

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ СТРЕСС В КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ ЭНДОТЕЛИЯ: РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Синицкий М.Ю.¹, Синицкая А.В.¹, Шишкова Д.К.¹, Асанов М.А.¹, Хуторная М.В.¹, Тупикин А.Е.², Кабилов М.Р.², Понасенко А.В.¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной

Цель: Оценить уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в клеточных культурах эндотелиальных клеток, культивируемых в условиях генотоксического стресса.

Методы:

- Микроядерный тест;
- Количественная ПЦР;
- Дот-блоттинг;
- Полнотранскриптомное секвенирование.

Результаты:

- Клетки HCAEC и HITAEC, экспонированные митомицином C (ММС) характеризуются повышенной частотой цитогенетических повреждений по сравнению с контролем, что свидетельствует о выраженном генотоксическом стрессе в клеточных культурах;

- В клетках HCAEC и HITAEC, экспонированных ММС, отмечается повышенная экспрессия генов *VCAM1*, *ICAM1*, *SELE*, *IL6*, *IL8*, *CXCL1*, *SNAI2* и сниженная экспрессия *CDH5*, *ZEB1*, *VWF* относительно контроля. В экспериментальных клетках HCAEC также было отмечено увеличение экспрессии генов *CCL2*, *PLAU*, *PLAT*, *SERPINE1*, а в клетках HITAEC – гена *TWIST1*.

- В обеих клеточных линиях, экспонированных ММС, отмечено увеличение секреции белков MIF, IL6, IL8, IP10, MCP1, PAI1, PDGF-BB, и снижение уровня TIMP1, PTX3, TSP1 относительно неэкспонированного контроля.

- Сигнальные пути p53, GAS6/AXL, JNK/SAPK, PI3K/AKT вовлечены в формирование эндотелиальной дисфункции, вызванной генотоксическим стрессом.

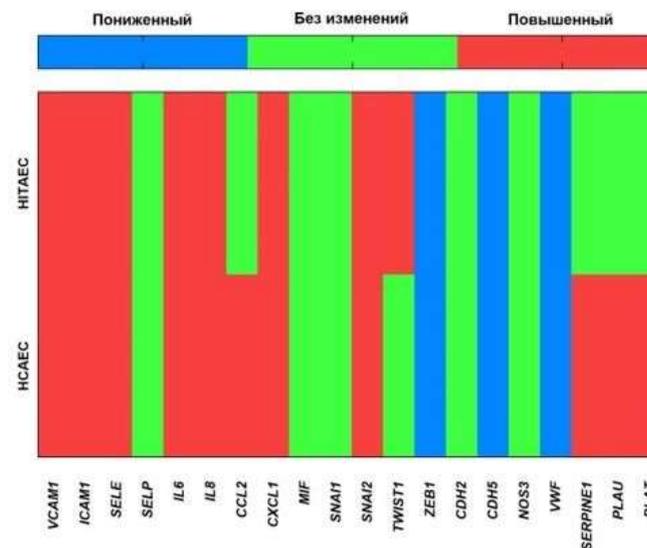


Рисунок. Уровень генной экспрессии в экспериментальных клеточных культурах

Заключение: В эксперименте *in vitro*, ММС-индуцированный генотоксический стресс ассоциирован с провоспалительной и протромботической активацией эндотелия и инициацией эндотелиально-мезенхимального перехода, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции в ответ на повреждение ДНК, что позволяет рассматривать генотоксический стресс в качестве одного из факторов риска данного процесса. Кроме того, обнаружены сигнальные пути, лежащие в основе индуцированной генотоксическим стрессом эндотелиальной дисфункции. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-10052 «Молекулярные механизмы развития эндотелиальной дисфункции в ответ на генотоксический стресс».

<https://rscf.ru/project/21-75-10052/>.