипоксии может быть связано с влиянием на иммунные реакции. Показано, например, что гипоксия в трансплантатах отягощает воспалительный процесс, способствуя их отторжению [4, 11]. При ожирении, возникающая в ответ на гипоксию инфильтрация жировой ткани макрофагами способствует развитию инсулинорезистентности [23]. Скопление макрофагов в областях гипоксии [8, 12, 13] является ключевым моментом в понимании механизмов влияния гипоксии на иммунитет.

В зависимости от микроокружения, макрофаг может менять свой фенотип с провоспалительного (M1) на противовоспалительный (M2), и наоборот [19]. Макрофаг с фенотипом M1 имеет округлую форму и продуцирует большое количество NO, активных форм кислорода (АФК) [15] и провоспалительных цитокинов, таких, как IL-12 и TNF- α [14]. M1 макрофаги способствуют развитию клеточного Th1 иммунного ответа, который уничтожает бактерии, вирусы и опухолевые клетки [19]. Макрофаг с M2 фенотипом имеет фибробластоподобную форму и продуцирует меньше АФК и NO, чем M1, но секретирует много противовоспалительных цитокинов, таких, как IL-10, IL-13 и TGF- β [14]. M2 макрофаги способствуют развитию гуморального Th2 иммунного ответа, который обезвреживает экстраклеточных паразитов и токсины. M2 клетки также регулируют воспаление, ремоделирование и репарацию тканей, и способствуют ангиогенезу и опухолевому росту [16].

Процесс смены фенотипа клетки получил название — «репрограммирование». Феномен репрограммирования фенотипа макрофагов обеспечивает пластичность иммунного ответа, т.е. способность менять направление иммунных реакций с целью эффективного ответа на проникновение инфекции или изменения окружающей среды.

Представления о макрофаге как о клетке с фенотипической пластичностью, породили важные вопросы, имеющие отношение к нарушению иммунного ответа при гипоксии.

Цель работы:

- 1) изучение влияния гипоксии на фенотип и фенотипическую пластичность макрофагов;
- 2) оценка влияния фенотипа макрофагов и детерминируемого им типа иммунного ответа на устойчивость организма к гипоксии.

Методика

Эксперименты проводили на 3-месячных мышах линий C57/BL6 и Balb/c. Макрофаги мышей C57/BL6 имеют M1 фенотип, тогда как Balb/c — M2 фенотип [22].

Острую гипоксию создавали подъемом мышей в барокамере двумя способами:

- 1) на «высоту» 7000 м (8% O₂) на 60 мин (7000/60) или
- 2) на «высоту» 9000 м (6,6% O₂) на 20 мин (9000/20).

После острой гипоксии 7000/60 мыши выживали, и это позволяло оценить влияние острой гипоксии на фенотип и фенотипическую пластичность макрофагов. При острой гипоксии 9000/20 часть животных погибала, что позволяло сравнить устойчивость разных линий мышей к острой гипоксии [18].

Через 1 и 12 ч после острой гипоксии 7000/60 мышей наркотизировали эфиром, декапитуировали и затем из перитонеального смыва выделяли макрофаги. Взвесь макрофагов в среде RPMI-1640 размещали в лунки планшетов по 0,5 млн клеток в 0,5 мл среды. Через 12 ч для определения фенотипа макрофаги стимулировали липополисахаридом (ЛПС) (в дозе 500 нг/мл, в течение 24 ч). Маркерами фенотипа служили:

- 1) форма клеток;
- 2) продукция NO;
- 3) содержание индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS).

Продукцию NO оценивали по содержанию нитритов в культуральной среде с помощью реактива Грисса [9] и изменению оптической плотности при 540 нм на микропланшетном ридере (BioRad, США). Содержание iNOS оценивали с помощью Вестерн блот анализа с использованием первичных антител против iNOS (Stressgen, США). Детектирование блотов iNOS проводили на ChemiDoc™ XR System (Bio-Rad, США). Результаты представляли в виде относительных денситметрических единиц. С помощью световой микроскопии подсчитывали количество округлых макрофагов (M1 фенотип) на 100 клеток (2). О приобретении макрофагами M1 фенотипа свидетельствовала высокая продукция NO, увеличение содержания iNOS при стимуляции ЛПС и увеличение количества округлых макрофагов, а о приобретении M2 фенотипа, напротив — низкая продукция NO, снижение содержания iNOS и снижение количества округлых макрофагов [17].

Для определения фенотипической пластичности, количественно оценивали способность макрофагов менять фенотип в сторону M1 — под действием фактора репрограммирования макрофагов на M1 фенотип (ФРМ1) — в отсутствие стандартной бычьей сыворотки FBS (Fetus Bovine Serum, 0% FBS), и в сторо-

ну M2 под действием ФРМ2 — 40% FBS. Контролем служили макрофаги, которые культивировали при нормальной концентрации FBS — 10% (ФРМ0). Через 12 часов репрограммирования для активации макрофагов добавляли ЛПС, 500 нг/мл на 24 ч.

Фенотипическую пластичность оценивали по трем показателям:

1) способности макрофагов менять фенотип с исходного в сторону M1 (Фенотипическая Пластичность M1, ФП-M1) — как процент изменения маркеров фенотипа при действии ФРМ1 (0% FBS);

2) способности макрофагов менять фенотип с исходного в сторону M2 (ФП-M2) — как процент изменения маркеров фенотипа при действии ФРМ2 (40% FBS);

3) суммарному диапазону изменений фенотипа макрофагов как (ФП-M1) + (ФП-M2).

Значения маркеров при нормальной 10%-ной концентрации FBS (ФРМ0) принимали за 100%.

Статистический анализ и вычисление критерия Стьюдента (p) проводили в программе Statistica 8.0 (Statsoft). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние острой гипоксии на фенотип макрофагов

На рис. 1 представлены данные о влиянии острой гипоксии (7000/60) на фенотип макрофагов мышей C57/BL6 и BALB/c. Видно, что макрофаги контрольных мышей C57/BL6 продуцировали больше NO и имели более высокое содержание iNOS, по сравнению с макрофагами мышей BALB/c. Эти различия соответствуют данным литературы о том, что макрофаги мышей C57/BL6 имеют M1 фенотип, а BALB/c — M2 [22].

При определении фенотипа макрофагов через 1 ч после острой гипоксии, оказалось, что острая гипоксия практически не повлияла на фенотип макрофагов BALB/c (рис. 1А и Б), но существенно изменила фенотип макрофагов C57/BL6 в сторону M2 (рис. 1А). Так, после острой гипоксии продукция NO у макрофагов C57/BL6 была снижена более чем в 1,6 раза, по сравнению с контролем (рис. 1А). При этом количество округлых (M1 фенотип) C57/BL6 макрофагов также снизилось (рис. 1В).

Дальнейшие исследования показали, что реакция макрофагов на острую гипоксию является двухфазной. В отличие от первого часа, через 12 ч после острого гипоксического воздействия, и макрофаги BALB/c, и макрофаги C57/BL6 стали приобретать провоспалительный M1 фенотип. К этому времени продукция NO в макрофагах BALB/c и макрофагах C57/BL6 была увеличена в 1,75 и 1,23 раза соответственно (рис. 1А); количество округлых макрофагов

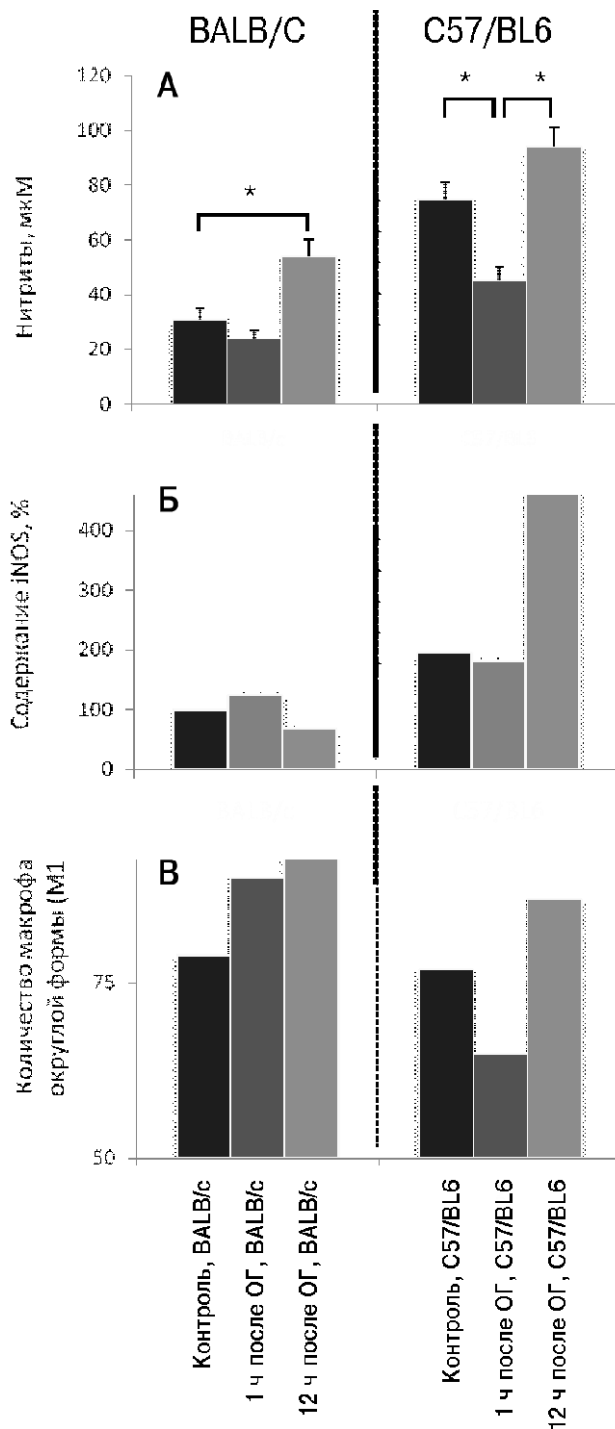


Рис. 1. Влияние предварительной острой гипоксии мышей линий BALB/c и C57/BL6 на продукцию NO (А), содержание iNOS (Б) и внешний вид (В), выделенных из этих мышей (через 1 и 12 ч) макрофагов и затем активированных в культуре клеток с помощью ЛПС. Б — за 100% принималось значение содержания iNOS в перитонеальных макрофагах мышей линии BALB/c не подвергавшихся гипоксии. В — за 100% принималось 100 проанализированных макрофагов. По горизонтали линии: контроль — макрофаги мышей, не подвергавшихся гипоксии, ОГ — макрофаги мышей при острой гипоксии 1 ч и 12 ч.

(M1) также было увеличено (рис. 1B); в макрофагах случае C57/BL6 — отмечено увеличение содержания iNOS в 2,8 раза (рис. 1B).

Таким образом, влияние острой гипоксии на фенотип макрофагов имеет четкий двухстадийный инвертированный характер. Первая стадия, через 1 ч после острой гипоксии — стадия смещения фенотипа в сторону противовоспалительного M2. В макрофагах BALB/c эта стадия не выражена, а в макрофагах C57/BL6 — выражена очень сильно. Вторая стадия, через 12 ч после острой гипоксии — стадия смещения фенотипа в сторону провоспалительного M1 фенотипа. На этой стадии в макрофагах C57/BL6, в отличие от BALB/c, происходит выраженное увеличение содержания iNOS.

Влияние острой гипоксии на пластичность макрофагов

Наши исследования показали, что макрофаги BALB/c и C57/BL6 имеют некоторые отличия в исходной фенотипической пластичности (рис. 2). Макрофаги разных линий практически не отличались по способности менять свой фенотип в сторону M2 фенотипа (ФП-M2), но отличались по способности менять свой фенотип в сторону M1 (ФП-M1). Так ФП-M1 для C57/BL6 составил 42%, тогда как для BALB/c — лишь 27% (рис. 2). В результате суммарный диапазон изменений фенотипа (ФП-M1)+(ФП-M2) у C57/BL6 был немного шире, по сравнению с BALB/c.

После острой гипоксии 7000/60 в макрофагах BALB/c происходило постепенное возрастание величины показателя ФП-M1: с 27% в контроле, до 37% через 1 ч и до 47% через 12 ч. При этом показатель ФП-M2 практически не менялся. В результате за 12 ч после гипоксии суммарный диапазон изменений фенотипа (ФП-M1)+(ФП-M2) у макрофагов BALB/c постепенно увеличился на 18% (83% — 65%) (рис. 2). После острой гипоксии в макрофагах C57/BL6 также происходило возрастание показателя ФП-M1, однако в отличие от BALB/c оно было куполообразным: 42% в контроле, 82% через 1 ч и 40% через 12 ч. При этом значение показателя ФП-M2 в макрофагах C57/BL6, постепенно возрастало с 35% в контроле, до 41% через 1 ч и до 45% через 12 ч. В результате после острой гипоксии изменение (ФП-M1)+(ФП-M2) у макрофагов C57/BL6 имело куполообразный характер (рис. 2).

Таким образом влияние острой гипоксии на фенотипическую пластичность характеризуется увеличением способности макрофагов менять свой фенотип в сторону провоспалительного M1 (ФП-M1) и увеличением суммарного диапазона изменений фенотипа (ФП-M1)+(ФП-M2), или, другими словами, увеличением чувствительности макрофагов к факторам

среды. Эти изменения были зависимыми: в макрофагах BALB/c это увеличение носит постепенно-нарастающий характер, а в макрофагах C57/BL6 куполообразный. Влияние острой гипоксии на способность макрофагов менять свой фенотип в сторону противовоспалительного M2 (ФП-M2), также зависело от генетической линии мышей: в макрофагах BALB/c показатель ФП-M2 практически не изменялся, а в макрофагах C57/BL6 — постепенно возрастал.

Сравнение устойчивости к гипоксии мышей линии BALB/c и C57/BL6

Мы обнаружили, что мыши линии BALB/c и C57/BL6 обладают разной устойчивостью к острой гипоксии. Так, при подъеме мышей на высоту 9000 м в барокамере погибло 63% мышей линии C57/BL6 (n=38) и только 28% мышей линии BALB/c (n=38).

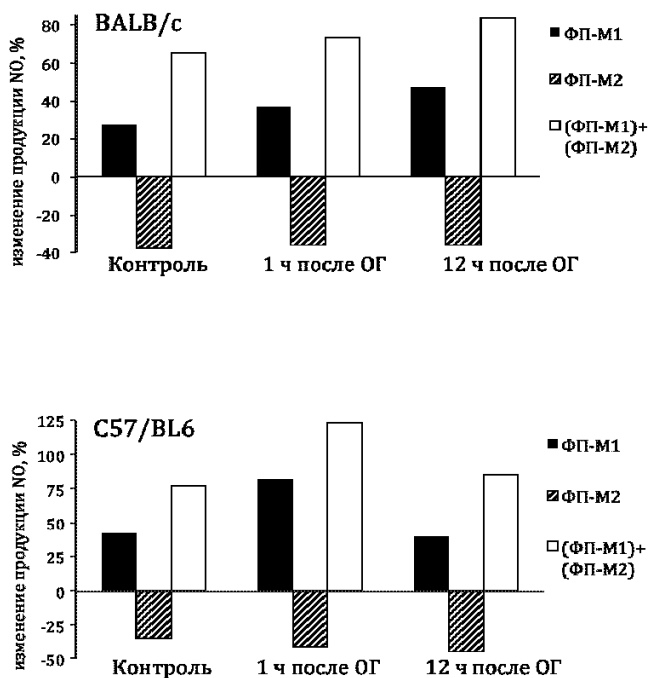


Рис. 2. Гистограммы фенотипической пластичности макрофагов мышей разных генетических линий (BALB/c и C57/BL6) в контроле и после 1 ч и 12 ч после острой гипоксии. (ФП-M1) + (ФП-M2) — суммарная фенотипическая пластичность (белые столбцы) ФП-M1 — фенотипическая пластичность в сторону M1 (черные столбцы) ФП-M2 — фенотипическая пластичность в сторону M2 (штрихованные столбцы) Цифры над столбиком обозначают изменение в процентах продукции NO (маркера фенотипа) при действии ФРМ

Таким образом, мыши BALB/c, имеющие M2 противовоспалительный фенотип макрофагов с более низкой фенотипической пластичностью в сторону провоспалительного M1, обладают большей устойчивостью к острой гипоксии, по сравнению с мышами C57/BL6, имеющими провоспалительный M1 фенотип макрофагов с более высокой фенотипической пластичностью в сторону провоспалительного M1.

Несколько фактов заслуживают обсуждения. Во-первых, тот факт, что реакция макрофагов на острую гипоксию имеет две фазы: срочную противовоспалительную (1-й час) и отдаленную провоспалительную (12-й час). При этом в M1 макрофагах мышей C57/BL6 эта реакция имела более выраженный инвертированный характер, чем в M2 макрофагах мышей BALB/c (рис. 1). В связи с этим возникает несколько вопросов. Почему в первый час после острой гипоксии макрофаги C57/BL6 (M1 фенотип) сильно трансформируют свой фенотип в сторону M2 фенотипа, а макрофаги BALB/c (M2 фенотип) лишь незначительно? И почему отдаленные (12 ч) последствия острой гипоксии проявляются провоспалительной реакцией макрофагов?

На сегодняшний день, известно большое количество факторов, которые могут менять фенотип макрофагов. Так, например, IFN- γ и TNF- α способны программировать макрофаги на M1 фенотип, тогда как IL-4 и IL-13 способствуют формированию M2 фенотипа [16]. Очевидно, что анализ перитонеальной жидкости, откуда выделялись макрофаги после острой гипоксии, мог бы помочь ответить на вопрос, какие из присутствующих там факторов могли бы программировать макрофаги.

Во-вторых, тот факт, что влияние острой гипоксии на фенотипическую пластичность макрофагов зависит от генетически детерминированного исходного фенотипа макрофагов. При этом наблюдается четкая закономерность: после острой гипоксии увеличивается способность макрофагов сдвигаться в сторону провоспалительного M1 фенотипа, а в сторону противовоспалительного M2 фенотипа эта способность практически не изменяется. Фенотипическая пластичность иммунных клеток играет ключевую роль в адекватном развитии иммунного ответа, и не исключено, что индуцированное острой гипоксией патологическое изменение фенотипа макрофагов в сторону M1 и увеличение фенотипической M1 пластичности может способствовать развитию заболеваний, сопровождающихся избыточной воспалительной реакцией.

Наконец, третий важный факт — мыши линии BALB/c и C57/BL6, имеющие разный фенотип иммунного ответа [22] имеют разную устойчивость к острой гипоксии. Ранее было показано, что разные популяции крыс также могут отличаться по своей

устойчивости к острой гипоксии [1, 3]. Здесь мы дополнительно показали, что иммунные реакции могут быть вовлечены в механизмы индивидуальной устойчивости организма к острой гипоксии.

Понять почему макрофаги BALB/c, имеющие M2 фенотип, более устойчивы к репрограммирующему действию острой гипоксии и почему мыши BALB/c более устойчивы к острой гипоксии, по сравнению с C57/BL6, могут помочь данные J.K. Yun et al. [24]. Эти авторы показали, что более устойчивые к гипоксии макрофаги имеют фибробластоподобную форму. Мы сегодня знаем, что такую форму имеют макрофаги M2 фенотипа. Поэтому мыши BALB/c, имеющие более устойчивый к гипоксии фенотип макрофагов и вероятно также и других клеток, имеют большую выживаемость при острой гипоксии, по сравнению с мышами линии C57/BL6, которые имеют M1 фенотип. Дополнительное объяснение, почему мыши BALB/c более устойчивы к острой гипоксии, чем C57/BL6, может быть получено при анализе фенотипической пластичности макрофагов. На рис. 2 видно, что первая реакция на острую гипоксию макрофагов BALB/c проявлялась возрастанием величины показателя ФП-M1 до 37%, тогда как макрофагов C57/BL6 — до 82%. Такое драматическое увеличение чувствительности макрофагов C57/BL6 к провоспалительным факторам и, соответственно, более выраженный воспалительный процесс, связанный с изменением активности макрофагов C57/BL6, мог обусловить более низкую устойчивость мышей C57/BL6 к острой гипоксии, по сравнению с BALB/c.

До сих пор нет исчерпывающего ответ на вопрос, через какие молекулярные механизмы острая гипоксия влияет на активность иммунных клеток и связаны ли различия в смертности мышей разных линий от острой гипоксии с различиями в фенотипе макрофагов. Однако мы уверены, что ответы на эти важные вопросы могут быть получены при изучении факторов транскрипции HIF-1, отвечающего за гипоксические реакции и NFkB, отвечающего за воспалительные реакции макрофагов.

Список литературы

1. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксп. биол. и медицины. — 1997. — Т. 124, №9. — С. 244—254.
2. Лямина С.В., Круглов С.В., Веденикин Т.Ю., Борогодица О.А., Суворова И.А., Шимшелава Ш.Л., Малышев И.Ю. Альтернативное репрограммирование m1/m2 фенотипа перитонеальных макрофагов мышей *in vitro* с помощью интерферона гамма и интерлейкина 4 // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2011. — №4 (декабрь). — С. 235—242.

3. **Чернобаева Г.Н., Лукьянова Л.Д.** Роль индивидуальной резистентности к гипоксическому фактору при поиске антигипоксантов и оценке эффективности их действия // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. — М., 1989. — С. 160—164.
4. **Andrade C.F., Kaneda H., Der S.** et al. Toll-like receptor and cytokine gene expression in the early phase of human lung transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* — 2006. — Vol. 25. — P. 1317—1323.
5. **Arnold F., West D., Kumar S.** Wound healing: the effect of macrophage and tumour-derived angiogenesis on skin graft vascularisation // *Br. J. Exp. Pathol.* — 1987. — Vol. 68. — P. 569—574.
6. **Ayala A., Ertel W., Chaudry I.H.** Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II complex in leukocytes // *Shock.* — 1995. — Vol. 5. — P. 79—90.
7. **Ertel W., Singh G., Morrison M.H.** et al. Chemically induced hypotension increases PGE2 release and depresses macrophage antigen presentation // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 264. — R655—R660.
8. **Esser P., Heimann K., Wiedemann P.** Macrophages in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic-retinopathy-differentiation of subpopulations // *Br. J. Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 77. — P. 731—733.
9. **Griess P.** Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Weselky und Benedikt Uebereinige Azoverbindungen // *Berichteder Deutschenchemischen Gesellschaft.* — 1879. — 12 (1). — P. 426—428.
10. **Hammes H.P., Lin J.H., Bretzel R.G.** et al. Upregulation of the vascular endothelial growth factor receptor system in experimental background diabetic retinopathy of the rat // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 401—406.
11. **Kruger B., Krick S., Dhillon N.** et al. Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106. — P. 3390—3395.
12. **Lewis J.S., Landers R.J., Harris A.L., Lewis C.E.** Expression of vascular endothelial growth factor is upregulated by macrophages in poorly vascularized areas of breast carcinomas // *J. Pathol.* — 1999. — Vol. 189 (Suppl.). — 13A.
13. **Lewis J.S., Lee J.A., Underwood J.C.E.** et al. Macrophage responses to hypoxia: relevance to disease mechanisms // *Journal of Leukocyte Biology.* — 1999. — Vol. 66. — P. 889—900.
14. **Mantovani A., Sica A., Locati A.** New vistas on macrophage differentiation and activation // *Europ. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 37(1). — P. 14—16.
15. **Sica A., Mantovani A., Locati M.** Macrophage activation and polarization // *Front Biosci.* — 2008. — Vol. 1(13). — P. 453—461.
16. **Martínez F.O., Gordon S., Locati A., Mantovani A.** Transcriptional Profiling of the Human Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177. — P. 7303—7311.
17. **Martínez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M.** Macrophage activation and polarization // *Front Biosci.* — 2008. — 1(13). — P. 453—461.
18. **Shelley X.L. Zhang, I James J. Miller, David Gozal, Yang Wang.** Whole-body hypoxic preconditioning protects mice against acute hypoxia by improving lung function // *J. Appl. Physiol.* — 2004. — Vol. 96. — P. 392—397.
19. **Sica A., Mantovani A., Locati M.** New vistas on macrophage differentiation and activation. — 2007. — Vol. 37(1). — P. 14—16.
20. **Simanonok J.P.** Non-ishaemic hypoxia of the arterial wall is a primary cause of atherosclerosis // *Med. Hypoth.* — 1996. — Vol. 46. — P. 155—161.
21. **Thompson L.F., Eltzschig H.K., Ibla J.C.** et al. Crucial role for ecto-5y-nucleotidase (CD73) in vascular leakage during hypoxia // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200. — P. 1395—40511.
22. **Tumitan A.R., Monnazzi L.G., Ghiraldi F.R.** et al. Pattern of macrophage activation in yersinia-resistant and yersinia-susceptible strains of mice // *MicrobiolImmunol.* — 2007. — Vol. 51(10). — P. 1021—1028.
23. **Ye J.** Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance // *Int. J. Obes. (Lond.).* — 2009. — Vol. 33. — P. 54—66.
24. **Yun J.K., McCormick T.S., Villabona C.** et al. Inflammatory mediators are perpetuated in macrophages resistant to apoptosis induced by hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94(25). — P. 13903—13908.

Поступила 03.05.12

Сведения об авторах:

Круглов Сергей Васильевич, канд. биол. наук, вед. научн. сотр. лаб. клеточных биотехнологий ГБОУ ВПО «МГМСУ» Минздравсоцразвития РФ, старш. науч. сотр., лаб. стресса и адаптации ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Калиш Сергей Валерьевич, лаб. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ» Минздравсоцразвития РФ
Мальшева Елена Васильевна, д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ» Минздравсоцразвития РФ
Буданова Ольга Петровна, старш. научн. сотр. лаб. стресса и адаптации ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Манухина Евгения Борисовна, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. регуляторных механизмов адаптации ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Ларионов Николай Павлович, д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО «ВГУ»
Бахтина Лидия Юрьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. стресса и адаптации ФГБУ «НИИОПП» РАМН