

РЕГУЛЯЦИЯ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК НА РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**А. Ю. Винокуров, М. С. Казаков, Д. Ю. Попов, Е. Ю. Шитикова,
М. Ю. Погонялова, Е. А. Кузнецова, П. А. Баженов**

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

Атеросклероз – многофакторный патологический процесс, в котором участвуют три основных типа клеток: клетки эндотелия и гладкомышечные клетки интимы сосудов, а также макрофаги [1]. В силу различий фенотипа поляризованные макрофаги можно разделить на клетки М1 типа, обладающие в основном провоспалительным и атерогенным действием, и противовоспалительные и антиатерогенные клетки М2 типа [2]. Одним из ключевых факторов направления поляризации макрофагов выступает функционирование митохондрий. Выявлена ассоциация ряда мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), кодирующей 13 белков электронтранспортной цепи, а также рРНК и тРНК, с прогрессированием атеросклероза [3], однако клеточные и молекулярные механизмы такой связи малоизучены.

Экспериментальные исследования 11 линий цитоплазматических гибридов на основе клеток ТНР-1, имеющих различные комбинации ассоциированных с атеросклерозом мутаций мтДНК, свидетельствуют о том, что происходящие в мутантных клетках изменения метаболизма имеют сходства с проатерогенными макрофагами М1. В частности, выявлено снижение уровня потребления кислорода и зависимости клеток от окислительного фосфорилирования, увеличение вклада гликолиза в синтез АТФ, уменьшение потребления глутамина, изменения в скорости продукции активных форм кислорода в межмембранное пространство митохондрий и, в большей степени, в митохондриальный матрикс, а также в скорости превращения супероксиданион-радикала в перекись под влиянием супероксиддисмутазы, снижение уровня митофагии и образования мембран, ассоциированных с митохондриями, изменение соотношения между метаболитами (P2Y) и ионотропными (P2X) пуринорецепторами.

Полученные результаты позволяют не только выдвинуть гипотезу о механизме связи мутаций мтДНК с развитием атеросклероза, но и обосновать возможные пути коррекции митохондриального метаболизма как стратегии снижения риска патологии.

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

Библиографические ссылки

1. Pathophysiology of atherosclerosis / S. Jebari-Benslaiman [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, iss. 6. P. 3346.
2. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis / G. J. Koelwyn [et al.] // Nat Immunol. 2018. Vol. 19, iss. 6. P. 526–537.
3. Association of mutations in the mitochondrial genome with the subclinical carotid atherosclerosis in women / M. A. Sazonova [et al.] // Exp Mol Pathol. 2015. Vol. 99, iss. 1. P. 25–32.