

# Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002

© Т.В. Толстик<sup>1</sup>, Т.В. Кириченко<sup>1,2</sup>, А.И. Богатырева<sup>1</sup>, Ю.В. Маркина<sup>1</sup>, А.М. Маркин<sup>1,3</sup>, С.Г. Козлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ «Российский университет дружбы народов», Москва

## Абстракт

В настоящее время дисфункция митохондрий рассматривается как один из ключевых факторов в возникновении и прогрессировании метаболических и воспалительных заболеваний, и, в частности, в патогенезе атеросклероза. Митохондрии образуют в клетке однородную сеть, в которой в норме непрерывно происходят процессы деления, слияния и митофагии. Нарушение баланса этих процессов приводит к дисфункции митохондрий и развитию патологических состояний. Метаболические изменения в митохондриях влияют на различные биологические процессы в организме, в частности, контролируют образование и дифференцировку моноцитов, являющихся ключевыми клетками в патогенезе воспаления. Молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции процессов митохондриальной динамики в моноцитах изучены недостаточно. В этом обзоре мы постарались подробно рассмотреть процессы, происходящие в митохондриях в норме и в условиях патологии, а также обсудить возможности разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в отношении заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет дисфункция митохондрий.

**Ключевые слова:** митохондрии, воспаление, воспалительные заболевания, моноциты.

Для цитирования: Толстик Таисия Владимировна – ORCID 0000–0002–2897–4777; Кириченко Татьяна Владимировна – ORCID 0000–0002–2899–9202; Богатырева Анастасия Ильинична – ORCID 0000–0002–1188–1945; Маркина Юлия Владимировна – ORCID 0000–0002–3781–6340; Маркин Александр Михайлович – ORCID 0000–0002–6649–7924; Козлов Сергей Геннадьевич – ORCID 0000–0001–8800–1670. Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):10–17. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002

## The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory diseases

T.V. Tolstik<sup>1</sup>, T.V. Kirichenko<sup>1,2</sup>, A.I. Bogatyreva<sup>1</sup>, Yu.V. Markina<sup>1</sup>, A.M. Markin<sup>1,3</sup>, S.G. Kozlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

Currently, mitochondrial dysfunction is considered as one of the key factors in the occurrence and progression of metabolic and inflammatory diseases, and, in particular, in the pathogenesis of atherosclerosis. Mitochondria form a homogeneous network in the cell, in which the processes of fission, fusion and mitophagy normally occur continuously. The imbalance of these processes leads to mitochondrial dysfunction and the development of pathological conditions. Metabolic changes in mitochondria affect various biological processes in the organism, in particular, they control the formation and differentiation of monocytes, the key cells in the pathogenesis of inflammation. The molecular mechanisms underlying the regulation of mitochondrial dynamics in monocytes are not well understood. In this review, we tried to consider in detail the processes occurring in mitochondria in normal and pathological conditions, as well

as to discuss the possibilities of developing new diagnostic and therapeutic strategies for diseases in which pathogenesis the mitochondrial dysfunction plays an important role

**Keywords.** Carotid plaque; acute coronary syndrome; secondary prevention of MACE.

*For citation: Tolstik Taisiya Vladimirovna – ORCID 0000–0002–2897–4777; Kirichenko Tatyana Vladimirovna – ORCID 0000–0002–2899–9202; Bogatyreva Anastasia Ilyinichna – ORCID 0000–0002–1188–1945; Yulia Vladimirovna Markina – ORCID 0000–0002–3781–6340; Markin Alexander Mikhailovich – ORCID 0000–0002–6649–7924; Kozlov Sergey Gennadievich – ORCID 0000–0001–8800–1670. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory diseases. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):10–17. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002.*

Received/Поступила: 04.04.2023

Review received/Рецензия получена: 19.04.2023

Accepted/Принята в печать: 21.04.2023

## Введение

В настоящее время хроническое системное воспаление рассматривается как основной патогенетический механизм, лежащий в основе развития атеросклероза и заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, таких как ожирение и сахарный диабет [1, 2]. Циркулирующие моноциты являются ключевыми клетками воспалительного процесса, которые в ответ на стимулы рекрутируются в сосудистую стенку и жировую ткань, дифференцируются в макрофаги и секретируют медиаторы воспаления [3, 4]. В процессах регуляции метаболизма центральную роль играют митохондрии, которые участвуют в окислении глюкозы, биосинтезе жирных кислот, регуляции сигнальных путей, дифференцировке иммунных клеток, продукции активных форм кислорода (АФК), активации клеток, выживании клеток и во многих формах гибели клеток, таким образом контролируя и оказывая глубокое влияние на многочисленные биологические процессы [5]. Митохондрии обладают способностью делиться посредством митохондриального деления и сливаться посредством митохондриального слияния. Баланс между делением и слиянием митохондрий, который называют динамикой митохондрий, регулирует многие клеточные функции, в том числе в моноцитах/макрофагах, в которых деление митохондрий в первую очередь связано с воспалительными реакциями и метаболической адаптацией [6]. Выявлено, что дисфункция митохондрий в сочетании с изменением их количества лежит в основе патогенеза ожирения и инсулинорезистентности и тесно связана с процессами воспаления [7]. Любое нарушение, которое изменяет баланс между делением и слиянием, может привести к накоплению поврежденных и дисфункциональных органелл. Митофагия, избирательное удаление поврежденных митохондрий, считается одним из основных процессов контроля качества функционирования митохондрий [8]. При нарушении митофагии происходит длительное накопление поврежденных

митохондрий, которое сопровождается накоплением кислородных радикалов и окислительным стрессом, а также синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие прогрессирующего воспаления. В данном обзоре мы попытались обобщить данные о механизмах, происходящих в митохондриях моноцитов при воспалительных и метаболических нарушениях.

## Митохондрии в различных субпопуляциях моноцитов в норме и при патологии

Ключевую роль в воспалительном ответе играют моноциты, которые выполняют фагоцитарную, антигенпрезентирующую и секреторную функции. Моноциты человека классифицируют по наличию и относительному количеству двух поверхностных маркеров: CD14, рецептора липополисахарида, и CD16, рецептора Fc-фрагмента III типа иммуноглобулина G. Выделяют следующие субпопуляции моноцитов: классические (CD14++CD16–), составляющие основную часть циркулирующих моноцитов, около 85%, неклассические (CD14+CD16+) и переходные (CD14+CD16++), составляющие около 5% и 10% соответственно [9]. Моноциты, экспрессирующие и CD14, и CD16 являются более зрелыми, поскольку они также экспрессируют другие поверхностные маркеры, обычно присутствующие в тканевых макрофагах. Все три субпопуляции моноцитов различаются как фенотипически, так и функционально, их соотношение может меняться по мере развития воспалительного ответа. До сих пор неизвестно, существуют ли промежуточные моноциты как отдельная подгруппа или они представляют собой просто переходные стадии между классическими и неклассическими моноцитами.

Митохондрии отвечают за многие метаболические процессы внутри клетки, их основной функцией является продукция АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. В результате утечки электронов в митохондриальный матрикс и межмембранное пространство образуются супероксиды, которые накапливаются и вызывают

окислительное повреждение ДНК, белков, липидов, что приводит к повреждению тканей. Супероксиды, образующиеся в митохондриальном матриксе, особенно опасны из-за близости к митохондриальной ДНК [10]. Стимуляция моноцитов микробными лигандами, такими как липополисахарид (ЛПС), пептидогликан или  $\beta$ -глюкан, перепрограммирует их метаболизм для поддержки повышенных физиологических потребностей, необходимых для создания противовоспалительного ответа, индуцируя нарушение цикла Кребса в митохондриях, повышенный гликолиз и накопление метаболитов в клетках. Помимо метаболических изменений, провоспалительная стимуляция приводит к изменению формы митохондрий, что способствует увеличению мембранного потенциала, накоплению сукцината и дальнейшему нарушению гликолиза, в результате чего увеличивается продукция активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, и продукция провоспалительных цитокинов моноцитами. Интересно также отметить, что баланс энергетического обмена в моноцитах с возрастом изменяется от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу. Было показано, что моноциты неклассического типа демонстрируют наиболее высокий уровень базальной секреции провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ , в ответ на стимуляцию ЛПС, а их количество увеличивается с возрастом, что может быть ассоциировано с возрастными воспалительными заболеваниями, в частности, с атеросклерозом. Кроме того, в данной субпопуляции было обнаружено снижение мембранного потенциала митохондрий, повышенная продукция АФК и укорочение теломер по сравнению с классическими моноцитами [11]. В другом исследовании было показано, что стимуляция ЛПС моноцитов вызывает изменения в морфологии митохондрий, а именно длина митохондрий становилась намного короче после 2 часов обработки ЛПС, что указывает на ЛПС-индуцированную фрагментацию митохондрий [12]. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень деполяризации митохондрий в организме может быть связан с различными патологиями, которые характеризуются воспалительными и метаболическими нарушениями вследствие изменения структуры и функций митохондрий. Снижение митохондриального потенциала приводит к уменьшению резервной дыхательной способности. Таким образом, метаболическая приспособленность пожилых моноцитов, по-видимому, нарушена из-за сниженного митохондриального дыхательного резерва и ограниченной способности использовать дополнительную глюкозу [13]. Все эти данные указывают на ключевую роль митохондрий в функционировании моноцитов и формировании ответа на воздействие чужеродных агентов.

Обнаружены различия в метаболизме глюкозы в моноцитах/макрофагах различных фенотипов в зависимости от их активации. Активация

макрофагов с помощью ЛПС индуцирует классически активированный (M1) провоспалительный фенотип макрофагов, в которых наблюдается усиление гликолиза и нарушение цикла Кребса для поддержания клеточного метаболизма и продукции цитокинов. Стимуляция макрофагов ИЛ-4 приводит к активации альтернативного (M2) фенотипа противовоспалительных макрофагов, при этом клетки используют окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование для клеточного метаболизма и производства АТФ [14]. Метаболизм липидов играет важную роль в активации макрофагов. Альтернативная активация макрофагов по фенотипу M2 индуцирует поглощение и окисление жирных кислот и митохондриальный биогенез, то есть увеличение количества и размера митохондрий [15].

### Регуляция процессов митохондриальной динамики

Митохондриальная динамика регулирует структуру митохондриальной сети, которая зависит от метаболических потребностей клетки. Динамика митохондриальной сети зависит от баланса между слиянием и делением митохондрий, которые регулируются специфическими белками, определяющими морфологию и ультраструктуру митохондрий [16]. Статус развития клетки, метаболизм и микроокружение могут нарушать баланс между этими процессами. Как и в других клетках организма, регуляция функций макрофагов во многом зависит от митохондриальной динамики [17]. Митохондрии контролируют метаболические программы, регулирующие дифференцировку иммунных клеток, в том числе макрофагов, обеспечивая образование предшественников для синтеза макромолекул и посттрансляционных модификаций, а также АТФ в результате окисления питательных веществ. Макрофаги M1 содержат фрагментированные митохондрии из-за увеличения митохондриального деления, вызванного активацией родственного динамину белка 1 (DRP1), что приводит к усилению гликолиза [18]. Макрофаги M2 имеют удлинённые митохондрии с высоким уровнем окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования из-за слияния митохондрий [19]. Таким образом, макрофаги M1 проявляют больше признаков активной митофагии, чем макрофаги M2.

Процессы слияния митохондрий регулируются белком Misato, кодируемым геном MSTO1, который экспрессируется во всех клетках. Он локализован как на внешней митохондриальной мембране, так и в цитоплазме [20]. Слияние митохондрий включает слияние внешней и внутренней митохондриальных мембран. Во время апоптоза образуются большие поры BAX/BAK, которые позволяют митохондриальной ДНК получать доступ к цитозолю, однако в норме BAX/BAK-зависимая активация



каспазы быстро разрушает умирающие клетки, чтобы предотвратить воспалительные реакции, но при патологии митохондрий расширение пор BAX/BAK на внешней мембране митохондрий во время апоптоза позволяет вытеснять внутреннюю мембрану митохондрий в цитозоль и ее пермеабиллизацию для нуклеотидов [21]. Слияние внешней митохондриальной мембраны регулируется митофузином 1 (MFN1) и митофузином 2 (MFN2) [22]. Misato (MSTO1) взаимодействует с внешней митохондриальной мембраной и способствует слиянию митохондрий [23]. Слияние внутренней митохондриальной мембраны опосредуется белком 1 атрофии зрительного нерва (OPA1), который экспрессируется в различных изоформах посредством альтернативного сплайсинга и расщепления протеазами. Слияние внутренней и внешней митохондриальных мембран происходит почти одновременно, что позволяет митохондриям обмениваться своим содержимым, и этот процесс также защищает дисфункциональные митохондрии от митофагии [24,25]. Дефицит MFN1 и MFN2 приводит к уменьшению слияния митохондрий, MFN2 также контролирует клеточный апоптоз и митохондриальную аутофагию [25]. Таким образом, слияние митохондрий способствует расширению митохондриальных сетей, что дает преимущество клеткам при высоких энергетических затратах, а нарушение слияния митохондрий приводит к митохондриальной дисфункции.

Митохондриальное деление регулируется белком, родственном динамину 1 (DRP1), который локализован в цитозоле и образует кольцообразную структуру вокруг митохондрий путем самосборки, а для его закрепления во внешней митохондриальной мембране требуются специфические адапторные белки [26]. Эти адапторные белки включают белок деления (FIS1), митохондриальный фактор деления (MFF), митохондриальный фактор элонгации 1 (MIEF1/MID51) и митохондриальный фактор элонгации 2 (MIEF2/MID49) [27]. Опосредованное DRP1 деление митохондрий необходимо фагоцитам для удаления апоптотических клеток, что снижает некроз и воспаление [28]. Процесс деления митохондрий играет ключевую роль в клеточном делении, поскольку образующиеся дочерние клетки имеют такое же количество митохондрий, как и материнские.

Митохондриальный транспорт способствует субклеточной локализации митохондрий, что важно для обеспечения распределения митохондрий во время клеточного деления и поддержания энергетических потребностей всех типов клеток. Митохондриальный транспорт осуществляется через микротрубочки и актиновые филаменты в цитоплазме клеток [29]. Для движения митохондрий необходимы моторные белки миозин, кинезин и динеин, которые связывают белки внешней митохондриальной мембраны со структурами цитоскелета, образуя комплекс [30].

Деление митохондрий облегчает их перемещение, поскольку в цитоплазме мелкие и фрагментированные митохондрии транспортируются лучше, чем крупные и слитые [31].

### **Роль митохондриальной динамики при воспалительных и метаболических заболеваниях**

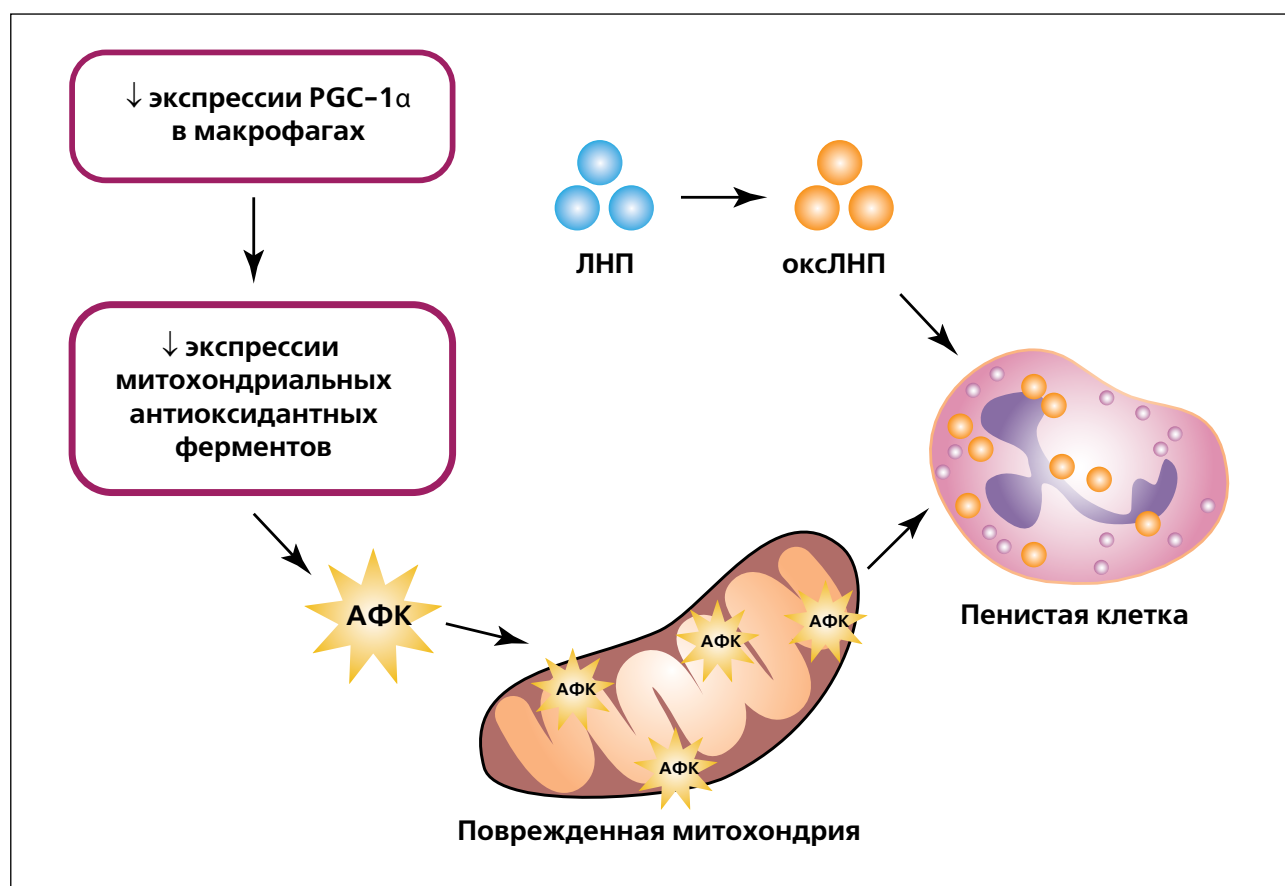
Нарушения митохондриального метаболизма, который регулируется митохондриальными белками OPA1 и DRP1 в различных тканях, приводят к развитию воспалительных и метаболических заболеваний [32]. Кардиометаболические заболевания характеризуются дисфункцией митохондрий, высокой продукцией активных форм кислорода, усилением воспалительной реакции и низким уровнем АТФ, обусловленными нарушением митохондриальной динамики и митофагии. В исследованиях показано, что диета с высоким содержанием жиров и/или сахарозы может привести к инсулинорезистентности и связана с митохондриальной дисфункцией [33]. При ожирении адипоциты играют важную роль в уравновешивании метаболического гомеостаза в ответ на избыток энергии, при котором в митохондриях наблюдается снижение эффективности производства АТФ и повышение высвобождения АФК [34]. Длительное воздействие окислительного стресса приводит к окислительному повреждению ДНК, вызывая митохондриальную дисфункцию, нарушение процессов слияния и деления, что в конечном итоге приводит к порочному кругу, вызывающему накопление липидов в результате нарушения цикла трикарбоновых кислот и  $\beta$ -окисления, а также резистентность к инсулину [35]. Митофагия удаляет поврежденные митохондрии, сохраняя при этом нормальный митохондриальный гомеостаз, который смещается при нарушении митофагии, так как нефункционирующие митохондрии не могут быть удалены, что способствует усилению окислительного стресса и повреждению нормальных митохондрий. Многочисленные исследования демонстрируют ключевую роль митохондриальной дисфункции в формировании хронического воспаления, в том числе при атеросклерозе. Так, мутации DRP1 приводят к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний посредством таких механизмов, как дисфункция эндотелия, ишемия-реперфузия миокарда, сердечная недостаточность [36]. Делеция митофузина 2 (MFN2), который регулирует слияние внешней мембраны митохондрий вместе с митофузином 1 (MFN1) в печени и скелетных мышцах мышей, может способствовать фрагментации митохондриальных сетей, что приводит к непереносимости глюкозы и усилению печеночного глюконеогенеза [37]. В бурой жировой ткани делеция MFN2 ремоделирует митохондриальную дисфункцию и повышает чувствительность к инсулину и предрасположенность к ожирению

[38]. Было обнаружено, что экспрессия MFN2 значительно снижается при наличии атеросклероза у мышей ApoE<sup>-/-</sup> и также участвует в патогенезе атеросклероза, регулируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [39]. Таким образом, MFN2 играет важную регуляторную роль в патогенезе ожирения, атеросклероза и сахарного диабета 2 типа. Дефицит OPA1 нарушает баланс митохондриального слияния и деления и влияет на снижение окислительного фосфорилирования, тем самым усиливая окисление жирных кислот и снижая расход энергии. На мышинной модели было показано, что экспрессия OPA1 снижается в эндотелиальных клетках в областях сосудов, где происходит нарушение ламинарного тока крови, традиционно более подверженных развитию атеросклеротических

поражений, что сопровождается уменьшением длины митохондрий и увеличением числа делений митохондрий в эндотелиоцитах [40].

Многочисленные белковые соединения регулируют изменение митохондриальной структуры и биоэнергетики, которые усиливают митохондриальную дисфункцию, способствуя развитию воспаления и воспалительной гибели клеток. В частности, коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма (PGC-1 $\alpha$ ) играет важную роль в митохондриальном биогенезе, регулируя гены, участвующие в окислении жирных кислот и окислительном фосфорилировании (рис. 1). PGC-1 $\alpha$  экспрессируется в эндотелиальных клетках, вызывая увеличение экспрессии митохондриальных антиоксидантных

**Рисунок 1.** Роль коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма (PGC-1 $\alpha$ ) в атерогенезе



ферментов [41]. Кроме того, было показано, что PGC-1 $\alpha$  также обнаружен в макрофагах атеросклеротической бляшки. Показано, что сверхэкспрессия PGC-1 $\alpha$  при обработке конъюгированной линолевой кислотой предотвращает развитие пенистых клеток, препятствуя захвату окисленных липидов макрофагами. Соответственно, снижение экспрессии PGC-1 $\alpha$  может привести к митохондриальной дисфункции и образованию пенистых клеток за счет увеличения продукции АФК и снижения действия антиоксидантов [42]. Кроме того, на функцию мито-

хондрий могут отрицательно влиять окисленные липопротеиды низкой плотности (оксЛНП) и АФК. Поврежденные митохондрии выделяют активные формы кислорода, кардиолипид и митохондриальную ДНК, действие которых приводит к воспалению за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, нарушение митохондриальной функции в моноцитах/макрофагах приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний, в частности к атеросклерозу [43].



## **Нарушения митохондриальной динамики моноцитов как потенциальная диагностическая и терапевтическая мишень**

В связи с высокой распространенностью заболеваний, связанных с хроническим воспалением и нарушением метаболизма, важным аспектом является разработка подходов к их диагностике. Так как в возникновении данных патологий ключевую роль играет нарушение митохондриальной динамики, необходимо создание подходов, нацеленных на патологически измененные клетки и, в частности, клеточные органеллы. Одним из ярких примеров является использование фотосенсибилизации, при которой фотосенсибилизирующий агент накапливается избирательно. Избирательность может быть следствием повреждения митохондриального генома. Фототерапевтика в настоящий момент может рассматриваться в качестве медицины будущего, которая представляет собой не только диагностический подход, но и может быть эффективным средством субклеточной терапии, в том числе на митохондриальном уровне [44]. Уровень мтДНК играет важную роль в правильном функционировании митохондрий, а его изменения могут усилить окислительный стресс и вызвать воспаление. Изменения уровня мтДНК наблюдаются в мононуклеарных клетках периферической крови и могут быть использованы в качестве маркера патологических процессов в тканях [45].

Поддержание функции митохондрий является эффективным методом лечения поврежденных тканей и может облегчить клинические проявления заболеваний. Митохондрии могут быть важной мишенью для разработки новых лекарств от сердечно-сосудистых заболеваний, и они являются частью многообещающей стратегии лечения атеросклероза и метаболических заболеваний, включая ожирение, путем модуляции митохондрий [46,47]. В частности, митохондриальные антиоксиданты являются потенциальными терапевтическими агентами, оказывающими положительный эффект на митохондриальную функцию. В настоящее время митохондриальные антиоксиданты находятся на доклинических и клинических стадиях испытаний [48]. Так, исследования растительного препарата илексгенина А показали, что он ингибирует экспрессию DRP1 и чрезмерное деление митохондрий, снижает выработку АФК и воспалительных факторов, тем самым оказывая положительное влияние на функции эндотелия и уменьшая воспаление при атеросклерозе [49].

## **Заключение**

Таким образом, митохондрии образуют динамическую сеть, которая взаимодействует со всеми клеточными компонентами и участвует в организации различных физиологических процессов и клеточных ответов на повреждающие факторы. В данном обзоре мы попытались показать, что изменения в функции митохондрий вносят основной вклад в развитие воспалительных и метаболических нарушений, приводящих к формированию атеросклеротических поражений. Правильная митохондриальная динамика необходима для поддержания нормальных функций митохондрий и гомеостаза в клетке. Необходимо понимание и уточнение причинно-следственных связей, лежащих в основе механизмов метаболических и воспалительных заболеваний, и в частности атеросклероза, для дальнейшего прогресса в их диагностике и лечении. Контроль над механизмами, регулирующими динамику митохондрий, может предотвратить их повреждение. Таким образом, нарушения митохондриальной динамики могут служить хорошей диагностической мишенью для выявления начальных стадий хронических и метаболических заболеваний, в основе механизмов которых лежат нарушения функций митохондрий. Особое внимание, на наш взгляд, следует уделить изучению и разработке терапии этих патологий на основе препаратов, влияющих на митохондрии.

## **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

## **Финансирование**

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, Грант №22 – 15 – 00134.

## **Financing**

This work was supported by the Russian Science Foundation, grant no. 22-15-00134.

## Список литературы / References

1. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Inflammation as a precursor of atherothrombosis, diabetes and early vascular aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):963. doi:10.3390/ijms23020963.
2. Karpov AM, Rvacheva AV, Shogenova MH, Zhetisheva RA, Masenko VP, Naumov VG. Immunoinflammatory mechanisms of atherosclerosis: modern concepts. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2014;1(14):25-30. In Russian. (Карпов А.М., Рвачева А.В., Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Масенко В.П., Наумов В.Г. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014;1(14):25-30).
3. Amar J, Perez L, Burcelin R, Chamontin B. Arteries, inflammation and insulin resistance. *J Hypertens Suppl.* 2006;24(5):S18-S20. doi: 10.1097/01.bjh.0000240042.50838.61.
4. Nozadze DN, Rvacheva AV, Kaznacheeva EI, Sergienko IV. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2012;3(8):25-36. In Russian. (Нозадзе Д.Н., Рвачева А.В., Казначеева Е.И., Сергиенко И.В. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012;3(8):25-36).
5. Breda CNS, Davanzo GG, Basso PJ, Saraiva Cmara, NO, Moraes-Vieira PMM. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.* 2019;26:101255. doi:10.1016/j.redox.2019.101255.
6. Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):204-224. doi: 10.1038/S41580-020-0210-7.
7. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. doi: 10.1016/J.BBADIS.2020.165838.
8. Poznyak AV, Nikiforov NG, Wu WK, Kirichenko TV, Orekhov AN. Autophagy and mitophagy as essential components of atherosclerosis. *Cells.* 2021;10(2):443. doi: 10.3390/CELLS10020443.
9. Amengual J, Barrett TJ. Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(5):401-408. doi: 10.1097/MOL.0000000000000634.
10. Groh LA, Riksen NP. Macrophage mitochondrial superoxides as a target for atherosclerotic disease treatment. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;129:105883. doi: 10.1016/J.BIOCEL.2020.105883.
11. Ong SM, Hadadi E, Dang TM, Yeap WH, Tan CTY, Ng TP et al. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence. *Cell Death Dis.* 2018;9(3):266. doi: 10.1038/S41419-018-0327-1.
12. Zuo H, Wan Y. Metabolic reprogramming in mitochondria of myeloid cells. *Cells.* 2019;9(1):5. doi: 10.3390/CELLS9010005.
13. Thorp EB. Mitochondrial indigestion after lipid scavenging. *Circ Res.* 2019;125(12):1103-1105. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316200.
14. Stunault MI, Bories G, Guinamard RR, Ivanov S. Metabolism plays a key role during macrophage activation. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:2426138. doi: 10.1155/2018/2426138.
15. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, Zhang L, Smith KL, Morel CR et al. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab.* 2006;4(1):13-24. doi: 10.1016/J.CMET.2006.05.011.
16. Quintana-Cabrera R, Scorrano L. Determinants and Outcomes of Mitochondrial Dynamics. *Mol Cell.* 2023;83(6):857-876. doi: 10.1016/J.MOLCEL.2023.02.012.
17. Afroz SF, Raven KD, Lawrence GMEP, Kapetanovic R, Schroder K, Sweet, MJ. Mitochondrial dynamics in macrophages: divide to conquer or unite to survive? *Biochem Soc Trans.* 2023;51(1):41-56. doi: 10.1042/BST20220014.
18. Gao Z, Li Y, Wang F, Huang T, Fan K, Zhang Y, et al. Mitochondrial dynamics controls anti-tumour innate immunity by regulating chip-irf1 axis stability. *Nat Commun.* 2017;8(1):1805. doi: 10.1038/S41467-017-01919-0.
19. Rambold AS, Pearce EL. Mitochondrial dynamics at the interface of immune cell metabolism and function. *Trends Immunol.* 2018;39(1):6-18. doi: 10.1016/J.IT.2017.08.006.
20. Kimura M, Okano Y. Human Misato regulates mitochondrial distribution and morphology. *Exp Cell Res.* 2007;313(7):1393-1404. doi: 10.1016/J.YEXCR.2007.02.004.
21. Galluzzi L, Vanpouille-Box C. BAX and BAK at the gates of innate immunity. *Trends Cell Biol.* 2018;28(5):343-345. doi: 10.1016/J.TCB.2018.02.010.
22. Bultbuis EP, Adjobo-Hermans MJW, Willems PHGM, Koopman WJH. Mitochondrial morphofunction in mammalian cells. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30(18):2066-2109. doi: 10.1089/ARS.2018.7534.
23. Gal A, Balicza P, Weaver D, Naghdi S, Joseph SK, Vornai P, et al. MSTO1 is a cytoplasmic pro-mitochondrial fusion protein, whose mutation induces myopathy and ataxia in humans. *EMBO Mol Med.* 2017;9(7):967-984. doi: 10.15252/EMMM.201607058.
24. Böckler S, Chelius X, Hock N, Klecker T, Wolter M, Weiss M, et al. Fusion, fission, and transport control asymmetric inheritance of mitochondria and protein aggregates. *J Cell Biol.* 2017;216(8):2481-2498. doi: 10.1083/JCB.201611197.
25. Xia Y, Zhang X, An P, Luo J, Luo Y. Mitochondrial homeostasis in VSMCs as a central hub in vascular remodeling. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3483. doi: 10.3390/IJMS24043483.
26. Zeribun M, Sukumaran S, Qvit N. The Drp1-mediated mitochondrial fission protein interactome as an emerging core player in mitochondrial dynamics and cardiovascular disease therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5785. doi: 10.3390/IJMS24065785.
27. Qin L, Xi S. The role of mitochondrial fission proteins in mitochondrial dynamics in kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14725. doi: 10.3390/IJMS232314725.
28. Wu NN, Zhang Y, Ren J. Mitophagy, mitochondrial dynamics, and homeostasis in cardiovascular aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:9825061. doi: 10.1155/2019/9825061.

29. Shab M, Chacko LA, Joseph JP, Ananthanarayanan V. Mitochondrial dynamics, positioning and function mediated by cytoskeletal interactions. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(8):3969-3986. doi: 10.1007/S00018-021-03762-5.
30. Kruppa AJ, Buss F. Motor proteins at the mitochondria-cytoskeleton interface. *J Cell Sci.* 2021;134(7):jcs226084. doi: 10.1242/JCS.226084.
31. Saxton WM, Hollenbeck PJ. The axonal transport of mitochondria. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 9):2095-2104. doi: 10.1242/JCS.053850.
32. Lin J, Duan J, Wang Q, Xu S, Zhou S, Yao K. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:917135. doi: 10.3389/FCVM.2022.917135.
33. Skuratovskaia D, Komar A, Vulf M, Litvinova L. Mitochondrial destiny in type 2 diabetes: the effects of oxidative stress on the dynamics and biogenesis of mitochondria. *PeerJ.* 2020;8:e9741. doi: 10.7717/PEERJ.9741.
34. Jackisch L, Murphy AM, Kumar S, Randeve H, Tripathi G, McTernan PG. Tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress mediates mitochondrial dysfunction in human adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa258. doi: 10.1210/CLINEM/DGAA258.
35. Lefranc C, Friederich-Persson M, Palacios-Ramirez R, Cat AND. Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2018;238(3):R143-R159. doi: 10.1530/JOE-18-0163.
36. Morales PE, Arias-Durón C, Ebalos-Guajardo Y, Aedo G, Verdejo HE, Parra V, et al. Emerging role of mitophagy in cardiovascular physiology and pathology. *Mol Aspects Med.* 2020;71:100822. doi: 10.1016/J.MAM.2019.09.006.
37. Bach D, Naon D, Pich S, Soriano FX, Vega N, Rieusset J, et al. Expression of Mfn2, the charcot-marie-tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor and interleukin-6. *Diabetes.* 2005;54(9):2685-2693. doi: 10.2337/DIABETES.54.9.2685.
38. Mahdavian K, Benador IY, Su S, Gharakhanian RA, Stiles L, Trudeau KM, et al. Mfn2 deletion in brown adipose tissue protects from insulin resistance and impairs thermogenesis. *EMBO Rep.* 2017;18(7):1123-1138. doi: 10.15252/EMBR.201643827.
39. Sorianello E, Soriano FX, Fernández-Pascual S, Sancho A, Naon D, Vila-Caballer M, et al. The promoter activity of human Mfn2 depends on Sp1 in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2012;94(1):38-47. doi: 10.1093/CVR/CVS006.
40. Chebaitly A, Guibot AL, Proux C, Grimaud L, Aurriure J, Legouriellec B, et al. Altered mitochondrial Opa1-related fusion in mouse promotes endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1078. doi: 10.3390/ANTIOX11061078.
41. Liu R, Jin P, Yu L, Wang Y, Han L, Shi T, Li X. Impaired mitochondrial dynamics and bioenergetics in diabetic skeletal muscle. *PLoS One.* 2014;9(3):e92810. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0092810.
42. Shen Y, Liu WW, Zhang X, Shi JG, Jiang S, Zheng L, et al. TRAF3 promotes ROS production and pyroptosis by targeting ULK1 ubiquitination in macrophages. *FASEB J.* 2020;34(5):7144-7159. doi: 10.1096/FJ.201903073R.
43. Mahadev Bhat S, Shrestha D, Massey N, Karriker LA, Kantbasamy AG, Charavaryamath C. Organic Dust Exposure Induces Stress Response and Mitochondrial Dysfunction in Monocytic Cells. *Histochem Cell Biol.* 2021;155(6):699-718. doi: 10.1007/S00418-021-01978-X.
44. Li Y, He M, Liu Z, Chuab C, Tang Y, Duo Y, et al. A simple strategy for the efficient design of mitochondria-targeting NIR-II phototheranostics. *J Mater Chem B.* 2023;11(12):2700-2705. doi: 10.1039/D2TB02295H.
45. Ciccarelli G, Conte S, Cimmino G, Maiorano P, Morrione A, Giordano A. Mitochondrial dysfunction: the hidden player in the pathogenesis of atherosclerosis? *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(2):1086. doi: 10.3390/IJMS24021086.
46. Zielonka J, Joseph J, Sikora A, Hardy M, Ouari O, Vasquez-Vivar J, et al. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications. *Chem Rev.* 2017;117(15):10043-10120. doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.7B00042.
47. Markin AM, Markina YuV, Sukhorukov VN, Khaylov AM, Orekhov AN. The role of physical activity in the development of atherosclerotic lesions of the vascular wall. *Clin Exp. Morphol.* 2019;8(4):25-31. doi: 10.31088/CEM2019.8.4.25-31. In Russian. (Маркин А.М., Маркина Ю.В., Сухоруков В.Н., Хайлов А.М., Орехов А.Н. Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019;8(4):25-31).
48. Kiyuna LA, Albuquerque RPE, Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira JCB. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med.* 2018;129:155-168. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.09.019.
49. Zhu Y, Li M, Lu Y, Li J, Ke Y, Yang J. Ilexgenin A inhibits mitochondrial fission and promote Drp1 degradation by Nrf2-induced PSMB5 in endothelial cells. *Drug Dev Res.* 2019;80(4):481-489. doi: 10.1002/DDR.21521.