



УДК 616-002.2

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87

## ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА НА КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОГЕНЕЗА

А.М. Маркин<sup>1</sup>, Ю.В. Маркина<sup>1</sup>, Т.В. Толстик<sup>1</sup>, А.И. Богатырева<sup>1</sup>, И.А. Собенин<sup>2</sup>,  
А.Н. Орехов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы 3, Москва, Российская Федерация, 117418; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15А, Москва, Российская Федерация, 121552; <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская 8, Москва, Российская Федерация, 125315

### Основные положения

• Данные последних лет свидетельствуют о главенствующей роли хронического воспаления в формировании атеросклеротической бляшки в стенках сосудов. На данный момент перед исследователями стоит вопрос о роли мутаций митохондриального генома в этом процессе.

### Резюме

В настоящее время одним из наиболее распространенных возрастных заболеваний является атеросклероз коронарных артерий, впоследствии вызывающий заболевания сердечно-сосудистой системы. Инфаркт и инсульт – осложнения атеросклеротического процесса вследствие критического сужения артерий соответствующей локализации. Атеросклероз представляет собой воспалительное заболевание и поражает различные артерии в организме человека. Патологический процесс сопровождается очаговым утолщением интимы пораженных артерий, в которых по мере прогрессирования заболевания образуются атеросклеротические бляшки. Одним из перспективных направлений изучения патогенеза атеросклероза является исследование мозаичности атеросклеротических поражений, их локального или очагового характера. В настоящее время существует множество гипотез, объясняющих этот феномен, но, на наш взгляд, наиболее убедительным представляется генетическое обоснование мозаичности атеросклеротических поражений. Вариации в генах ядра и митохондрий клеток артериальной стенки, безусловно, влияют на развитие атеросклероза. Выявление таких изменений можно рассматривать для оценки предрасположенности к заболеванию, его прогрессирования и прогноза.

**Ключевые слова** Атеросклероз • Митохондрии • Воспаление • Интима

*Поступила в редакцию: 04.07.2020; поступила после доработки: 25.08.2020; принята к печати: 21.09.2020*

## INFLUENCE OF INFLAMMATION AND MITOCHONDRIAL MUTATIONS ON CELLULAR MECHANISMS OF ATHEROGENESIS

А.М. Markin<sup>1</sup>, Yu.V. Markina<sup>1</sup>, T.V. Tolstik<sup>1</sup>, A.I. Bogatyreva<sup>1</sup>, I.A. Sobenin<sup>2</sup>, A.N. Orekhov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budget Scientific Institution “Research Institute of Human Morphology”, 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Cardiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552; <sup>3</sup> Federal State Budget Scientific Institution “Research Institute of General Pathology and Pathophysiology”, 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315

### Highlights

• Recent data have stated a major role of chronic inflammation contributing to the build-up of atherosclerotic plaques in the blood vessel walls. The role of mitochondrial mutations in this process remains an issue of concern for the whole biomedical society.

**Для корреспонденции:** Александр Михайлович Маркин, alexander.markin.34@gmail.com; адрес: ул. Цюрупы 3, Москва, Россия, 117418

**Corresponding author:** Alexander M. Markin, alexander.markin.34@gmail.com; address: 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418

**Abstract**

Atherosclerosis is a leading cause of cardiovascular diseases. It is responsible for heart attacks and strokes due to the critical narrowing of the arteries. Atherosclerosis is an inflammatory disease that affects various arteries in the human body. The pathological process is accompanied by the focal thickening of the intima of the affected arteries. The last contributes to plaques building up as the disease progresses. The exploration of atherosclerotic mosaicism, either local or focal, is regarded as one of the most promising research areas. Many hypotheses have been suggested to explain this phenomenon. We suppose that mosaic atherosclerotic lesions are caused by genetic variations. Variations in the nuclear and mitochondrial genes of the arterial wall cells affect the development of atherosclerosis. The presence of these variations may be considered as novel markers suggesting the disease predisposition, its progression, and potential prognosis.

**Keywords**

Atherosclerosis • Mitochondria • Inflammation • Intima

*Received: 04.07.2020; received in revised form: 25.08.2020; accepted: 21.09.2020*

**Список сокращений**

АФК	– активные формы кислорода	LDLR	– рецептор липопротеинов низкой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности	LncRNAs	– длинные некодирующие РНК
мтДНК	– митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота	PCSK9	– пропротеинконвертаза субтилизин / кексин типа 9
тРНК	– транспортная рибонуклеиновая кислота		

**Введение**

В настоящее время ключевая роль в образовании атеросклеротических поражений отводится нарушению эндотелиальной проницаемости [1], модификациям липопротеинов [2], воспалению, иммунным расстройствам [3] и генетическим нарушениям [4–6]. Разными научными группами проведено огромное количество исследований генетической составляющей факторов риска развития атеросклероза [7–9]. Изучение митохондриального генома является неотъемлемой частью анализа генетических нарушений, связанных с предрасположенностью к атеросклеротическим поражениям [10].

**Атерогенез на клеточном уровне**

Атеросклероз возникает и развивается в интимае артерий. Интима – это образование со сложной архитектурой и неоднородным клеточным составом. Она обращена к просвету сосуда монослоем эндотелиальных клеток, которые играют ключевую роль в перемещении клеток и неклеточных компонентов крови из артериального русла в стенку сосуда [11]. Интима заселена разными типами клеток [12]. Иммунные клетки, такие как макрофаги (3–5%), дендритные клетки (0,3%) и другие, расположены вблизи эндотелия. Далее располагаются удлиненные гладкомышечные клетки (70%) и перициты или перидитоподобные клетки (25–30%) [13]. Последние могут выполнять функции фагоци-

тов, способны секретировать провоспалительные цитокины [14], а также выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток [15]. Эффективность перицитов ниже в сравнении с «профессиональными» иммунными клетками, но благодаря количеству они способны активно участвовать в реализации механизмов врожденного иммунитета.

При атеросклеротических поражениях изменяется клеточный состав интимы [16]. Наблюдается локальное увеличение числа клеток, особенно макрофагов и гематогенных клеток. Перидитоподобные клетки, макрофаги и некоторые гладкомышечные клетки накапливают липиды, превращаясь в пенные клетки, что является самым ранним и наиболее заметным проявлением атерогенеза на клеточном уровне. Источником липидов являются многократно модифицированные частицы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые циркулируют в крови, а подвергаясь модификациям, дезаилированию и окислению, становятся все более атерогенными [17, 18].

Модифицированные ЛПНП стимулируют фагоцитарную активность субэндотелиальных макрофагов и перицитов. После фагоцитоза секретируются воспалительные цитокины, которые привлекают моноциты и другие иммунные клетки в очаг воспаления. Воспалительные цитокины способствуют накоплению внутриклеточных липидов, что приводит к разрыву клеточных контактов

в трехмерной сети перицитоподобных клеток [19]. Это сопровождается усилением пролиферативной активности и стимуляцией синтеза компонентов внеклеточного соединительного матрикса [20]. Такие процессы характерны для репаративной фазы воспалительной реакции. После этого на месте воспаления остается небольшое утолщение ткани интимы. С течением времени очаговое уплотнение становится диффузным [21, 22]. Таким образом, нарушение иммунного ответа является причиной хронизации воспаления, а ответ врожденного иммунитета – пусковым механизмом образования пенных клеток. В этой ситуации возникает важный вопрос: какие генетические факторы играют основную роль в атерогенезе?

### **Вариации ядерного генома, связанные с атеросклерозом**

В последнее десятилетие исследователи широко применяли подход, заключающийся в поиске ассоциаций между однонуклеотидными вариациями и заболеваниями [23, 24]. В одной из работ проанализированы генетические данные и профили экспрессии генов нескольких тканей (артериальной стенки, пораженной атеросклерозом; сонной артерии, печени, скелетных мышц, висцерального жира, подкожного жира и цельной крови пациентов с ишемической болезнью сердца). В результате выявлено 30 регуляторных генных сетей и идентифицированы гены-кандидаты (*AIP*, *DRAP1*, *POLR2I* и *PQBPI*), участвующие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [25], что является началом достижения целей персонализированной медицины. В целом к настоящему времени обнаружено около 60 различных изменений в геноме, связанных с ишемической болезнью сердца. Некоторые из них связаны с дисфункцией эндотелиальных клеток. Другими кандидатами, которые могут быть вовлечены в развитие атеросклероза, являются гены клеточной адгезии, миграции лейкоцитов, коагуляции, воспаления, дифференцировки клеток гладких мышц сосудов и гены, регулирующие энергетический обмен [26].

Для установления факторов риска развития атеросклероза проведено огромное количество генетических исследований [27, 28]. Доказано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний повышен среди владельцев гаплогруппы I1 (Y-ДНК). Y-хромосома этих индивидуумов обогащена регуляторными вариантами хроматина, связанными с развитием ишемической болезни сердца [29]. Недавно обнаружены четыре новых однонуклеотидных полиморфизма, которые специфически связаны с аневризмой брюшной аорты [30]. В целом аневризма аорты характеризуется патогенезом, сходным с атеросклерозом, а именно: инфильтрацией воспалительными клетками стенки сосуда, деградацией внеклеточного матрикса и дисфункцией клеток гладких мышц сосудов [31].

Помимо мутаций в кодирующих областях генов изменения в регуляторных областях способны влиять на экспрессию генов. Длинные некодирующие РНК (LncRNAs), которые содержат более 200 нуклеотидов, играют роль в регуляции экспрессии различных генов. Последние данные свидетельствуют о влиянии экспрессии LncRNAs на пролиферацию клеток гладких мышц сосудов и апоптоз, что, в свою очередь, увеличивает риск развития аневризмы аорты и атеросклероза [32]. Механизм может быть следующий: сверхэкспрессия lincRNA-p21 увеличивает уровни матричной РНК и белка нижестоящих генов-мишеней *p53*, *Puma*, *Bax*, *Noxa* и *MDM2*, что согласуется с их ролью в регуляции пролиферации и апоптоза клеток [33]. Важно, что экспрессия LncRNA подавляется в атеросклеротических бляшках у мышей ApoE<sup>-/-</sup>. Кроме того, на экспрессию LncRNA влияют несколько связанных с атеросклерозом однонуклеотидных полиморфизмов в локусе 9p21. Данные полиморфные сайты связаны с риском развития онкологических и метаболических заболеваний, таких как атеросклероз, остеопороз, ожирение и сахарный диабет 2-го типа [34–36].

Достаточно подробно исследованы генетические нарушения в случае семейной гиперхолестеринемии. Это в некоторой степени сходное с атеросклерозом заболевание развивается при наличии патогенных вариантов генов, кодирующих рецептор ЛПНП (LDLR), его лиганд – аполипопротеин В или пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 играет важную роль в регуляции метаболизма холестерина. Связывание PCSK9 с EGF-A (внеклеточным доменом LDLR) приводит к деградации рецептора ЛПНП. Уменьшение экспрессии LDLR вызывает снижение метаболизма липопротеинов низкой плотности, что может привести к гиперхолестеринемии [37, 38]. Более редкими причинами являются патогенные варианты генов, кодирующих аполипопротеин Е и STAP1 [39]. Описанные выше генетические нарушения, как правило, не являются специфичными для клеток, которые составляют ткань сосудистой стенки, но проявляются на уровне всего организма. Так, ксантома, вызванный семейной гиперхолестеринемией, возникает как в сосудах, так и других тканях.

### **Ассоциированные с атеросклерозом вариации митохондриального генома**

Нарушения митохондриальной функции, связанные с мутациями в митохондриальной ДНК (мтДНК), вовлечены во множество атерогенных процессов, в частности окислительный стресс и нарушения метаболизма глюкозы и липидов [40]. Размер мтДНК в клетках человека составляет 16 569 нуклеотидных пар. мтДНК кодирует 2 рибосомные РНК, 22 транспортные РНК и 13 субъединиц ферментов

дыхательной цепи. Одна митохондрия может содержать от двух до десяти копий своей ДНК. Мутации в митохондриальной ДНК ответственны за ряд наследственных заболеваний человека. Эти изменения наследуются почти исключительно по материнской линии [41]. Как известно, основной функцией митохондрий является окисление органических соединений и использование энергии, выделяющейся при их распаде, для синтеза аденозинтрифосфата и поддержания постоянной температуры тела [42, 43].

Как уже сказано выше, развитие атеросклеротической бляшки начинается с миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство, где они активно поглощают ЛПНП. Мутации в митохондриальном геноме иммунных клеток могут привести к дисфункции лизосом, в результате чего макрофаги становятся неспособными метаболизировать ЛПНП. Этот процесс приводит к образованию пенных клеток. Пенные клетки накапливаются в сосудистой стенке и провоцируют дальнейшее развитие поражения с образованием атеросклеротических бляшек. Мутационные изменения в митохондриальном геноме могут частично объяснить локальное повреждение сосудистой стенки при атеросклерозе. Клетки разных отделов сосудистой стенки могут значительно различаться по уровню гетероплазмии, что приводит к различиям в клеточном метаболизме. Так, вследствие митохондриальной дисфункции некоторые клетки становятся более восприимчивыми к различным патологическим воздействиям, приводящим к развитию атеросклеротического процесса [44].

В предыдущих исследованиях выявлено несколько мутаций мтДНК, связанных с атеросклерозом (m.3256C>T, m.3336T>C, m.5178C>A, m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A и m.13513G>A). Обнаружено, что определенный спектр про- и антиатерогенных мутаций мтДНК характерен для различных типов атеросклеротических поражений кровеносных сосудов человека [45].

Неконтролируемый синтез активных форм кислорода (АФК) при стрессе различного происхождения меняет динамику функционирования митохондрий и увеличивает деление и фрагментацию митохондрий за счет митохондриального слияния. В данном процессе важную роль играют ядерные респираторные факторы (NRF1 и NRF2). Эти белки регулируют экспрессию митохондриального транскрипционного фактора А и многих других митохондриальных генов, участвующих в окислительном фосфорилировании. Новые исследования показывают связь митохондриальной дисфункции и резистентности к инсулину с изменениями экспрессии гена *PPARGC1A*. Продемонстрировано, что подавление синтеза белка PGC1 $\alpha$  (1 $\alpha$ -коактиватора гамма-рецептора, активирующего пролифера-

цию пероксисом) приводит к нарушению митохондриального биогенеза и индукции резистентности к инсулину [46]. Функция PGC-1 $\alpha$  состоит в стимуляции митохондриального биогенеза, а также регуляции углеводного и липидного обменов [47].

Также показаны эффекты мутации tRNAThr m.15927G>, которая была связана с развитием ишемической болезни сердца. Мутация в сайте m.15927G>A устраняет высококонсервативное спаривание оснований (28C-42G) антикодоновой ножки tRNAThr. С помощью молекулярного моделирования выявлено, что мутация m.15927G>A вызывает нестабильную структуру tRNAThr. В исследовании были использованы цибриды, сконструированные путем переноса митохондрий из клеток, несущих мутацию m.15927G>A, в эндотелиальные клетки пупочной вены человека, предварительно лишённые митохондриальной ДНК. Обнаружено значительное снижение количества белков, кодируемых генами мтДНК, развитие нарушений клеточного дыхания, уменьшение мембранного потенциала и увеличение продукции АФК. Также определено увеличенное высвобождение цитохрома С, каспазы 3, 7, 9 и поли (АДФ-рибоза)-полимеразы, свидетельствующее о том, что эта мутация способствует развитию апоптоза. Представленные данные подтверждают результаты различных научных групп о значительном влиянии митохондриальных мутаций на патофизиологию ишемической болезни сердца [48].

Динамика, деление и слияние митохондрий впервые обнаружены у дрожжей. За последние 10 лет стало очевидно, что это характерно для всех клеток, содержащих митохондрии. Данные процессы определяют морфологию митохондрий, их качественные и количественные показатели, что имеет решающее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Процессы динамики митохондрий связаны с балансом между потребностями в энергии и потреблением питательных веществ. Изменения в морфологии митохондрий свидетельствуют о наличии процессов адаптации в ответ на повреждающие воздействия при патологических состояниях [50]. В то же время старение напрямую связано с изменениями в функционировании митохондрий. Отмечено, что в пожилом возрасте объем, целостность и функциональность митохондрий уменьшаются из-за накопления мутаций в мтДНК. В пожилом возрасте обнаружены снижение эффективности окислительного фосфорилирования, продукции аденозинтрифосфата, увеличение образования АФК, снижение антиоксидантной защиты, нарушение регуляции механизмов мито- и аутофагии, что препятствует удалению дисфункциональных митохондрий. Все эти процессы усиливают опосредованный митохондриями апоптоз [51].

Возможность возникновения мутаций мтДНК из-за увеличения продукции АФК и нарушения

функции митохондрий подтверждает гипотезу накопления мутантных копий мтДНК в процессе атерогенеза [52]. Однако окислительный стресс не может рассматриваться как основной механизм возникновения мутаций мтДНК. Результаты последних исследований противоречат гипотезе окислительного повреждения [53]. Высказывается предположение, что ведущую роль в накоплении мутаций мтДНК играют ошибки ДНК-полимеразы  $\gamma$  и / или спонтанный гидролиз нуклеотидных оснований [54].

Некоторые из вышеупомянутых проатерогенных мутаций мтДНК, ассоциированных с атеросклерозом, коррелируют с провоспалительной активацией моноцитов в первичной культуре [55]. Обнаружены мутации (G14459A, A1555G, G12315A, A1811G и G9477A), коррелирующие с провоспалительной активацией циркулирующих моноцитов человека. Таким образом, некоторые мутации могут менять активацию моноцитов при атеросклерозе через митохондриальную дисфункцию.

В целом митофагия является важным звеном в функционировании врожденного иммунного ответа [56]. Подавление митофагии в первичной культуре макрофагов, происходящих из моноцитов человека, усиливает провоспалительную активацию клеток, индуцированную липополисахаридом в эксперименте.

Эти и другие данные позволили сформулировать гипотезу, объясняющую важную роль митохондриальных мутаций в атерогенезе. Согласно основным представлениям, циркулирующий атерогенный множественный модифицированный ЛПНП вызывает накопление липидов в клетках артерий [57]. Модифицированные частицы ЛПНП образуют самоассоциаты, поглощаемые артериальной клеткой посредством неспецифического фагоцитоза [58]. Стимуляция фагоцитоза активирует провоспалительный ответ макрофагов, что вызывает накопление внутриклеточных липидов [59].

Повреждение митохондрий способствует старению и появлению ряда возрастных патологий. В борьбе со старением и возрастными заболеваниями необходимо использовать стратегии, эффек-

тивно улучшающие или устраняющие дефекты митохондрий. Для достижения этой цели необходимо разработать небольшие молекулы, способные усиливать митохондриальный биогенез и вызывать митофагию дисфункциональных митохондрий у пациентов с возрастными заболеваниями. Следовательно, новые терапевтические стратегии должны включать скоординированную индукцию как митофагии, так и митохондриального биогенеза для поддержания здоровой митохондриальной популяции в клетках. Для этого важно подробное изучение широкого спектра мутаций митохондриального генома с целью раннего выявления связанных с ним нарушений.

### Заключение

Генетический аппарат, включающий ядерные и митохондриальные гены, является одним из определяющих факторов взаимодействия организма и окружающей среды. Это особенно важно при развитии такого многофакторного заболевания, как атеросклероз. Помимо прочего, наличие мутаций в мтДНК позволяет объяснить локальный характер атеросклеротических поражений. Обнаруженный набор мутаций в митохондриальном геноме связан с вероятностью развития заболевания, его течением и прогнозом. Полученные знания могут стать основой для разработки новых подходов к диагностике атеросклероза, оценки его прогрессирования и выбора терапевтической стратегии.

### Конфликт интересов

А.М. Маркин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Маркина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Толстик заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Богатырева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Собенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-45-08002).

### Информация об авторах

*Маркин Александр Михайлович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6649-7924

*Маркина Юлия Владимировна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3781-6340

### Author Information Form

*Markin Alexander M.*, Ph.D., a researcher at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6649-7924

*Markina Yuliya V.*, Ph.D., a researcher at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3781-6340

*Толстик Таисия Владимировна*, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2897-4777

*Богатырева Анастасия Ильинична*, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1188-1945

*Собенин Игорь Александрович*, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

*Орехов Александр Николаевич*, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; заведующий лабораторией ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

*Tolstik Taisiya V.*, a Ph.D. student at the Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2897-4777

*Bogatyreva Anastasia I.*, a Ph.D. student at the Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1188-1945

*Sobenin Igor A.*, Ph.D., the Head of the Laboratory of Medical Genetics, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

*Orekhov Alexander N.*, Ph.D., Professor, a senior researcher at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; the Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

#### Вклад авторов в статью

*MAM* – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*MIUB* – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*TTV* – написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*BAI* – написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*SIA* – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*OAN* – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*MAM* – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*MIUB* – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*TTV* – manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*BAI* – manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*SIA* – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*OAN* – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Mundi S., Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., van Hinsbergh V.W.M., Iruela-Arispe M.L., De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res.* 2018; 114(1): 35-52. doi: 10.1093/cvr/cvx226.
- Summerhill V.I., Grechko A.V., Yet S.F., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(14): 3561. doi:10.3390/ijms20143561.
- Rea I. M., Gibson D. S., McGilligan V., McNerlan S. E., Alexander H. D., Ross O. A. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in Immunology.* 2018; 9: 586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586.
- Jha C.K., Mir R., Banu S., Elfaki I., Chahal S.M.S. Heterozygosity in LDLR rs2228671 and LDLR rs7265885 are associated with increased risk of developing Coronary artery disease in India -A case control study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20(3): 388-399. doi: 10.2174/1871530319666191015164505.
- Wang W., Zhang K., Zhang H., Li M., Zhao Y., Wang B., et al. Underlying Genes Involved in Atherosclerotic Macrophages: Insights from Microarray Data Mining. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 9949-9962. doi: 10.12659/MSM.917068.

6. Strassheim D, Karoor V, Stenmark K, Verin A, Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor-mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus* 2018; 2: 21. doi: 10.20517/2574-1209.2018.44.
7. Björnsson E., Thorleifsson G., Helgadóttir A., Guðnason T., Guðbjartsson T., Andersen K., et al. Association of Genetically Predicted Lipid Levels With the Extent of Coronary Atherosclerosis in Icelandic Adults. *JAMA cardiology*. 2019; 5(1): 13–20. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2946.
8. Rincón L.M., Sanmartín M., Alonso G.L., Rodríguez J.A., Muriel A., Casas E., et al. A genetic risk score predicts recurrent events after myocardial infarction in young adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; S1885-5857(19)30263-4. doi: 10.1016/j.rec.2019.08.006;
9. Padarti A, Zhang J. Recent advances in cerebral cavernous malformation research. *Vessel Plus* 2018; 2: 29. doi:10.20517/2574-1209.2018.34
10. Sinyov V.V., Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Galitsyna E.V., Melnichenko A.A., Postnov A.Y., Orekhov A.N., Grechko A.V., Sobenin I.A. Potential use of buccal epithelium for genetic diagnosis of atherosclerosis using mtDNA mutations. *Vessel Plus*. 2017; 1: 145-50. doi: 10.20517/2574-1209.2016.04
11. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., Jung F. *Vascular Endothelial Cell Biology: An Update*. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4411. doi:10.3390/ijms20184411.
12. Rekhter M.D., Andreeva E.R., Mironov A.A., Orekhov A.N. Three-dimensional cytoarchitecture of normal and atherosclerotic intima of human aorta. *Am J Pathol*. 1991; 138(3): 569–580.
13. Orekhov A.N., Bobryshev Y.V., Chistiakov D.A. The complexity of cell composition of the intima of large arteries: focus on pericyte-like cells. *Cardiovasc Res*. 2014; 103(4): 438–51. doi: 10.1093/cvr/cvu168.
14. Hill J, Rom S., Ramirez S.H., Persidsky Y. Emerging roles of pericytes in the regulation of the neurovascular unit in health and disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014; 9(5): 591–605. doi:10.1007/s11481-014-9557-x.
15. Ivanova E.A., Orekhov A.N. Cellular Model of Atherogenesis Based on Pluripotent Vascular Wall Pericytes. *Stem Cells Int*. 2016; 7321404. doi: 10.1155/2016/7321404.
16. Orekhov A.N., Andreeva E.R., Andrianova I.V., Bobryshev Y.V. Peculiarities of cell composition and cell proliferation in different type atherosclerotic lesions in carotid and coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2010; 212(2): 436–443. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.009.
17. Ivanova E. A., Myasoedova V. A., Melnichenko A. A., Grechko A. V., Orekhov A. N. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 2017: 1273042. doi: 10.1155/2017/1273042.
18. Orekhov A.N., Myasoedova V.A. Low density lipoprotein-induced lipid accumulation is a key phenomenon of atherogenesis at the arterial cell level. *Vessel Plus*. 2019; 3: 3. doi: 10.20517/2574-1209.2018.80.
19. Ivanova E. A., Bobryshev Y. V., Orekhov A. N. Intimal pericytes as the second line of immune defence in atherosclerosis. *World journal of cardiology*. 2015; 7(10): 583–593. doi: 10.4330/wjc.v7.i10.583.
20. Orekhov A.N., Andreeva E.R., Bobryshev Y.V. Cellular mechanisms of human atherosclerosis: Role of cell-to-cell communications in subendothelial cell functions. *Tissue Cell*. 2016; 48(1): 25–34. doi: 10.1016/j.tice.2015.11.002.
21. Nakashima Y., Wight T.N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res*. 2008; 79(1): 14–23. doi: 10.1093/cvr/cvn099.
22. Subbotin V.M. Excessive intimal hyperplasia in human coronary arteries before intimal lipid depositions is the initiation of coronary atherosclerosis and constitutes a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2016; 21(10): 1578–1595. doi: 10.1016/j.drudis.2016.05.017.
23. den Hoed M., Strawbridge R. J., Almgren P., Gustafsson S., Axelsson, T., Engström G., et al. GWAS-identified loci for coronary heart disease are associated with intima-media thickness and plaque presence at the carotid artery bulb. *Atherosclerosis*. 2015; 239(2): 304–310. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.032.
24. Belsky D. W., Moffitt T. E., Sugden K., Williams B., Houts R., McCarthy J., et al. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity. *Biodemography and social biology*. 2013; 59(1): 85–100. doi: 10.1080/19485565.2013.774628.
25. Talukdar H. A., Foroughi Asl H., Jain R. K., Ermel R., Ruusalepp A., Franzén O., Kidd B.A., Readhead B., Giannarelli C., Kovacic J.C., Ivert T., Dudley J.T., Civelek M., Lusi A.J., Schadt E.E., Skogsberg J., Michoel T., Björkegren J.L.M. Cross-Tissue Regulatory Gene Networks in Coronary Artery Disease. *Cell systems*. 2016; 2(3): 196–208. doi:10.1016/j.cels.2016.02.002.
26. Howson J., Zhao W., Barnes D. R., Ho W. K., Young R., Paul D. S., Waite L.L., Freitag D.F., Fauman E.B., Salfati E.L., Sun B.B., Eicher J.D., Johnson A.D., Sheu W.H.H., Nielsen S.F., Lin W.-Y., Surendran P., Malarstig A., Wilk J.B., Tybjaerg-Hansen A., Rasmussen K.L., Kamstrup P.R., Deloukas P., Erdmann J., Kathiresan S., Samani N.J., Schunkert H., Watkins H., Do R., Rader D.J., Johnson J.A., Hazen S.L., Quyyumi A.A., Spertus J.A., Pepine C.J., Franceschini N., Justice A., Reiner A.P., Buyske S., Hindorf L.A., Carty C.L., North K.E., Kooperberg C., Boerwinkle E., Young K., Graff M., Peters U., Absher D., Hsiung C.A., Lee W.-J., Taylor K.D., Chen Y.-H., Lee I.-T., Guo X., Chung R.-H., Hung Y.-J., Rotter J.I., Juang J.-M.J., Quertermous T., Wang T.-D., Rasheed A., Frossard P., Alam D.S., Majumder A.A.S., Di Angelantonio E., Chowdhury R., Chen Y.-D.I., Nordestgaard B.G., Assimes T.L., Danesh J., Butterworth A.S., Saleheen D. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nature genetics*. 2017; 49(7): 1113–1119. doi:10.1038/ng.3874.
27. Rincón L.M., Sanmartín M., Alonso G.L., Rodríguez J.A., Muriel A., Casas E., et al. Navarro M., Carbonell A., Lázaro C., Fernández S., González P., Rodríguez M., Jiménez-Mena M., Fernández-Golfín C., Esteban A., García-Bermejo M. L., Zamorano J.L. A genetic risk score predicts recurrent events after myocardial infarction in young adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 1885-5857(19): 30263-30264. doi: 10.1016/j.rec.2019.08.006.
28. Myasoedova VA, Chistiakov DA, Grechko AV, Orekhov AN. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 123: 159-167. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.026.
29. Lusi A.J. Y-Chromosome Genetic Variation Associated With Atherosclerosis and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(11): 2201-2202. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313369.
30. Marsman J., Gimenez G., Day R.C., Horsfield J.A., Jones G.T. A non-coding genetic variant associated with abdominal aortic aneurysm alters ERG gene regulation. *Hum Mol Genet*. 2020; 29(4): 554–565. doi: 10.1093/hmg/ddz256.
31. Wang Y., Jia L., Xie Y., Cai Z., Liu Z., Shen J., Lu Y., Wang Y., Su S., Ma Y., Xiang M. Involvement of macrophage-derived exosomes in abdominal aortic aneurysms development. *Atherosclerosis*. 2019; 289: 64–72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.016.
32. Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V., Gao Y.Z., Aggarwal M., Morgan K.G. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev*. 2016; 68(2): 476–532. doi:10.1124/pr.115.010652.
33. Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang Z. P., Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan G.-C., Wang D.-Z., Zeng C. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014; 130(17): 1452–1465. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675.

34. Kong Y., Hsieh C.H., Alonso L.C. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus With Roles in Cancer and Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 405. doi:10.3389/fendo.2018.00405.
35. Calvo M.J., Martínez M.S., Torres W., Chávez-Castillo M., Luzardo E., Villasmil N., Salazar J., Velasco M., Bermúdez V. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a molecular view into structure and function. *Vessel Plus* 2017; 1: 116-128. doi:10.20517/2574-1209.2017.14.
36. Sobenin I.A., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Phytoestrogen-Rich Dietary Supplements in Anti-Atherosclerotic Therapy in Postmenopausal Women. *Curr Pharm Des*. 2016;22(2):152-63.
37. Gu H.M., Adijiang A., Mah M., Zhang D.W. Characterization of the role of EGF-A of low density lipoprotein receptor in PCSK9 binding. *J Lipid Res*. 2013; 54(12): 3345–3357. doi:10.1194/jlr.M041129.
38. Cariou B., Dijk W. EGF-A peptides: A promising strategy for PCSK9 inhibition. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 204-206. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.010.
39. Fouchier S.W., Dallinga-Thie G.M., Meijers J.C., Zelcer N., Kastelein J.J., Defesche J.C., Hovingh G.K. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014; 115(6): 552-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660.
40. Weakley S. M., Jiang J., Kougiaris P., Lin P. H., Yao Q., Brunicardi F. C., Gibbs R. A., Chen C. Role of somatic mutations in vascular disease formation. Expert review of molecular diagnostics, 2010; 10(2): 173–185. doi:10.1586/erm.10.1.
41. Tang X., Luo Y.X., Chen H.Z., Liu D.P. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Front Physiol*. 2014; 5: 175. doi:10.3389/fphys.2014.00175.
42. Hu, F., Liu, F. Mitochondrial stress: a bridge between mitochondrial dysfunction and metabolic diseases?. *Cell Signal*. 2011; 23(10): 1528–1533. doi:10.1016/j.cellsig.2011.05.008.
43. Martínez M.S., García A., Luzardo E., Chávez-Castillo M., Olivar L.C., Salazar J., Velasco M.I., Rojas Quintero J.J., Bermúdez V. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel Plus*. 2017; 1: 130-41. doi:10.20517/2574-1209.2017.34.
44. Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Salonen J.T., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68070. doi: 10.1371/journal.pone.0068070.
45. Sazonova M., Sinyov V., Barinova V., Ryzhkova A., Zhelankin A., Postnov A., Sobenin I.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Mosaicism of Mitochondrial Genetic Variation in Atherosclerotic Lesions of the Human Aorta. *BioMed research international*. 2015; 825468. doi: 10.1155/2015/825468.
46. Siasos G., Tsigkou V., Kosmopoulos M., Theodosiadis D., Simantiris S., Tagkou N.M., Tsimpiaktsoglou A., Stampoulouglou P.K., Oikonomou E., Mourouzis K., Philippou A., Vavuranakis M., Stefanadis C., Tousoulis D., Papavassiliou A.G. Mitochondria and cardiovascular diseases-from pathophysiology to treatment. *Annals of translational medicine*. 2018; 6(12): 256. doi:10.21037/atm.2018.06.21.
47. Liang H., Ward W.F. PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*. 2006; 30(4): 145-151. doi: 10.1152/advan.00052.2006.
48. Jia Z., Zhang Y., Li Q., Ye Z., Liu Y., Fu C., Cang X., Wang M., Guan M.-X. A coronary artery disease-associated tRNAThr mutation altered mitochondrial function, apoptosis and angiogenesis. *Nucleic acids research*. 2019; 47(4): 2056–2074. doi:10.1093/nar/gky1241.
49. Diot A., Morten K., Poulton J. Mitophagy plays a central role in mitochondrial ageing. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*. 2016; 27(7-8): 381–395. doi:10.1007/s00335-016-9651-x.
50. Vásquez-Trincado C., García-Carvajal I., Pennanen C., Parra V., Hill J. A., Rothermel B.A., Lavandero S. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease. *The Journal of physiology*. 2016; 594(3): 509–525. doi:10.1113/JP271301.
51. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Revin V.V., Orekhov, A.N., Bobryshev Y.V. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *Biomed Res Int*. 2014; 238463. doi:10.1155/2014/238463.
52. Yu E.P. Bennett M.R. Mitochondrial DNA damage and atherosclerosis. *Trends Endocrinol. Metab*. 2014; 25: 481–487. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.008.
53. Itsara L.S., Kennedy S.R., Fox E.J., Yu S., Hewitt J.J., Sanchez-Contreras M., Cardozo-Pelaez F., Pallanck L.J. Oxidative stress is not a major contributor to somatic mitochondrial DNA mutations. *PLoS Genet*. 2014; 10: e1003974. doi: 10.1371/journal.pgen.1003974.
54. Kennedy S.R.; Salk J.J.; Schmitt M.W.; Loeb L.A. Ultra-sensitive sequencing reveals an age-related increase in somatic mitochondrial mutations that are inconsistent with oxidative damage. *PLoS Genet*. 2013; 9: e1003794.
55. Orekhov A.N., Zhelankin A.V., Kolmychkova K.I., Mitrofanov K.Y., Kubekina M.V., Ivanova E.A., Sobenin I.A. Susceptibility of monocytes to activation correlates with atherogenic mitochondrial DNA mutations. *Exp Mol Pathol*. 2015; 99(3): 672-6.
56. Orekhov A.N., Poznyak A.V., Sobenin I.A., Nikifirov N.N., Ivanova E.A. Mitochondrion as a selective target for treatment of atherosclerosis: Role of mitochondrial DNA mutations and defective mitophagy in the pathogenesis of atherosclerosis and chronic inflammation. *Curr Neuropharmacol*. 2019. doi: 10.2174/1570159X17666191118125018.
57. Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A., Popov E.G., Jaakkola O., Solakivi T., Nikkari T., Smirnov V.N., Orekhov A.N. Multiple-modified desialylated low density lipoproteins that cause intracellular lipid accumulation. Isolation, fractionation and characterization. *Lab Invest*. 1992; 67(5): 665-75.
58. Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A., Popov E.G., Orekhov A.N. Lipoprotein aggregation as an essential condition of intracellular lipid accumulation caused by modified low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 163(1): 489-94. doi: 10.1016/0006-291x(89)92163-3.
59. Orekhov A.N., Nikiforov N.G., Sukhorukov V.N., Kubekina M.V., Sobenin I.A., Wu W.K., Foxx K.K., Pintus S., Stegmaier P., Stelmashenko D., Kel A., Gratchev A.N., Melnichenko A.A., Wetzker R., Summerhill V.I., Manabe I., Oishi Y. Role of Phagocytosis in the Pro-Inflammatory Response in LDL-Induced Foam Cell Formation; a Transcriptome Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3): 817. doi: 10.3390/ijms21030817.

**Для цитирования:** Маркин А.М., Маркина Ю.В., Толстик Т.В., Богатырева А.И., Собенин И.А., Орехов А.Н. Влияние воспаления и мутаций митохондриального генома на клеточные механизмы атерогенеза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 80-87. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87

**To cite:** Markin A.M., Markina Yu.V., Tolstik T.V., Bogatyrova A.I., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Influence of inflammation and mitochondrial mutations on cellular mechanisms of atherogenesis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 80-87. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87