

## ВЛИЯНИЕ АНТИАТЕРОГЕННЫХ МУТАЦИЙ мтДНК НА КАЛЬЦИЕВЫЙ ГОМЕОСТАЗ В КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЯХ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**М. Ю. Погонялова, П. А. Баженов, А. Ю. Винокуров**

*Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, г. Орел, Россия*

Атеросклероз имеет связь с нарушением митохондриального генома. Среди ассоциированных с патологией мутаций мтДНК выделяют как атерогенные, так и антиатерогенные [1]. Механизмы влияния обеих групп мутаций представляют значительный интерес. В патологическом процессе участвуют различные типы клеток, среди которых значительная роль отводится моноцитам и образующимся из них макрофагам [2]. Известно, что поляризация макрофагов может приводить к образованию клеток типов М1 и М2, характеризующихся соответственно про- и противовоспалительными профилями. При этом типы макрофагов имеют значительные различия в развитии кальциевого сигнала [3]. Известно, что для макрофагов типа М1 характерно большое количество ионотропных рецепторов P2X, а для М2 – метаболитных рецепторов P2Y [4]. Целью данной работы являлось исследование возможной связи между уровнем гетероплазмии антиатерогенных мутаций мтДНК и изменениями системы кальциевого гомеостаза в контексте влияния на развитие атеросклероза.

В исследовании были использованы четыре линии цитоплазматических гибридов, созданных на базе клеток ТНР-1 и тромбоцитов пациентов с диагностированным атеросклерозом, у которых выявлены различные комбинации антиатерогенных мутаций мтДНК (m.1555A>G, m.14846G>A, m.13513G>A). Исследование кальция в цитозоле и митохондриях проводили с помощью зондов Fluo-4 AM и X-Rhod-1 AM соответственно.

Полученные результаты позволяют говорить о значительном влиянии исследуемых мутаций на кальциевый гомеостаз клеток цибридов. Во всех исследуемых линиях происходит снижение амплитуды кальциевого ответа на АТФ по сравнению с ТНР-1. Но на бескальциевой среде наблюдается схожая или увеличенная по сравнению с ТНР-1 картина, что может быть следствием более высокого уровня кальция в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), увеличения экспрессии P2Y рецепторов или участников передачи сигнала при активации метаболитных рецепторов. В эксперименте с последовательным внесением ингибитора Са-АТФазы и АТФ в цибридах происходит снижение амплитуды ответа на тапсигаргин, что говорит об уменьшении Са в ЭПР. Однако сопоставимый ответ на последующее внесение АТФ, а также ответ на АТФ в эксперименте с ингибитором фосфолипазы С U73122 свидетельствуют о схожем с ТНР-1 уровнем P2X рецепторов. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффекте антиатерогенных мутаций мтДНК на изменения в кальциевом сигналинге. Дальнейшие исследования позволят выяснить, какое влияние это оказывает на метаболический профиль клеток и их возможное противовоспалительное действие.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00317.

### Библиографические ссылки

1. New markers of atherosclerosis: a threshold level of heteroplasmy in mtDNA mutations / M. A. Sazonova [et al.] // *Vessel Plus*. 2017. Vol. 1. P. 182–191.
2. Human atherosclerosis: new participants? / Y. A. Romanov [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Health*. 2003. P. 55–72.
3. *Liu H.* Mitochondrial contact sites in inflammation-induced cardiovascular disease // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. Vol. 8. P. 692.
4. Intercellular calcium signaling induced by ATP potentiates macrophage phagocytosis / S. Zumerle [et al.] // *Cell reports*. 2019. Vol. 27, iss. 1. P. 1–10.