

DOI 10.35264/1996-2274-2019-3-77-88

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ АТЕРОГЕНЕЗА

**П.А. Стороженко**, ген. дир. ГНЦ РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений», проф., [chteos@yanex.ru](mailto:chteos@yanex.ru)  
**М.М. Расулов**, нач. отд. ГНЦ РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений», д-р мед. наук, проф., [maksud@bk.ru](mailto:maksud@bk.ru)

**И.В. Жигачева**, вед. науч. сотр. ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, д-р биол. наук, [zhigacheva@mail.ru](mailto:zhigacheva@mail.ru)

**В.М. Гукасов**, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, [v\\_m\\_gukasov@mail.ru](mailto:v_m_gukasov@mail.ru)

**Л.Л. Мякинкова**, нач. отд. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, [llm@extech.ru](mailto:llm@extech.ru)

Рецензент: Ю.П. Козлов

*В обзорной статье проанализированы 114 отечественных и зарубежных публикаций, приведены данные о том, что дисфункция митохондрий играет важную роль в инициации и развитии атеросклероза. Подробно рассмотрены такие аспекты проблемы, как механизм оксидативной дисфункции митохондрий, образование реактивных форм кислородных радикалов, регуляция их образования и их «мишени», механизмы васкулярной дисфункции и атеросклероза, связанные с нарушениями функций митохондрий, образованием свободных радикалов, и роль митохондриальной дисфункции с различными факторами риска развития атеросклероза.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, митохондрии, свободные радикалы.

## MOLECULAR BASES OF ATEROGENESIS

**P.A. Storozhenko**, Professor, General Director, GNIICHTEOS, [chteos@yanex.ru](mailto:chteos@yanex.ru)

**M.M. Rasulov**, Head of Department, GNIICHTEOS, Ph. D., Professor, [maksud@bk.ru](mailto:maksud@bk.ru)

**I.V. Zhigacheva**, Leading Researcher, FSBUN Institute of Biochemical Physics N.M. Emanuel RAS, Ph. D., [zhigacheva@mail.ru](mailto:zhigacheva@mail.ru)

**V.M. Gukasov**, Chief Scientific Officer, SRI FRCEC, Ph. D., [v\\_m\\_gukasov@mail.ru](mailto:v_m_gukasov@mail.ru)

**L.L. Myakinkova**, Head of Department, SRI FRCEC, Doctor of Biology, [llm@extech.ru](mailto:llm@extech.ru)

*The review article provides evidence that mitochondrial dysfunction plays an important role in the initiation and development of atherosclerosis. Such aspects as the mechanism of mitochondrial oxidative dysfunction, the formation of reactive forms of oxygen radicals, the regulation of their formation and their «targets», the mechanisms of vascular dysfunction and atherosclerosis associated with mitochondrial dysfunction, the formation of free radicals and the role of mitochondrial dysfunction with various risk factors for atherosclerosis.*

**Keywords:** atherosclerosis, mitochondria, free radicals.

Известно, что атеросклероз (АТ) и его последствия являются основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности в развитых странах мира, включая Россию. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире. В результате сердечных приступов и инсультов произошло 85 % этих смертей.

В России, по данным Росстата, смертность населения от болезней системы кровообращения на ноябрь – декабрь 2018 г. составила 46,3% от общей смертности, тогда как от новообразований – 15,9%; болезней органов пищеварения – 5,1%; болезней органов дыхания – 3,3%; некоторых инфекционных и паразитарных болезней – 1,8% [РОССТАТ: Информация о социально-экономическом положении России. М., 2018. № 12. С. 119]. Эти данные коррелируют с мировой статистикой по смертности в развитых странах.

Одной из причин развития атеросклероза сосудов является нарушение липидного обмена.

Высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ассоциирован с повышенным риском болезней коронарных артерий [1, 2]. Оксидативная модификация ЛПНП и его транспорт в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки в участках повреждения эндотелия считаются первыми событиями, инициирующими АТ [2]. Причиной оксидативной модификации ЛПНП является воздействие реактивных свободнорадикальных видов кислорода (РВК) и реактивных видов азота, производимого в клетках стенки сосудов и макрофагах с молекулами ЛПНП. В результате увеличенный оксидативный нитрозооксидативный стресс приводит к дисфункции эндотелия путем нарушения биоактивности эндотелиального оксида азота и вызывает процесс адгезии лейкоцитов, воспалительный процесс, тромбоз, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, т.е. процессы, существенно усложняющие течение АТ.

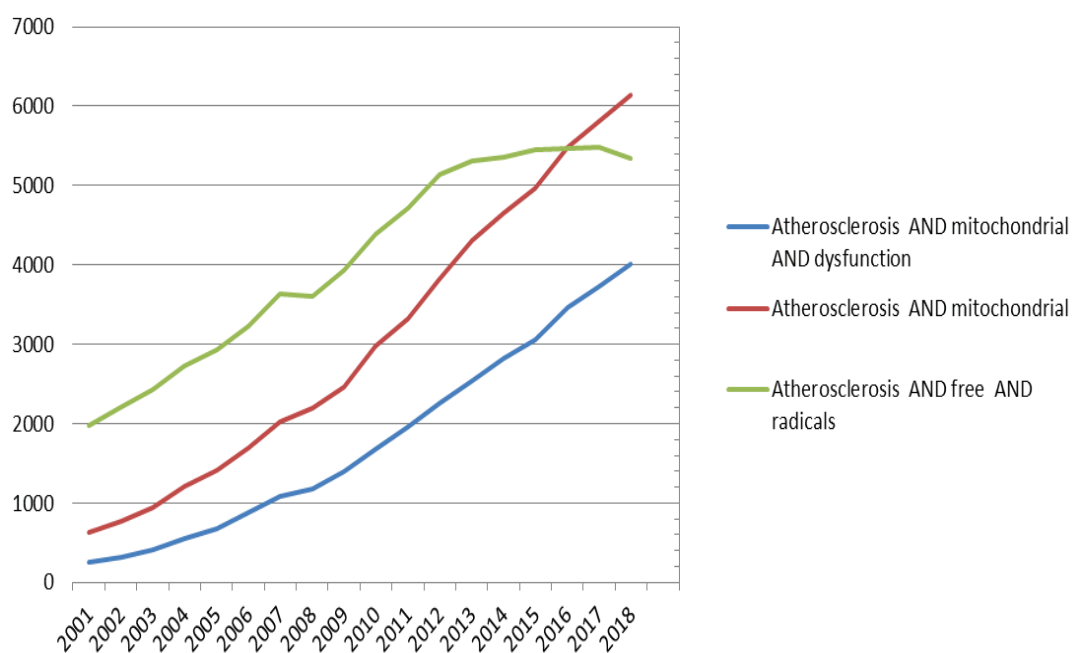
Из всех потенциальных источников постоянного образования РВК в физиологических условиях основными источниками являются митохондрии и нефагоцитарная NAD(P)H-оксидаза [3]. Увеличенная продукция РВК в митохондриях и наблюдающаяся при этом дисфункция ассоциируются с многими заболеваниями. Образцы аорты от пациентов с АТ имеют больше дефектов митохондриальной ДНК (мтДНК), чем образцы от доноров трансплантата, близких по возрасту, без признаков АТ. Разрушения мтДНК не только коррелируют со степенью атеросклеротических повреждений у «нокаутированных» по гену аполипопротеина Е (апоЕ) мышей, но и предшествуют атерогенезу у молодых мышей с аналогичными генетическими характеристиками. Дисфункции митохондрий, связанные с дефектностью марганцевой супероксиддисмутазы (СОД<sub>2</sub>), увеличенные повреждения мтДНК и ускорение процесса АТ у апоЕ-нокаутированных мышей согласуются с тем положением, что увеличенная продукция РВК и разрушения ДНК в митохондриях являются одними из ранних событий при инициации АТ. Очевидно, что дисфункция митохондрий играет важную роль в инициации и развитии АТ.

Анализ публикационной активности в международной базе данных показывает рост интереса к данной проблеме.

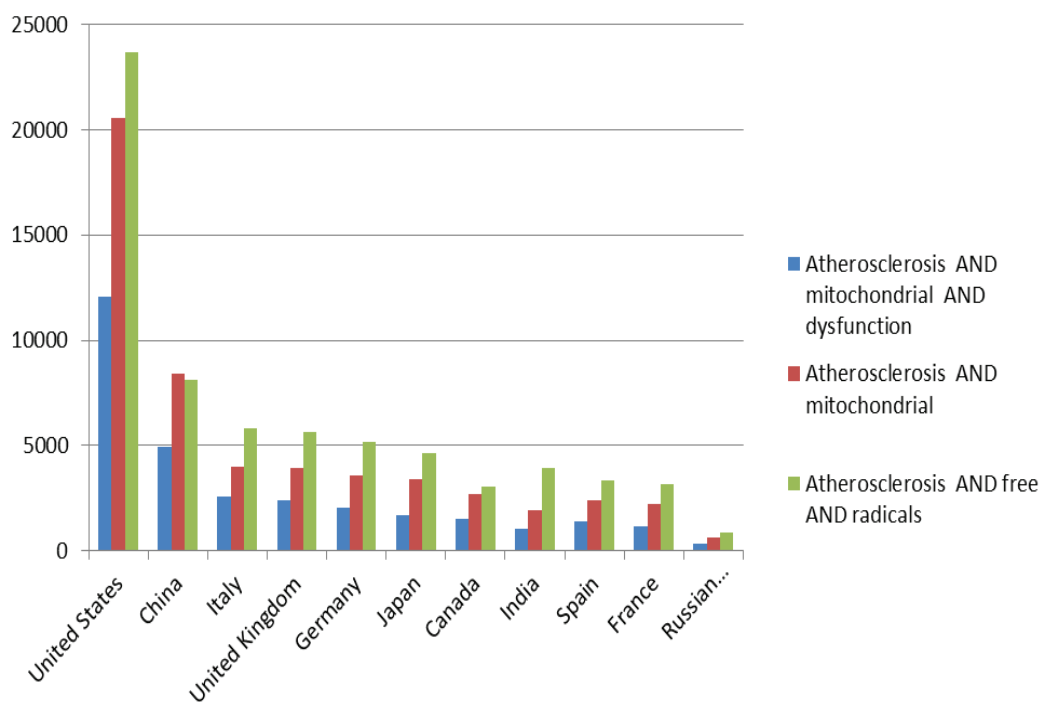
Анализируемый период показывает, что количество публикаций, касающихся обмена веществ в митохондриях в норме и при развитии АТ, неуклонно растет. По ключевым словам: Atherosclerosis AND mitochondrial AND dysfunction – оно увеличилось в 16,2 раза (с 248 до 4013), Atherosclerosis AND mitochondrial – в 9,6 раза (с 636 до 6137), Atherosclerosis AND free AND radicals – в 2,7 раза (с 1983 до 5339) (рис. 1).

По библиометрическим данным, активное изучение свободных радикалов в контексте влияния на развитие АТ началось с 1989 г., митохондрий – с 1994 г., а дисфункции митохондрий – с 1998–1999 гг. Начиная с 2001 г. наиболее активно исследования развивались в сторону более подробного изучения функций митохондрий в связи с развитием АТ.

Что касается интереса к изучению рассматриваемой проблемы в различных странах, то наибольшее число публикаций, по всем комбинациям ключевых слов, ожидаемо отмечается в США, Китае, Италии, Англии и Германии (рис. 2). Например, на указанную дату поиска по ключевым словам: Atherosclerosis AND mitochondrial AND dysfunction – в США отмечено 12 045 публикаций, в Китае – 4917, в Италии – 2551, в Англии – 2425 и в Германии – 2045. В российских журналах, представленных в Scopus, найдено всего 326 публикаций. Данный факт свидетельствует об актуальности проблемы, но недостаточно активном ее изучении в отечественных исследованиях.



**Рис. 1.** Динамика публикационной активности в базе Scopus (на 23.03.2019) по ключевым словам: Atherosclerosis AND mitochondrial AND dysfunction, Atherosclerosis AND mitochondrial, Atherosclerosis AND free AND radicals – за период 2001–2018 гг.



**Рис. 2.** Распределение по странам публикаций в базе Scopus (на 23.03.2019) по ключевым словам: Atherosclerosis AND mitochondrial AND dysfunction, Atherosclerosis AND mitochondrial, Atherosclerosis AND free AND radicals

Динамика патентной активности также показывает неуклонный рост регистрации достижений в сфере изучения развития АТ в связи с обменом веществ в митохондриях, их функциональным состоянием и свободными радикалами (рис. 3). Патентование достижений в сфере исследований свободных радикалов в контексте развития АТ началось значительно раньше, чем в других направлениях: первый патент был зарегистрирован в 1959 г., тогда как в области исследования митохондрий первые патенты появились только в 1979–1983 гг. Максимальная активность патентования была зарегистрирована в 2017 г. по ключевым словам: Atherosclerosis AND mitochondrial AND dysfunction – 865 (с 2001 г. увеличение составило 19,6 раз), Atherosclerosis AND mitochondrial – 1426 (в 8,3 раза), Atherosclerosis AND free AND radicals – 3022 (в 4,7 раза).

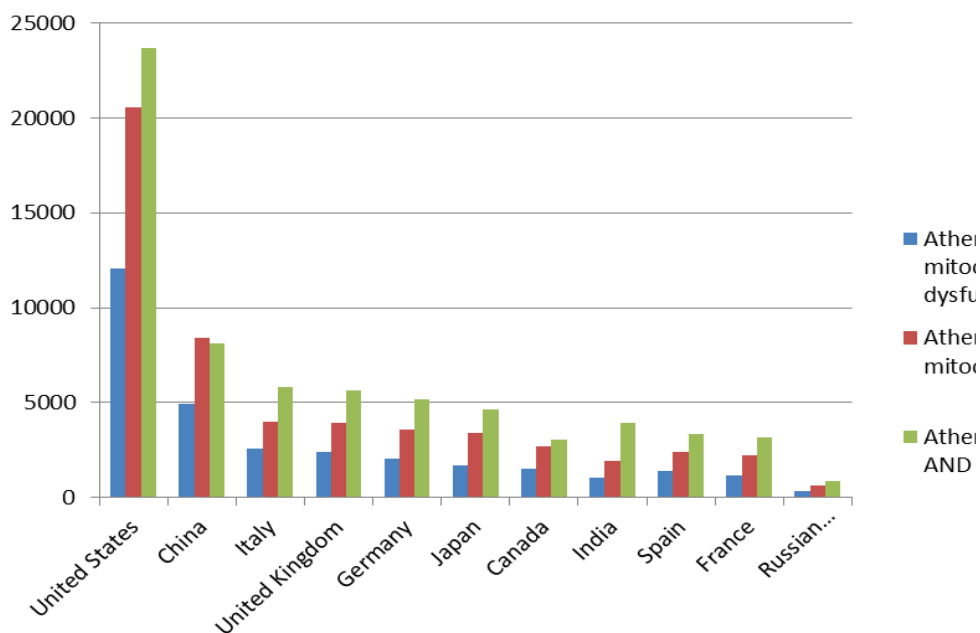


Рис. 3. Динамика патентной активности в базе Scopus (на 23.03.2019) по ключевым словам: Atherosclerosis AND mitochondrial AND dysfunction, Atherosclerosis AND mitochondrial, Atherosclerosis AND free AND radicals – за период 2001–2018 гг.

### Окислительное фосфорилирование

РВК продуцируется в процессе функционирования окислительно-восстановительной дыхательной цепи (ДЦ) митохондрий, функционирование которой и обеспечивает большую часть энергии, необходимой для жизнедеятельности клетки и организма. ДЦ состоит из пяти мультисубъединичных комплексов, встроенных во внутреннюю митохондриальную мембрану. Электроны транспортируются от NADH к молекулярному кислороду через электрон-транспортную цепь (ЭТЦ), состоящую из ферментно-белковых комплексов: I (NADH-дегидрогеназа), II (сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза), III (убихинол-цитохром-оксидоредуктаза и IV (цитохром-С-оксидаза). Электроны по электрон-транспортной цепи митохондрий передаются на комплекс I от NADH или к комплексу II (минуя I) от сукцината, затем передается на убихинон через коэнзим Q и наконец поступает на убисемихинон. Убихинон передает электроны на комплекс III, который, в свою очередь, передает его на цитохром С. От цитохрома С электроны перемещаются к комплексу IV, где и происходит

окончательное восстановление молекулярного кислорода до воды. Энергия транспорта электронов по дыхательной цепи трансформируется в энергию электрохимического потенциала ( $\Delta\psi$ ) на внутренней мембране митохондрий путем «выкачивания» протонов из матрикса в межмембранное пространство в месте расположения комплексов I, III и IV. Энергия электрохимического потенциала в ходе обратного движения протонов в матрикс при участии комплекса V (АТФ-синтаза) расходуется на синтез АТФ из ФДФ и фосфата. АТФ из матрикса обменивается на аденозиндифосфат (АДФ) из цитозоля с помощью адениннуклеотидтранслоказы (АНТ).

Это короткое введение в проблему необходимо для восприятия дальнейших сложнейших механизмов взаимосвязи биоэнергетических процессов митохондрий с комплексом обменных процессов в клетке. Установлено, что от 0,2 до 2,0% молекулярного кислорода, потребляемого митохондриями, восстанавливается путем переноса одного электрона из ЭТЦ с образованием супероксид-аниона ( $O_2^-$ ) [4]. Все субъединицы комплекса II кодируются ядерными генами, в то время как субъединицы остальных четырех комплексов кодируются как ядерными, так и митохондриальными генами. МтДНК человека является циркулярной двухцепочечной молекулой, состоящей из 16 569 пар оснований и прикрепленной к внутренней мембране митохондрий. Большинство клеток человека содержат сотни митохондрий, а каждая митохондрия имеет от 5 до 10 копий мтДНК. В мтДНК содержится 13 генов, кодирующих полипептиды. Существенны для функционирования ЭТЦ гены 12S и 16S рибосомальных РНК (рРНК), гены для 22 транспортных РНК (тРНК), необходимых для синтеза белка в митохондриях.

Так как мтДНК лишена защитного действия гистонов и множества других механизмов репарации ДНК, присущих ядерному геному, а также есть факт локализации мтДНК проксимально к месту генерации РВК (на внутренней мембране митохондрий), она особенно подвержена мутагенному воздействию РВК. В свою очередь, мутации мтДНК и/или дисфункция митохондрий прямо ассоциируются с нарушениями в сердечно-сосудистой системе (ССС). Атеросклеротическая окклюзия коронарных артерий с последующей реперфузией ассоциируются с существенным повышением нарушений целостности мтДНК и соответствующим компенсаторным увеличением экспрессии генов белков ЭТЦ. Действительно, сердце больного с болезнями коронарной артерии имеет в 8–200 раз больше делеций мтДНК, чем сердца здоровых индивидуумов такого же возраста. Нарушения целостности мтДНК, в свою очередь, ведут к повышенной продукции РВК и атерогенезу. Например, мутации в гене комплекса I прямо ведут к повышенной продукции РВК митохондриями.

#### ***Производство РВК в митохондриях***

В ЭТЦ митохондрий комплекс IV аккумулирует все частично восстановленные интермедиаты до полного восстановления кислорода [5]. Через другие комплексы электроны могут постепенно на том или ином уровне «просачиваться» к кислороду, частично заряжая эту молекулу до  $O_2^-$ . Комплексы I и III являются первичными источниками продукции  $O_2^-$  в митохондриях [5]. Супероксид выделяется в матрикс комплексом I, в то время как комплекс III выделяет его как в матрикс, так и в межмембранное пространство. Производство РВК зависит от метаболического состояния митохондрий. Например, продукция  $O_2^-$  интенсивнее происходит в условиях низкой скорости протекания электронов по ЭТЦ и низкого синтеза АТФ, низкого уровня АДФ, высокого значения соотношения NADH/NAD<sup>+</sup> (состояние IV дыхания митохондрий). Сниженная продукция происходит в обратных условиях – высокой скорости электронов, быстрого синтеза АТФ, частичной деполяризации и сниженного соотношения пары NADH/NAD<sup>+</sup> (состояние III дыхания митохондрий). В отсутствие АДФ электроны, полученные от сукцината (связанный с FADH<sub>2</sub> субстрат, поступающий прямо на комплекс II ЭТЦ), могут течь в противоположном направлении к комплексу I, вызывая ускоренную продукцию  $O_2^-$ , и в связи с этим комплекс I признан основным физиологически и патологически важным РВК-генерирующим участком в митохондриях.

Супероксид-анионы в митохондриальном матриксе быстро дисмутируют в перекись водорода ( $H_2O_2$ ) с помощью марганцевой супероксиддисмутазы ( $СОД_2$ ), в то время как в межмембранном пространстве эта реакция осуществляется  $Cu/Zn$  супероксиддисмутазой ( $Cu/Zn\ COД_1$ ). Перекись водорода может быть восстановлена до высокоактивного гидроксил-радикала в присутствии восстановленных переходных металлов. Однако в митохондриях перекись водорода восстанавливается до безвредной воды ферментами – каталазой или глутатионпероксидазой [4]. Глутатионпероксидаза катализирует 2-электронное восстановление  $H_2O_2$  с помощью восстановленного глутатиона или других доноров водорода. Глутатион – это трипептид, состоящий из остатков глутамата, цистеина и глицина. Он синтезируется в цитоплазме и затем переносится в митохондрии. Процесс восстановления перекиси водорода с помощью восстановленного глутатиона превращает его в воду с образованием окисленного глутатиона. Окисленный глутатион вновь быстро восстанавливается глутатионредуктазой с использованием  $NAD(P)H$  в качестве субстрата. Однако, к сожалению, за исключением митохондрий сердца, каталаза не присутствует в митохондриях клеток других тканей [6].

Оксид азота ( $NO$ ) также продуцируется в митохондриях и является важным модулятором образования  $O_2^-$ , так как ЭТЦ содержит несколько  $NO$ -реактивных металлозависимых редокс-центров. В физиологических концентрациях  $NO$  вызывает активное потребление кислорода в митохондриях, ингибируя цитохром  $C$ -оксидазу в ходе обратимого процесса. Кроме того,  $NO$  подвергается реакции радикал-радикал с  $O_2^-$  в ходе нового лимитируемого диффузией процесса с образованием пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) – очень сильного оксиданта, способного необратимо модифицировать белки, инактивировать ферменты, разрушать ДНК и в общем нарушать целостность митохондрий [7].

Последние данные предполагают участие белка  $p66^{Shc}$  в продукции РВК в митохондриях [8]. Этот белок образует молекулярные комплексы с цитохромом  $C$ , как бы отбирает электроны, направляя их в побочные процессы образования  $O_2^-$ .  $p66^{Shc}$ , частично локализуясь в межмембранном пространстве, является мишенью нижнего уровня для белка  $p53$  и необходим для увеличения продукции РВК, высвобождения цитохрома  $C$ , резкого снижения трансмембранного потенциала митохондрий и апоптоза. Однако  $p66^{Shc}$  не влияет на трансмембранный потенциал митохондрий в равновесных условиях, что показывает на наличие двух отчетливо выраженных функциональных состояний: неактивное базовое состояние и активное проапоптотное состояние. Было установлено, что митохондриальный  $p66^{Shc}$  существует в виде высокомолекулярных комплексов, включающих белки теплового шока митохондрий ( $mtHSP70$ ). После получения проапоптотного сигнала  $p66^{Shc} - mtHSP70$  комплекс дестабилизируется, высвобождая мономерный белок  $p66^{Shc}$ , который сразу взаимодействует с цитохромом  $C$ . Подтверждением такого механизма являются данные о том, что  $p66^{Shc}$  – клетки имеют сниженный базовый и индуцированный стрессом уровень РВК, что, по-видимому, связано со сниженным уровнем окислительного фосфорилирования митохондрий. То, что экспрессия  $p66^{Shc}$  может быть связана с функционированием сердечно-сосудистой системы, следует также из экспериментов на мышах. Показано, что  $p66^{Shc}/-$  – мыши защищены от РВК-зависимого, связанного с возрастом нарушения функций эндотелия, индуцируемого высоким содержанием жиров атеросклероза [9], а также от подверженности ишемии задних конечностей [10].

РВК, первоначально продуцируемая митохондриями или ферментами, например  $NAD(P)H$ -оксидазой в клетке, действует по механизму обратной связи, вызывая еще больший синтез оксид-радикалов кислорода в ходе процесса, названного «РВК-индукция продукции РВК» [11]. В миоцитах сердца фотодинамический запуск образования РВК в митохондриях приводит к последующему увеличению продукции РВК митохондриями через индукцию процессов, связанных с обеспечением проницаемости митохондрий [11]. Подтверждением наличия механизма РВК индуцируемой продукции РВК было наблюдение, что

индуцируемое ангиотензином II кардиопротекторное действие против повреждения ишемической реперфузией в миокарде крысы опосредуется увеличением продукции РВК. Защитный эффект ангиотензина II может быть снят путем обработки 5-гидроксидеканоатом (специфическим ингибитором АТФ-зависимых калиевых каналов) и апоцианином (ингибитором NAD(P)H оксидазы), кроме того, 5-гидроксидеканоат ингибировал индуцируемое ангиотензином II образование РВК.

### **Митохондрии как мишени воздействия РВК**

Кроме того что митохондрии являются основным источником РВК, они сами страдают от сильного и продолжительного оксидативного стресса [13]. Окислительная модификация митохондриальных белков, липидов и, в особенности, митохондриальной ДНК приводит к неизбежной потере функций. Ферменты митохондрий и ферментные комплексы, чувствительные к ингибированию РВК, включают аконитазу,  $\alpha$ -кетоглутарат-дегидрогеназу, пируват-дегидрогеназу и комплексы I, II и III. Оксидативное повреждение митохондриальной ДНК-полимеразы  $\gamma$  может понизить скорость репликации мтДНК и в конце концов привести к ингибированию окислительного фосфорилирования. Оксидативная инактивация АНТ-белка приводит к снижению окислительного фосфорилирования, к снижению уровня АТФ и к повреждению всех энергозависимых процессов в клетке [14]. Нитрование остатка Tyr34 у COX2 приводит к инактивации фермента и, соответственно, к увеличению уровня 3-нитротирозиновых аддуктов указанного фермента, что коррелирует со снижением активности *in vivo*. Кардиолипид, фосфолипид, локализующийся исключительно во внутренней мембране митохондрий, представляет собой одну из ранних мишеней РВК либо в силу высокого содержания ненасыщенных жирных кислот, либо близости к ЭТЦ [15]. Этот фосфолипид играет важную роль в биоэнергетике митохондрий, так как он оптимизирует активность некоторых ферментных комплексов ЭТЦ и АНТ путем связывания с цитохромом С. Вызванное действием РВК окисление кардиолипина повреждает активность комплекса I [15] и вызывает индукцию высвобождения цитохрома С. Таким образом, оксидативная модификация белков и липидов с одновременным РВК-повреждением целостности мтДНК может сильно менять биоэнергетику клетки, вызывая патофизиологические процессы.

### **Регуляция продукции РВК митохондриями**

Производство РВК митохондриями регулируется целым комплексом факторов, таких как концентрация кислорода, эффективность ЭТЦ, доступность доноров электронов, включая NADH и FADH<sub>2</sub>, а также активность «размыкающих» ЭТЦ белков (РЭТЦБ) и цитокинов [5, 18]. Производство O<sub>2</sub> митохондриями увеличивается линейно с увеличением концентрации кислорода. Но это соотношение, связанное с образованием РВК, должно снижаться вместе с гипоксией. На самом деле наблюдается парадоксальное увеличение образования РВК митохондриями при умеренно гипоксических условиях. При гипоксических условиях образующийся при низких концентрациях NO может связываться и ингибировать цитохром-С-оксидазу, что приводит к снижению активности последующих комплексов ЭТЦ и к образованию O<sub>2</sub><sup>-</sup> уже при низких концентрациях кислорода [5, 17]. Пероксинитрит может индуцировать образование O<sub>2</sub>, ингибируя комплексы I и II ЭТЦ, ускоряя процесс накопления семиубихинона, что в результате приводит к апоптозу через активацию процессов, усиливающих проницаемость мембран митохондрий. Рамачандран с соавторами показали, что хроническая экспозиция к высоким концентрациям NO снижает активность и концентрацию дыхательных комплексов I, II и IV, и все это сопровождается увеличением уровня S-нитрозотиола в клетке, модификацией остатков цистеина и увеличением пула лабильного железа. Все это вместе однозначно указывает на то, что кислород и NO являются важнейшими регуляторами процесса митохондриального дыхания и продукции РВК.

Размыкающие ЭТЦ-белки (РЭТЦБ) являются еще одним важным набором физиологических регуляторов продукции РВК митохондриями [19]. Активация этих переносчиков анио-

нов внутренней мембраны стимулирует обратное «подтекание» ионов водорода в матрикс митохондрий, снижая мембранный потенциал митохондрий и продукцию РВК. Регуляторная роль РЭТЦБ в атерогенезе следует из экспериментов на мышах — показано, что трансплантация костного мозга от РЭТЦБ-2 дефектной мыши к ЛПНП-рецептору дефектной мыши явно увеличивает размеры атеросклеротических повреждений и увеличивает окраску нитротирозина в бляшках. В соответствии с этим наблюдением суперэкспрессия РЭТЦБ-2 ингибирует РВК-продукцию и апоптоз, индуцированный линоленовой кислотой и лизофосфатидилхолином [20]. Наоборот, увеличенная продукция  $O_2^-$ , гипертензия и диетический атеросклероз наблюдались при индуцируемой экспрессии РЭТЦБ-1 в клетках гладкой мускулатуры аорты [21], что свидетельствовало в пользу тканеспецифического механизма действия различных РЭТЦБ. Супероксид, в свою очередь, активирует РЭТЦБ белки, снижая электрохимический потенциал мембраны митохондрий и продукцию  $O_2^-$  в реакциях регуляции по принципу обратной связи.

### **Дисфункция митохондрий и патофизиологические механизмы атеросклероза**

Низкие значения максимального аэробного показателя являются сильными индикаторами смертности у субъектов с или без сердечнососудистых заболеваний (ССЗ) [22]. С практической точки зрения указанный критерий состояния сердечно-сосудистой системы при тестировании с помощью физических упражнений проявляется, в частности, слабой устойчивостью к физическим нагрузкам и/или невысокой производительностью труда. Независимо от наличия или отсутствия известных сердечных или легочных дисфункций или других заболеваний, обнаруженный простой диагностический показатель существенно коррелирует с повышенным риском смерти в течение 1 года. Экспрессия генов ЭТЦ координировано снижается и ассоциирована с признаком низкого «аэробного показателя» [23].

Увеличенная продукция РВК в митохондриях приводит к разрушению липидов, белков и мтДНК. Из всех этих компонентов мтДНК является наиболее чувствительным к физиологически значимому опосредованному РВК-разрушению. Преимущественное нарушение целостности мтДНК (выявленное путем сравнительного анализа с транскрипционно неактивным ядерным геном  $\beta$ -глобина), снижение в равновесном уровне кодированных мтДНК-мРНК-транскриптов, биосинтеза митохондриальных белков, мембранного потенциала, суммарного уровня клеточной АТФ наблюдали в клетках гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) и в клетках эндотелия экспонированных воздействию РВК в клеточной культуре. Конечный продукт пероксидного окисления липидов мембран, подозреваемый в патогенезе атеросклероза, — 4-гидроксиноненал стимулирует КГМС-апоптоз через дисфункцию митохондрий и увеличенную продукцию РВК [24]. Наряду с этим показано, что увеличенная продукция РВК связана с гаплонедостаточностью изоформ  $CO_2$ , сниженной активностью аконитазы как в базовых, так и в агонист-стимулирующих условиях, а также с увеличенной пролиферацией VSMC [25].

Очевидно, что дисфункция митохондрий является одной из причин повышенной подверженности ишемическому повреждению сосудов сердца — отчасти вследствие открытия комплекса контроля проницаемости пор (ККПП) [27]. Компонентами ККПП являются белок АНТ во внутренней мембране митохондрий, зависимый от электрохимического потенциала на мембране анионный канал на внешней мембране митохондрий, циклофилин Д в матриксе, а также ряд регуляторных белков и ферментов, таких как рецептор бензодиазепина, гексокиназа и креатинкиназа [26]. Кратковременное открытие ККПП приводит к деполяризации мембранного потенциала, в то время как длительное раскрытие приводит к разбуханию матрикса и к разрушению внешней мембраны митохондрий. Затем происходит выброс проапоптотических молекул в межмембранное пространство, что приводит в конце концов к гибели клетки через каспас-зависимый и независимый механизмы. В соответствии с этим деполяризация митохондрий считается тесно связанной с индуцированным гипергликемией апоптозом эндотелиальных клеток аорты человека. Снижение активности АНТ, ассоцииро-



ванное с ишемией и с ингибированием как АНТ-активности, так и окислительного фосфорилирования, явно наблюдаемых при реперфузии, очевидно вносят свой вклад в сердечную патологию. Сообщалось, что суперэкспрессия СОД<sub>2</sub> обеспечивает защиту от повреждений при ишемии/реперфузии [27], в то же время гетерозиготная дефицитность по этому ферменту препятствовала постишемическому восстановлению миокарда у мышей. Суммарно приведенные данные подтверждают важную роль функций митохондрий в защите от повреждений, вызванных ишемией/реперфузией.

Различные лекарственные средства являются ингибиторами энергетического метаболизма митохондрий и существенно увеличивают продукцию РВК митохондриями с последующим повреждением функции зависимой от эндотелия релаксации сосудов [28]. Ротенон (который ингибирует транспорт электронов в месте вовлечения в дыхательную цепь флавиновых моноклеотидов) практически выключает ацетилхолин-индуцируемую и эндотелий-зависимую релаксацию каротидных артерий у мышей и крыс [28] и аорты кроликов. Сходным образом антимицин А (ингибирует транспорт электронов в участке цитохромов *b-c1*) и олигомицин (ингибирующий митохондриальную F1-АТФазу) ингибирует продукцию эндотелиальной NO в аорте кроликов [29]. Однако ротенон не влияет на васкулярную релаксацию, вызванную NO-донорами, из чего следует важная роль функциональной активности интактных митохондрий в продукции NO в эндотелиальных клетках. Вместе эти данные показывают, что дисфункция митохондрий повреждает аэробный показатель (дыхательный потенциал) и функциональность/устойчивость эндотелия и индуцирует VSMC-пролиферацию или апоптоз, приводя в конечном счете к атеросклерозу.

#### **Дислипидия**

Апоптозные клетки эндотелия, КГМС, Т-лимфоциты и макрофаги присутствуют в атеросклеротических бляшках [30], и их число существенно возрастает с увеличением АТ-повреждения. Это явно свидетельствует в пользу важной роли апоптоза в эрозии АТ-бляшки и ее разрушении. Окисленный ЛПНП (оксЛПНП) индуцирует апоптоз всех клеток, вовлеченных в атерогенез, а зависимые от митохондрий маршруты обмена веществ играют критическую роль в этом процессе. ОксЛПНП-индуцированный апоптоз эндотелиальных клеток умбиликальной вены человека (HUVES) опосредуется дисфункцией мембранного потенциала митохондрий и высвобождением цитохрома С в цитозоль, при этом супрессия апоптоза циклоспорином А (антиатерогенным агентом) коррелирует с процессом предотвращения митохондриальной дисфункции. Недавно было показано, что оксЛПНП индуцированный апоптоз клеток сосудов включает два отчетливых кальцийзависимых маршруты митохондрий [31]. Первый опосредован действием цистеиновой протеазы — кальпаина; высвобождением белкового фактора tBid (укороченная форма белка Bid — члена проапоптозного Bcl-2 семейства факторов); открытием митохондриальных РТР-пор; высвобождением цитохрома С в цитозоль с последующей активацией протеазы caspas-3. Вторым маршрутом опосредуется высвобождением апоптоз-индуцирующего фактора, который является циклоспорин-нечувствительным и каспас-независимым. Интересен факт обнаружения существенного стимулирующего действия  $O_2^-$  митохондриального происхождения на образование окисленных форм ЛПНП в опытах *in vitro* [32].

Макрофаги в развитом атеросклеротическом повреждении аккумулируют избытки свободного холестерина, который является мощным стимулятором смерти клеток [33]. Сильное «накачивание» перитонеальных макрофагов свободным холестерином способствует снижению мембранного потенциала митохондрий, индуцирует высвобождение цитохрома С, активации caspas-9 и увеличению в клетке концентрации проапоптозного белкового фактора Вах [34].

ОксЛПНП стимулирует лизис макрофагов человека, вызывая дисфункцию митохондрий, а «гасители» пероксид-радикалов восстанавливают мембранный потенциал и предотвращают лизис макрофагов [35]. Более того, увеличение оксидативного стресса в митохондриях

четко проявляется в индукции транскрипции и экспрессии  $\text{СОД}_2$  в макрофагах человека, инкубированных в присутствии оксЛПНП [36]. В соответствии с приведенным *in vitro* наблюдением активность  $\text{СОД}_2$  и концентрация глутатиона выше в атеросклеротической интима по сравнению с *media* аорты у кроликов с наследуемой гиперлипидемией, однако в то же время наблюдалась и обратная корреляция указанных факторов с размерами повреждений.

TUNAL-положительные ядрышки присутствовали в макрофагах атеросклеротической аорты данного вида, и экспозиция их с оксЛПНП индуцировала повышенный уровень апоптоза в макрофагах человека. Гиперхолестеролемиа существенно увеличивала разрушение мтДНК и нитрирование белков гомогената сердца, что показывало важную роль риск факторов атеросклероза в индукции повреждения митохондрий и их дисфункцию. Число копий мтДНК в лейкоцитах является редокс-чувствительным и низким у пациентов с гиперлипидемией [37].

Таким образом, актуальность рассматриваемой проблемы очевидна. Это подтверждается статистическими данными о ССЗ как об основной причине смертности.

Анализ, представленный в обзоре основных научных источников (всего было использовано 114 научных источников) показывает, что вызванные дислипидемией повреждения и дисфункция митохондрий не только вызывают образование атеросклеротических повреждений, но также влияют на состав/прогрессию повреждений. Интерес к данной проблеме подтверждается ростом публикационной активности. Исходя из анализа библиометрических данных в Scopus, наиболее активно по этой проблеме публикуются исследователи из США и Китая. Динамика патентной активности также показывает неуклонный рост регистрации достижений в сфере изучения развития атеросклероза в связи с обменом веществ в митохондриях, их функциональным состоянием и свободными радикалами.

### Список литературы (References)

1. WHO bulletin (2016), Vol. 94, pp. 440–447.
2. Rasulov M., Namakanov B., Storozhenko P. (2017) Adaptive processes of cardiovascular system in arterial hypertension. Lambert Academic Publishing, reha gmbh, 66111, Saarbrucken, 206 p.
3. Sorescu D., Griendling K.K. (2002) Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure // *Congest Heart Fail.* 8: 132–140.
4. Chance B., Sies H., Boveris A. (1979) Hydroperoxide metabolism in mammalian organs // *Physiol Rev.* 59: 527–605.
5. Turrens J.F. (2003) Mitochondrial formation of reactive oxygen species // *J Physiol.* 552: 335–344.
6. Phung C.D., Ezieme J.A., Turrens J.F. (1994) Hydrogen peroxide metabolism in skeletal muscle mitochondria // *Arch Biochem Biophys.* 315: 479–482.
7. Radi R., Cassina A., Hodara R. (2002) Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria // *Biol Chem.* 2002; 383: 401–409.
8. Giorgio M., Migliaccio E., Orsini F., et al. (2005) Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis // *Cell.* 122: 221–233.
9. Napoli C., Martin-Padura I., de Nigris F., et al. (2003) Deletion of the p66Shc longevity gene reduces systemic and tissue oxidative stress, vascular cell apoptosis, and early atherogenesis in mice fed a high-fat diet // *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 2112–2126.
10. Zaccagnini G., Martelli F., Fasanaro P., et al. (2004) P66ShcA modulates tissue response to hindlimb ischemia // *Circulation.* 109: 2917–2923.
11. Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L.O., et al. (2000) Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes // *J Exp Med.* 192: 1001–1014.

12. Kimura S., Zhang G.X., Nishiyama A., at all. (2005) Role of NAD(P)H oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II // *Hypertension*. 45: 860–866.
13. Di Lisa F., Bernardi P. (2005) Mitochondrial function and myocardial aging. A critical analysis of the role of permeability transition // *Cardiovasc Res*. 66: 222–232.
14. Yan L.J., Sohal R.S. (1998) Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging // *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 12896–12901.
15. Paradies G., Petrosillo G., Pistolese M., at all. (2004) Decrease in mitochondrial complex I activity in ischemic/reperfused rat heart: involvement of reactive oxygen species and cardiolipin // *Circ Res*. 94: 53–59.
16. Droge W. (2002) Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol Rev*. 82: 47–95.
17. Cooper C.E., Davies N.A. (2000) Effects of nitric oxide and peroxynitrite on the cytochrome oxidase K(m) for oxygen: implications for mitochondrial pathology // *Biochim Biophys Acta*. 1459: 390–396.
18. Ramachandran A., Ceaser E., Darley-Usmar V.M. (2004) Chronic exposure to nitric oxide alters the free iron pool in endothelial cells: role of mitochondrial respiratory complexes and heat shock proteins // *Proc Natl Acad Sci USA*. 101: 384–389.
19. Casteilla L., Rigoulet M., Penicaud L. (2001) Mitochondrial ROS metabolism: modulation by uncoupling proteins // *IUBMB Life*. 52: 181–188.
20. Lee K.U., Lee I.K., Han J., at all. (2005) Effects of recombinant adenovirus-mediated uncoupling protein 2 overexpression on endothelial function and apoptosis // *Circ Res*. 96: 1200–1207.
21. Bernal-Mizrachi C., Gates A.C., Weng S., at all. (2005) Vascular respiratory uncoupling increases blood pressure and atherosclerosis // *Nature*. 435: 502–506.
22. Kavanagh T., Mertens D.J., Hamm L.F., at all. (2003) Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation // *J Am Coll Cardiol*. 42: 2139–2143.
23. Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F., at all. (2003) PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes // *Nat Genet*. 34: 267–273.
24. Leonarduzzi G., Chiarpotto E., Biasi F., Poli G. (2005) 4-Hydroxynonenal and cholesterol oxidation products in atherosclerosis // *Mol Nutr Food Res*. 49: 1044–1049.
25. Madamanchi N.R., Moon S.K., Hakim Z.S., at all. (2005) Differential activation of mitogenic signaling pathways in aortic smooth muscle cells deficient in superoxide dismutase isoforms // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 25: 950–956.
26. Weiss J.N., Korge P., Honda H.M., Ping P. (2003) Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease // *Circ Res*. 93: 292–301.
27. Chen Z., Siu B., Ho Y.S., at all. (1998) Overexpression of MnSOD protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice // *J Mol Cell Cardiol*. 30: 2281–2289.
28. Csiszar A., Labinsky N., OROSz Z., Ungvari Z. (2006) Altered mitochondrial energy metabolism may play a role in vascular aging // *Med Hypotheses*. 67: 904–908.
29. Griffith T.M., Edwards D.H., Newby A.C., at all. (1986) Production of endothelium derived relaxant factor is dependent on oxidative phosphorylation and extracellular calcium // *Cardiovasc Res*. 20: 7–12.
30. Mallat Z., Tedgui A. (2000) Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance // *Br J Pharmacol*. 130: 947–962.
31. Mabile L., Meilhac O., Escargueil-Blanc I., at all. (1997) Mitochondrial function is involved in LDL oxidation mediated by human cultured endothelial cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17: 1575–1582.
32. Lundberg B. (1985) Chemical composition and physical state of lipid deposits in atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 56: 93–110.
33. Yao P.M., Tabas I. (2001) Free cholesterol loading of macrophages is associated with widespread mitochondrial dysfunction and activation of the mitochondrial apoptosis pathway // *J Biol Chem*. 276: 42468–42476.
34. Asmis R., Begley J.G. (2003) Oxidized LDL promotes peroxide-mediated mitochondrial dysfunction and cell death in human macrophages: a caspase-3-independent pathway // *Circ Res*. 92: e20–e29.

35. Kinscherf R., Deigner H.P., Usinger C., et al. (1997) Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase in macrophages by oxidized LDL: its relevance in atherosclerosis of humans and heritable hyperlipidemic rabbits // *FASEB J.* 11: 1317–1328.

36. Liu C.S., Tsai C.S., Kuo C.L., et al. (2003) Oxidative stress-related alteration of the copy number of mitochondrial DNA in human leukocytes // *Free Radic Res.*; 37: 1307–1317.

37. Liu C.S., Kuo C.L., Cheng W.L., et al. (2005) Alteration of the copy number of mitochondrial DNA in leukocytes of patients with hyperlipidemia // *Ann N Y Acad Sci.* 1042: 70–75.