

СВЯЗАННЫЕ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ МУТАЦИИ МТДНК ВЛИЯЮТ НА БАЛАНС МЕЖДУ ФОРМАМИ И ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ПРОДУКЦИИ АФК В КЛЕТКАХ

Д. Ю. Попов, М. С. Казаков, Е. Ю. Шитикова, А. Ю. Винокуров

Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

Атеросклероз – это хроническое заболевание, вызванное воспалением в стенках артерий, инициатором которого является накопление липидов в стенках артерий. При развитии воспаления образуются макрофаги, представленные, в основном, двумя типами – М1 (провоспалительные, проатерогенные) и М2 (антивоспалительные, антиатерогенные). Митохондрии играют важнейшую роль в регуляции поляризации, дифференцировки и выживания макрофагов. Изменения метаболизма и физиологии митохондрий в результате мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) могут лежать в основе соответствующего состояния активации макрофагов. Показано, что для одних мутаций характерен антиатерогенный эффект, а для других – проатерогенный [1]. Наличие мутаций в мтДНК может приводить к нарушению окислительно-восстановительного баланса между образованием и нейтрализацией активных форм кислорода (АФК), который чрезвычайно важен для поддержания нормальной физиологии клеток. В связи с этим представляет значительный интерес выяснение связи между происходящими изменениями в продукции АФК и функциональной поляризацией макрофагов [2].

В работе использованы линии цитоплазматических гибридов с разным набором мутаций мтДНК, ассоциированных с атеросклерозом. В целях оценки скорости продукции АФК использовали флуоресцентные зонды H₂DCF-DA (на внутриклеточную перекись водорода), дигидроэтидий (цитозольный супероксиданион-радикал) и MitoTracker Red CM-H₂XRos (супероксиданион-радикал в матриксе митохондрий) с регистрацией сигнала методами флуоресцентной и конфокальной микроскопии.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии ассоциированных с атеросклерозом мутаций мтДНК на изменение продукции клетками АФК. В клетках с высоким уровнем гетероплазмии антиатерогенных мутаций мтДНК не наблюдается гиперпродукции супероксиданион-радикала в цитозоле и матриксе митохондрий, однако увеличено образование перекиси водорода. В то же время клетки с существенными уровнями проатерогенных мутаций мтДНК демонстрируют значительный рост продукции супероксиданион-радикала как в цитозоль, так и в матриксе митохондрий, а также сниженный уровень внутриклеточной перекиси водорода, что может говорить о нарушении работы супероксиддисмутазы, характерном для провоспалительных макрофагов М1 типа. При этом в случае одновременного наличия двух типов повреждений мтДНК антиатерогенные мутации могут снижать гиперпродукцию АФК, в частности, в матриксе митохондрий.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 22-15-00317.

Библиографические ссылки

1. Mosaicism of mitochondrial genetic variation in atherosclerotic lesions of the human aorta / М. А. Sazonova [et al.] // Biomed Res Int. 2015. Vol. 2015. P. 825468.
2. The reactive oxygen species in macrophage polarization: reflecting its dual role in progression and treatment of human diseases / Н.-Y. Tan [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016. Vol. 2016. P. 1–16.