

УДК 616.24-008.811.6-036.12[616.155.018(578.822.9:577.152.313)+(615.322:582.622.2)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-33-44

УРОВЕНЬ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА И КАПСАИЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ В МОНОНУКЛЕАРАХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, А.В.Конев, Е.Г.Шелудько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Энергетическое обеспечение клеток – ключевой аспект их функционирования, осуществляемый митохондриями. Несмотря на сообщения о наличии энергетического дефицита при ХОБЛ, ранее мы выявили увеличение мембранных потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) в лейкоцитах больных лиц. В то же время при ХОБЛ отмечалась повышенная экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом TRPV1, что вызывает вопросы о возможной роли этих рецепторов в регуляции митохондриальных функций. **Цель.** Оценить уровень $\Delta\Psi_m$ и аденоzinтрифосфата (АТФ) в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ, а также уточнить эффект агониста TRPV1 – капсаицина – на $\Delta\Psi_m$. **Материалы и методы.** В исследование было включено 42 больных ХОБЛ различной степени тяжести, 11 лиц контрольной группы без признаков бронхиальной обструкции. Всем испытуемым проведена спирометрия и бодиплетизмография для оценки вентиляционной функции легких. Количество АТФ измеряли люминометрическим методом на планшетном анализаторе, после чего рассчитывали среднее содержание АТФ на одну клетку. $\Delta\Psi_m$ определяли методом проточной цитометрии с использованием рatiометрического катионного карбонилцианинового красителя JC-1. Вычисляли динамику $\Delta\Psi_m$ в ответ на активацию TRPV1 капсаицином, результаты выражали в % к значению $\Delta\Psi_m$ в клетках, которым стимуляцию не проводили. **Результаты.** Выявлено, что содержание АТФ в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ было выше, чем у лиц контрольной группы (0,96 (0,36; 1,79) фмоль/кл. против 0,14 (0,11; 0,21) фмоль/кл., $p = 0,001$). Капсаицин вызывал значимые изменения $\Delta\Psi_m$ в мононуклеарах больных ХОБЛ: 33,1 (-19,0; 86,0)% для лимфоцитов и 48,2 (0,0; 126,7)% для моноцитов ($p = 0,001$). Тем не менее, $\Delta\Psi_m$ не имел значимых различий между больными ХОБЛ и лицами контрольной группы ни исходно, ни на фоне действия капсаицина. При более высоких значениях объема форсированного выдоха за 1 секунду у больных ХОБЛ $\Delta\Psi_m$ был выше как в лимфоцитах (0,69 (0,64; 0,86) против 0,51 (0,35; 0,61), $p = 0,004$), так и в моноцитах (0,28 (0,21; 0,37) против 0,18 (0,13; 0,29), $p = 0,015$). **Заключение.** Мы не выявили признаков энергетического дефицита в мононуклеарах больных ХОБЛ, однако у пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми вентиляционными нарушениями может происходить некоторое снижение $\Delta\Psi_m$, не влияющее на выработку АТФ. Повышенная продукция АТФ при ХОБЛ может быть опосредована увеличенной экспрессией TRPV1 и может играть патологическую роль за счет активации пуринергического сигналинга.

Ключевые слова: мембранный потенциал митохондрий, митохондрии, АТФ, TRPV1, хроническая обструктивная болезнь легких, активные формы кислорода, мононуклеары.

ADENOSINE TRIPHOSPHATE LEVELS AND CAPSAICIN-INDUCED CHANGES IN MITOCHONDRIAL MEMBRANE POTENTIAL IN MONONUCLEAR CELLS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Контактная информация

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ivanka_888@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ivanka_888@mail.ru

Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Конев А.В., Шелудько Е.Г. Уровень аденоzinтрифосфата и капсаицин-индукционные изменения мембранных потенциала митохондрий в мононуклеарах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.33–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-33-44

For citation:

Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Konev A.V., Sheludko E.G. Adenosine triphosphate level and capsaicin-induced changes in mitochondrial membrane potential in mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2025; (96):33–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-33-44

I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, A.V.Konev, E.G.Sheludko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Cellular energy supply is a key aspect of their functioning, mediated by mitochondria. Despite reports of energy deficiency in COPD, we previously found an increase in mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) in the leukocytes of affected individuals. At the same time, increased expression of transient receptor potential channels TRPV1 was observed in COPD, raising questions about their potential role in regulating mitochondrial functions. Aim. To assess $\Delta\Psi_m$ and adenosine triphosphate (ATP) levels in peripheral blood mononuclear cells of COPD patients and to clarify the effect of the TRPV1 agonist capsaicin on $\Delta\Psi_m$. Materials and methods. The study included 42 COPD patients of varying severity and 11 control subjects without signs of bronchial obstruction. All participants underwent spirometry and body plethysmography to assess lung function. The amount of ATP was measured by the luminometric method on a plate analyzer, with mean ATP content per cell calculated. $\Delta\Psi_m$ was determined by flow cytometry using the ratio-metric cationic carbonylcyanine dye JC-1. The dynamics of $\Delta\Psi_m$ in response to TRPV1 activation by capsaicin were assessed and the results were expressed as a percentage of $\Delta\Psi_m$ in unstimulated cells. Results. It was found that the ATP content in the peripheral blood mononuclear cells of COPD patients was higher than in the control group (0.96 (0.36; 1.79) fmol/cell vs. 0.14 (0.11; 0.21) fmol/cell, $p = 0.001$). Capsaicin caused significant changes in $\Delta\Psi_m$ in the mononuclear cells of COPD patients: 33.1 (-19.0; 86.0)% for lymphocytes and 48.2 (0.0; 126.7)% for monocytes ($p = 0.001$). However, $\Delta\Psi_m$ did not differ significantly between COPD patients and the control group either at baseline or under capsaicin stimulation. In COPD patients with higher FEV₁ values, $\Delta\Psi_m$ was elevated in both lymphocytes (0.69 (0.64; 0.86) vs. 0.51 (0.35; 0.61), $p = 0.004$) and monocytes (0.28 (0.21; 0.37) vs. 0.18 (0.13; 0.29), $p = 0.015$). Conclusion. We found no evidence of energy deficiency in mononuclear cells from COPD patients, however, in patients with severe and very severe ventilatory impairment, some decrease in $\Delta\Psi_m$ may occur without affecting ATP production. Increased ATP production in COPD may be mediated by increased TRPV1 expression and could play a pathological role by activating purinergic signaling.

Key words: mitochondrial membrane potential, mitochondria, ATP, TRPV1, chronic obstructive pulmonary disease, reactive oxygen species, PBMC.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это тяжелое прогрессирующее заболевание, возникающее в результате комплексного воздействия генетических, экологических (аэраполлютанты), индивидуальных (эпигенетических) и поведенческих факторов (табакокурение). ХОБЛ характеризуется хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отделение мокроты), возникающими вследствие нарушений в дыхательных путях (бронхит, бронхиолит) и/или альвеолах (эмфизема), приводящих к развитию стойкой, часто прогрессирующей бронхиальной обструкции [1]. В настоящее время наблюдаются высокие темпы роста заболеваемости ХОБЛ – ожидается, что к 2050 году число страдающих данной патологией достигнет 645,6 млн человек [2]. ХОБЛ занимает 3-е место в структуре смертности, ежегодно умирает около 3 млн человек, а к 2060 году число смертей может достигнуть 5,4 млн [1]. Риск ХОБЛ возрастает с продолжительностью и интенсивностью потребления табака в течение жизни, в среднем от момента начала курения до постановки диагноза может пройти 30 лет [3].

Известно, что митохондрии являются не только энергетическими станциями клетки, но также служат центром восприятия и трансдукции сигналов воспалительного повреждения. Встроенная во внутреннюю мембрану митохондрий дыхательная цепь состоит из ряда белковых комплексов (I-IV) и аденоциантифосфат (АТФ)-синтазы, которые совместно образуют основные компоненты для митохондриального производства

энергии и ее «упаковывания» в виде молекулы АТФ. Белковые комплексы функционируют последовательно для переноса электронов, полученных из никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и флавинадениндинуклеотида (ФАДН₂), необходимых для формирования электрохимического градиента. Разность восстановительного потенциала, инициирующая движение электронов через комплексы I, III, IV, используется для перекачки протонов, что создает протонодвижущую силу через внутреннюю мембрану митохондрии. Результатирующий электрохимический градиент управляет синтезом АТФ, поскольку протоны возвращаются в митохондриальный матрикс через АТФ-синтазу, тем самым связывая транспорт электронов с окислительным фосфорилированием [4]. Таким образом, электрическая поляризация мембранны митохондрий определяет электрохимический потенциал ионов водорода, представляя собой механизм превращения энергии окисления дыхательных субстратов и ее запасания в форме АТФ.

Важно подчеркнуть, что электрохимический градиент, также называемый мембранным потенциалом митохондрий ($\Delta\Psi_m$), поддерживается даже в условиях гипоксии и реализуется за счет гидролиза клеточного АТФ. Помимо образования АТФ, к функциям $\Delta\Psi_m$ относятся обеспечение транспорта внутри митохондрий катионов металлов и белков, необходимых для поддержания метаболизма и структуры данной органеллы, экспорт анионов, в том числе нуклеиновых кислот, вероятно, для управления экспрессией ядерных генов.

Кроме этого, $\Delta\Phi_m$ – мощный регулятор генерации активных форм кислорода (АФК), выполняющих физиологические и патологические функции. Также он является ключевым элементом в механизме утилизации неправильно функционирующих митохондрий. Таким образом, поддержание адекватного $\Delta\Phi_m$ представляет собой критически важный механизм гомеостаза, а его нарушение служит индикатором клеточного патологического фенотипа [5]. При высоком $\Delta\Phi_m$ митохондриальная цепь становится производителем большого количества АФК, вызывая окислительный стресс, а при неадекватно низких значениях $\Delta\Phi_m$ происходит недостаточная выработка не только АТФ, но и АФК, что приводит к обратному и не менее пагубному для гомеостаза восстановительному стрессу [6].

Некоторые заболевания, включая ХОБЛ, сопровождаются нарушением нормальных биологических процессов, происходящих в митохондриях, приводя к так называемой митохондриальной дисфункции – под этим понятием понимается любое нарушение процессов, происходящих в митохондриях [7]. Так, нарушение функции митохондрий было обнаружено в скелетных и дыхательных мышцах больных ХОБЛ. В частности, было зафиксировано снижение скорости потребления кислорода и блокада транспортной цепи электронов, при этом генерация АФК была повышена [8]. Аналогичные нарушения наблюдали в гладкой мускулатуре дыхательных путей: для пациентов с ХОБЛ было характерно снижение $\Delta\Phi_m$ и уровня АТФ на фоне высокой продукции АФК [9]. В мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ ранее также отмечали признаки снижения активности митохондрий – уменьшение скорости потребления кислорода, нарушение активности сукцинатдегидрогеназы и окислительные повреждения [10, 11]. Проведя собственное исследование, мы выявили значимое увеличение $\Delta\Phi_m$ в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ [12], что противоречит данным других авторов. Интересно, что сходный результат был получен при изучении мононуклеаров у больных тяжелой бронхиальной астмой, при этом выявленные изменения были интерпретированы как адаптивная перестройка энергетического метаболизма, обусловленная активацией клеток иммунной системы. Повышенная митохондриальная активность воспроизводилась в клетках здоровых лиц при добавлении плазмы пациентов, что указывает на важную роль неустановленных плазменных факторов, предположительно, ассоциированных с воспалением [13].

Одними из самых чувствительных молекулярных сенсоров окислительно-восстановительного статуса клетки являются каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP). Ранее мы обнаружили, что мононуклеары больных ХОБЛ отличаются повышенной экспрессией TRPV1 [14]. Известно, что данные каналы экспрессируются во многих клетках, в том числе в эпите-

лии дыхательных путей и мононуклеарах, способны активироваться АФК и продуктами перекисного окисления, опосредовать продукцию провоспалительных цитокинов, факторов нейрогенного воспаления и, тем самым, вызывать кашель и бронхоспазм [15, 16]. Информация о влиянии данных каналов на митохондрии остается противоречивой. С. Lozano et al. показали, что капсацин, агонист TRPV1, способен корректировать митохондриальную дисфункцию в кардиомиоцитах мышей, улучшая функционирование белковых комплексов I и II [17]. В то же время, согласно другим данным, обработка человеческих эндотелиальных клеток капсацином приводила к уменьшению $\Delta\Phi_m$, снижению скорости потребления кислорода и повышению уровня митохондриального кальция (Ca^{2+}) [18]. Ранее мы изучали динамику изменений $\Delta\Phi_m$ в ответ на провоспалительную стимуляцию и обнаружили взаимосвязь экспрессии TRPV1 с реакцией $\Delta\Phi_m$ [12].

Таким образом, учитывая противоречивые данные о состоянии энергетического метаболизма мононуклеаров у больных ХОБЛ, а также о влиянии TRPV1 на $\Delta\Phi_m$, целью настоящей работы было оценить уровень АТФ в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ и уточнить эффект агониста TRPV1 – капсацина – на $\Delta\Phi_m$.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Исследование было выполнено на выборке, состоящей из 42 больных ХОБЛ (85% курильщики) и 11 условно-здоровых лиц контрольной группы (45% курильщики), не имевших хронических бронхолегочных заболеваний. Критериями включения в основную группу явились: подтвержденный диагноз ХОБЛ, возраст от 40 до 80 лет, индекс курения более 10 пачка-лет; критериями исключения – эндокринные, острые инфекционные, онкологические заболевания, а также другие респираторные заболевания, кроме ХОБЛ. Возраст лиц в обследованных группах составил $63,0 \pm 1,08$ лет и $46,5 \pm 4,19$ лет соответственно ($p < 0,001$), индекс курения – $33,8 \pm 3,75$ и $12,7 \pm 4,73$ пачка-лет соответственно ($p < 0,001$). Среди больных ХОБЛ было 86% мужчин, в контрольной группе – 73% ($p = 0,30$). Большинство больных ХОБЛ имели среднюю (27,5%) и тяжелую (57,5%) степень заболевания, у 5% и 10% отмечалась легкая и крайне тяжелая ХОБЛ соответственно.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции

всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария). При этом определяли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), величины объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровнях 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅). Функцию внешнего дыхания также оценивали методом бодиплетизмографии на аппарате PowerCube Body+ (Гансхорн, Германия) с определением сопротивления дыхательных путей (Raw), специфического сопротивления дыхательных путей (sRaw), отношения остаточного объема легких (RV) к общей емкости легких (TLC) как индикатора легочной гиперинфляции.

Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 минут при 1000g для получения лейкоцитов. К отобранным клеткам добавляли фосфатно-солевой буфер (ФСБ) до конечного объема 9 мл и перемешивали. В новой пробирке объемом 15 мл полученную суспензию медленно наслаживали на 3 мл фиколла с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 700g в течение 20 минут при температуре 23°C. Интерфазу, содержащую мононуклеары периферической крови, переносили в стерильную коническую пробирку объемом 15 мл. С целью удаления тромбоцитов полученные клетки трижды отмывали стерильным ФСБ. После третьей отмычки супернатант декантировали и ресусPENDИРОвали осадок в 0,5 мл среды RPMI-1640 (Corning, США). Отбирали аликвоты для волюметрического подсчета концентрации клеток на проточном цитометре SinoCyte (BioSino, КНР), а также для последующего определения концентрации АТФ. В последнем случае, аликвоту суспензии клетки объемом 5 мкл помещали в 100 мкл коммерческого реакционного буфера StayBrite (BioVision, США) и замораживали при -80°C. Оставшиеся клетки подвергали криоконсервации в среде с добавлением 10% диметилсульфоксида и 40% фетальной бычьей сыворотки.

Определение количества АТФ проводили с использованием коммерческих наборов StayBrite Highly Stable ATP Bioluminescence Assay Kit (BioVision, США) согласно инструкции производителя. Результат считывали в режиме люминесцентных измерений на планшетном анализаторе ClariostarPlus (BMG Labtech, Германия). Полученные значения количества АТФ в каждом образце (в фмоль) нормировали на количество клеток, взятых для анализа, вычисляя среднее содержание АТФ на одну клетку.

ΔΨт определяли методом проточной цитометрии с использованием ратиометрического катионного карбонилцианинового красителя JC-1 (Люмипроб РУС, Россия). Криоконсервированные клетки оттаивали на водяной бане, отмывали 10-кратным объемом среды RPMI-1640 (Corning, США), ресусPENDИРОвали в этой

же среде и делили на аликвоты. В одну из аликвот добавляли JC-1 в концентрации 1 мкг/мл, инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре, после чего анализировали на проточном цитометре. Во вторую аликвоту вносили капсаицин до конечной концентрации 50 мкМ, инкубировали 15 минут, затем добавляли JC-1 и инкубировали еще 15 минут, после чего анализировали на проточном цитометре. Значение, отражающее величину ΔΨт, рассчитывали, как отношение медианной интенсивности флуоресценции (MFI) на каналах BV605 и FITC [19]. ΔΨт определяли отдельно для лимфоцитов и моноцитов, которые гетерировали на графике прямого и бокового светорассеяния (FSC-H/BSC-H). Дополнительно вычисляли динамику ΔΨт в ответ на активацию TRPV1, результаты выражали в % к значению ΔΨт в клетках, которым стимуляцию не проводили.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в формате Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия У Манна-Уитни. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ² Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы не выявили значимых различий ΔΨт в лимфоцитах или моноцитах между больными ХОБЛ и лицами контрольной группы ни исходно, ни на фоне стимуляции капсаицином. При этом содержание АТФ в мононуклеарах больных ХОБЛ было значимо выше по сравнению с группой контроля (табл. 1). Корреляционные взаимоотношения между ΔΨт в мононуклеарах (исходно либо после экспозиции с капсаицином) и уровнем АТФ отсутствовали.

Капсаицин вызывал значимые изменения ΔΨт в лимфоцитах и моноцитах больных ХОБЛ ($p = 0,001$), но не у здоровых лиц, что может быть связано с небольшой численностью контрольной группы. Относительная динамика ΔΨт у больных ХОБЛ составила 33,1 (-19,0; 86,0)% для лимфоцитов и 48,2 (0,0; 126,7)% для моноцитов, в контрольной группе соответствующие показатели составляли 39,7 (-63,8; 64,2)% и 59,1 (-54,7; 96,8)%. Статистически значимых различий в относительной динамике между группами обнаружено не было. В целом, увеличение ΔΨт в ответ на капсаицин в лимфоцитах отмечалось у 71,4% больных ХОБЛ и 54,5% лиц контрольной группы ($p = 0,28$), в моноцитах – у 73,8% и 63,6% соответственно ($p = 0,50$).

ΔΨт и уровень АТФ в клетках не зависели от статуса и продолжительности курения, а также от выраженности симптомов ХОБЛ согласно оценочному

тесту COPD assessment test (CAT). При этом отмечались различия $\Delta\Psi_m$ между больными ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции (табл. 2). В частности, у больных с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости

значения $\Delta\Psi_m$ в лимфоцитах и моноцитах были значимо ниже по сравнению с больными, имевшими обструкцию легкой и средней тяжести. Различия в $\Delta\Psi_m$ не сопровождались какими-либо особенностями уровня АТФ.

Таблица 1

Значения мембранныго потенциала митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Показатель	Больные ХОБЛ	Контрольная группа	Значимость (p)
$\Delta\Psi_m$ (лимфоциты)	0,60 (0,41; 0,79)	0,63 (0,56; 1,20)	0,31
$\Delta\Psi_m$ (моноциты)	0,21 (0,14; 0,32)	0,31 (0,21; 0,45)	0,12
$\Delta\Psi_m$, капсацин (лимфоциты)	0,85 (0,60; 1,03)	0,88 (0,36; 1,13)	0,71
$\Delta\Psi_m$, капсацин (моноциты)	0,33 (0,22; 0,49)	0,45 (0,21; 0,61)	0,51
АТФ, фмоль/кл.	0,96 (0,36; 1,79)	0,14 (0,11; 0,21)	0,001

Таблица 2

Значения мембранныго потенциала митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови у больных ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции

Показатель	$OFB_1 \geq 50\%$	$OFB_1 < 50\%$	Значимость (p)
$\Delta\Psi_m$ (лимфоциты)	0,69 (0,64; 0,86)	0,51 (0,35; 0,61)	0,004
$\Delta\Psi_m$ (моноциты)	0,28 (0,21; 0,37)	0,18 (0,13; 0,29)	0,015
$\Delta\Psi_m$, капсацин (лимфоциты)	0,91 (0,73; 1,03)	0,79 (0,55; 1,02)	0,33
$\Delta\Psi_m$, капсацин (моноциты)	0,35 (0,28; 0,49)	0,31 (0,22; 0,46)	0,28
АТФ, фмоль/кл.	0,69 (0,36; 1,00)	1,29 (0,37; 1,89)	0,32

Кроме этого были установлены прямые корреляции между $\Delta\Psi_m$ в лимфоцитах и моноцитах и показате-

лями вентиляционной функции легких (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи мембранныго потенциала митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови с показателями вентиляционной функции легких у больных

Показатель	$\Delta\Psi_m$ (лимфоциты)	$\Delta\Psi_m$ (моноциты)	АТФ, фмоль/кл.
ФЖЕЛ, % должн.	$\rho = 0,30, p = 0,06$	$\rho = 0,26, p = 0,10$	$\rho = 0,14, p = 0,38$
OFB_1 , % должн.	$\rho = 0,39, p = 0,01$	$\rho = 0,36, p = 0,02$	$\rho = 0,04, p = 0,78$
OFB_1 /ФЖЕЛ, %	$\rho = 0,39, p = 0,01$	$\rho = 0,40, p = 0,01$	$\rho = -0,06, p = 0,71$
ПОС, % должн.	$\rho = 0,37, p = 0,01$	$\rho = 0,31, p = 0,04$	$\rho = 0,04, p = 0,78$
MOC_{50} , % должн.	$\rho = 0,34, p = 0,03$	$\rho = 0,28, p = 0,07$	$\rho = 0,02, p = 0,88$
MOC_{75} , % должн.	$\rho = 0,35, p = 0,03$	$\rho = 0,36, p = 0,02$	$\rho = -0,04, p = 0,79$
COC_{25-75} , % должн.	$\rho = 0,37, p = 0,02$	$\rho = 0,32, p = 0,04$	$\rho = 0,05, p = 0,75$

Аналогичные взаимосвязи отмечались между $\Delta\Psi_m$ и показателями общей (Raw) и специфической резистентности (sRaw) дыхательных путей по данным бодиплетизмографии, однако, поскольку резистентность

и проходимость дыхательных путей отражают противоположные по смыслу явления, все корреляции были обратными (табл. 4).

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи мембранных потенциалов митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови с показателями сопротивления дыхательных путей по данным бодиплетизмографии

Показатель	$\Delta \Psi_m$ (лимфоциты)	$\Delta \Psi_m$ (моноциты)	АТФ, фмоль/кл.
Raw общ., см H ₂ O/л/сек	$\rho = -0,36, p = 0,09$	$\rho = -0,40, p = 0,06$	$\rho = 0,24, p = 0,27$
Raw выд., см H ₂ O/л/сек	$\rho = -0,48, p = 0,02$	$\rho = -0,50, p = 0,02$	$\rho = 0,20, p = 0,36$
Raw вд., см H ₂ O/л/сек	$\rho = -0,31, p = 0,16$	$\rho = -0,33, p = 0,14$	$\rho = 0,22, p = 0,32$
RV/TLC, %	$\rho = -0,49, p = 0,02$	$\rho = -0,42, p = 0,05$	$\rho = 0,10, p = 0,66$
sRaw общ., см H ₂ O×сек/л	$\rho = -0,48, p = 0,02$	$\rho = -0,45, p = 0,03$	$\rho = 0,18, p = 0,44$
sRaw выд., см H ₂ O×сек/л	$\rho = -0,54, p = 0,008$	$\rho = -0,55, p = 0,007$	$\rho = 0,18, p = 0,42$
sRaw вд., см H ₂ O×сек/л	$\rho = -0,39, p = 0,08$	$\rho = -0,38, p = 0,08$	$\rho = 0,20, p = 0,38$

Таким образом, полученные нами значения $\Delta \Psi_m$ указывают на отсутствие энергетического дефицита у больных ХОБЛ. При этом ранее, используя краситель TMRE, мы выявили достоверное увеличение $\Delta \Psi_m$ в клетках больных лиц [12]. Наблюдаемые расхождения могут быть обусловлены особенностями проведения методики. Во-первых, красители TMRE и JC-1 имеют различную химическую структуру и обусловленные ей свойства. TMRE более чувствительный, но не является ратиометрическим (измерение проводят на одной длине волны), тогда как оценка $\Delta \Psi_m$ с использованием JC-1 может быть более грубой, но при этом учитывает возможные различия в эффективности загрузки клеток или вариации числа митохондрий. Кроме этого, для JC-1 отмечается нарушение формирования J-агрегатов в присутствии перекиси водорода, что может снижать точность получаемых результатов и маскировать повышенный $\Delta \Psi_m$ в условиях оксидативного стресса [20]. Во-вторых, негативные последствия для функции митохондрий могла иметь криоконсервация. В любом случае, факт энергетического дефицита у больных ХОБЛ не подтверждается данными, указывающими на повышенное содержание АТФ в клетках.

Митохондрии являются не только биоэнергетическими и биосинтетическими органеллами, но и играют важную роль в регуляции клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Например, известна зависимость фенотипа макрофагов от функциональной активности митохондрий: тогда как в M1 подклассе макрофагах даже в аэробных условиях возрастает активность гликолиза, M2-клетки, напротив, демонстрируют повышенное потребление кислорода. При этом, экспериментальное нарушение функции митохондрий делает невозможной дифференцировку в фенотип M2 [21]. Окислительное фосфорилирование и генерация АФК также являются важными факторами, необходимыми для активации и пролиферации Т-клеток. Экспериментальная дисфункция комплекса III в транспортной цепи электронов сопровождалась снижением выработки АФК, нарушением активации транс-

крипционного фактора NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) и продукции интерлейкина (IL)-2 [22]. Митохондрии способны регулировать активность клеток иммунной системы не только с помощью АФК, но и при непосредственном участии АТФ. При этом АТФ высвобождается из клетки через паннексиновые каналы или с помощью везикулярного транспорта и, действуя ауто-, пара- или эндокринно, выступает в роли сигнальной молекулы, активирующей пуринергические рецепторы (ионотропные (P2X) или метаботропные (P2Y)), расположенные как на цитоплазматической мембране, так и внутриклеточно. На фоне апрегуляции NLRP3 белка криопирина (основной компонент одноименного типа инфламмасомы) и продукции предшественников IL-1 β и IL-18 под действием микробных компонентов, активация пуринергических рецепторов стимулирует выход из клетки ионов калия (K^+) и хлора (Cl^-), возрастание продукции АФК и сборку инфламмасомы NLRP3, опосредующей активацию каспазы-1 и образование активных форм IL-1 β и IL-18 [23]. В качестве примера пуринергического сигналинга можно привести аутокринную P2Y2-опосредованную активацию нейтрофилов, сопровождающую окислительным взрывом и дегрануляцией клеток [24].

Несмотря на то, что мы не обнаружили исследований, в которых бы проводилось непосредственное измерение внутриклеточного уровня АТФ в лейкоцитах больных ХОБЛ, достаточно много работ посвящены роли внеклеточной АТФ в патогенезе заболевания. Известно, что в бронхоальвеолярном лаваже курильщиков уровень внеклеточной АТФ повышен, а у больных ХОБЛ отмечается ее наиболее высокие концентрации, прямо коррелирующие с числом нейтрофильных лейкоцитов, но имеющие обратную взаимосвязь с вентиляционной функцией легких [25]. Блокада пуринергических P2Y рецепторов у мышей предотвращала развитие воспалительной инфильтрации и эмфиземы легких при воздействии сигаретного дыма [26]. Кроме этого, установлено, что сигаретный дым дей-

ствительно способен увеличивать уровень внеклеточной АТФ, продуцируемой нейтрофилами [27]. Данные наблюдения косвенно подтверждают обнаруженный нами повышенный синтез АТФ в лейкоцитах больных ХОБЛ, поскольку сомнительно, чтобы трансмембранный транспорт данных молекул увеличивался в ущерб базовому энергетическому обеспечению жизнедеятельности клеток. Таким образом, можно сделать вывод, что повышенная продукция АТФ при ХОБЛ (среди прочих причин, предположительно опосредованная апрегуляцией TRPV1) участвует в воспалительной активации иммунных клеток, в том числе стимулирует рекрутинг и активацию нейтрофилов, оказывающих повреждающее действие на паренхиму легких.

Ионы Ca^{2+} являются важными внутриклеточными посредниками в передаче различных сигналов и, как известно, способны регулировать функцию митохондрий. Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле за счет его поступления из внеклеточного пространства или выхода из эндоплазматического ретикулума также сопровождается накоплением Ca^{2+} в данных органеллах. За исключением крайних случаев, когда происходит перегрузка митохондрий Ca^{2+} , увеличение данных ионов, как правило, активирует ферменты цикла Кребса, благодаря чему повышается $\Delta\Psi_m$, возрастает генерация АФК и продукция АТФ [28, 29]. Первичную роль в Ca^{2+} -сигналинге, способствующем активации митохондрий в клетках иммунной системы играют различные паттерн-распознающие рецепторы, в том числе некоторые Toll-подобные рецепторы [30], в то время как дальнейшее поддержание активного состояния может обеспечиваться чувствительными к АФК катионными каналами TRP, в том числе TRPV1. В нашем эксперименте воздействие на клетки агониста TRPV1 вызывало увеличение $\Delta\Psi_m$, что согласуется с повышенным энергетическим метаболизмом клеток и увеличенной экспрессией на них данных каналов [14]. Ранее мы также определяли корреляционные взаимоотношения повышенной экспрессии TRPV1 с приростом $\Delta\Psi_m$ в ответ на форбол-12-миристат-13-ацетатом (PMA) [12]. Эффект PMA объясняется активацией протеинкиназы C (РКС) и воспроизводит воспалительную активацию клеток у больных ХОБЛ. РКС фосфорилирует TRPV1, что приводит к его сенсибилизации, а также стимулирует образование АФК, что в совокупности обеспечивает повышенный TRPV1-сигналинг [31]. Таким образом, TRPV1 представляется важным звеном в длительном поддержании воспалительного потенциала мононуклеаров у больных ХОБЛ: активируясь АФК и продуктами перекисного окисления, канал опосредует повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле и митохондриях, что, в свою очередь, приводит к активации Ca^{2+} -зависимых митохондриальных дегидрогеназ, повышению $\Delta\Psi_m$, выработке АТФ и АФК, которые повторно активируют TRPV1 и замыкают порочный круг.

Используя краситель JC-1, мы выявили корреля-

ционные взаимосвязи $\Delta\Psi_m$ с показателями вентиляционной функции легких. С одной стороны, снижение $\Delta\Psi_m$ у больных с тяжелой и крайне-тяжелой ХОБЛ можно объяснить большей степенью оксидативного стресса, в результате которого может нарушаться образование J-агрегатов красителя, вследствие чего значения $\Delta\Psi_m$ будут искусственно занижаться. С другой стороны, снижение $\Delta\Psi_m$ может действительно иметь место вследствие развития митохондриальной дисфункции, возникающей в результате окислительного повреждения различных компонентов митохондрий, включая ферменты дыхательной цепи, мембранные и митохондриальную ДНК. Тем не менее, снижение $\Delta\Psi_m$ у больных с тяжелой обструкцией не влияло на уровень АТФ, возможно, за счет компенсаторной активации гликолиза, как при нормальном (эффект Варбурга), так и сниженном уровне кислорода в крови. Поскольку гликолиз протекает независимо от митохондрий, даже в условиях снижения $\Delta\Psi_m$ становится возможным быстрое образование большого количества АТФ в ущерб эффективному использованию глюкозы как энергетического субстрата. На примере сепсиса показано, что воспаление вызывает метаболическое переключение в сторону аэробного гликолиза в мононуклеарах периферической крови, а цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование угнетаются [32]. По некоторым данным, такие изменения могут быть свойственны и для больных ХОБЛ [32]. При этом другие авторы утверждают, что для больных ХОБЛ характерен метаболический сдвиг в сторону окисления жирных кислот, тогда как активации гликолиза не происходит [33]. Таким образом, вопрос о преобладающем типе энергетического метаболизма у больных ХОБЛ различной тяжести остается открытым.

Среди ограничений проведенного исследования можно отметить небольшой размер выборки, использование криоконсервированных клеток, а также невозможность гарантировать абсолютно селективный эффект капсацина по отношению к TRPV1. Тем не менее, перечисленные недостатки в некоторой мере компенсируются тем фактом, что полученные результаты согласуются с ранними наблюдениями, сделанными на независимых выборках пациентов. Дополнительно, представляется необходимым провести сравнительный анализ значений $\Delta\Psi_m$, измеренных с помощью TMRE и JC-1, чтобы выявить возможные систематические расхождения, вызванные окислительным стрессом, и исключить артефакты при интерпретации АФК-зависимой митохондриальной дисфункции.

Выводы

Мы подтвердили отсутствие признаков энергетического дефицита в мононуклеарах больных ХОБЛ, на против, клетки больных лиц отличались повышенным содержанием АТФ. Несмотря на то, что у больных с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями вентиля-

ционной функции легких $\Delta\Phi_m$ был снижен, это не оказывало влияния на уровень АТФ, что может свидетельствовать о преобладающем образовании АТФ в ходе гликолиза. TRPV1 может являться важным звеном, опосредующим увеличение $\Delta\Phi_m$ и продукцию АТФ у больных ХОБЛ, тем самым способствуя поддержанию повышенного энергетического метаболизма в мононуклеарах периферической крови на фоне хронического воспаления. Повышенный синтез АТФ может быть ассоциирован с активацией пуринергического сигналинга, который, в свою очередь, стимулирует процессы воспаления, ремоделирования и гиперсекреции. Это открывает новые возможности для терапии, направленной на модуляцию активности TRPV1 и регуляцию функции митохондрий в клетках больных ХОБЛ, что может способствовать снижению воспаления и более благоприятному течению заболевания. Сравнительный анализ уровней внутриклеточного и внеклеточного АТФ во взаимосвязи с экспрессией

TRPV1 поможет дополнить структуру наших знаний о митохондриальной дисфункции при ХОБЛ, позволяя лучше понять причины и следствия нарушения энергетического обмена при данном заболевании.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2025-0009)

Funding Sources

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2025-0009)

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2025. URL: <http://www.goldcopd.org>
2. Boers E., Barrett M., Vuong V., Benjafield A., Su J., Kaye L., Tellez D., Nunez C., Malhotra A. An estimate of the global COPD prevalence in 2050: Disparities by income and gender // Eur. Respir. J. 2022. Vol.60, Suppl.66. Article number:4608. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.4608>
3. Rey-Brandariz J., Pérez-Ríos M., Ahluwalia J.S., Beheshtian K., Fernández-Villar A., Represas-Represas C., Piñeiro M., Alfageme I., Ancochea J., Soriano J.B., Casanova C., Cosío B.G., García-Río F., Miravitles M., de Lucas P., Rodríguez González-Moro J.M., Soler-Cataluña J.J., Ruano-Ravina A. Tobacco patterns and risk of chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study // Arch. Bronconeumol. 2023. Vol.59, Iss.11. P.717–724. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.009>
4. Zong Y., Li H., Liao P., Chen L., Pan Y., Zheng Y., Zhang C., Liu D., Zheng M., Gao J. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy // Signal Transduct. Target Ther. 2024. Vol.9, Suppl.1. Article number:124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>
5. Зорова Л.Д., Попков В.А., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Зоров Д.Б. Функциональная значимость митохондриального мембранныго потенциала // Биологические мембранны. 2017. Т.34, №6. С.93–100. <https://doi.org/10.7868/S0233475517060020>
6. Rajasekaran N.S., Connell P., Christians E.S., Yan L.J., Taylor R.P., Orosz A., Zhang X.Q., Stevenson T.J., Peshock R.M., Leopold J.A., Barry W.H., Loscalzo J., Odelberg S.J., Benjamin I.J. Human alpha B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice // Cell. 2007. Vol.130, Iss.3. P.427–439. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.044>
7. Li C.L., Liu J.F., Liu S.F. Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: unraveling the molecular nexus // Biomedicines. 2024. Vol.12, Suppl.4. Article number:814. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040814>
8. Puente-Maestu L., Pérez-Parra J., Godoy R., Moreno N., Tejedor A., González-Aragoneses F., Bravo J.L., Alvarez F.V., Camañ S., Agustí A. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients // Eur. Respir. J. 2009. Vol.33, Iss.5. P.1045–1052. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112408>
9. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol.136, Iss.3. P.769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>
10. Agarwal A.R., Kadam S., Brahme A., Agrawal M., Apte K., Narke G., Kekan K., Madas S., Salvi S. Systemic immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Respir. Res. 2019. Vol.20, Iss.1. Article number:171. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1139-2>
11. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Развитие вторичной митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом // Казанский медицинский журнал. 2018. Т.99, №5. С.741–747. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-741>

12. Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Состояние мембранныго потенциала митохондрий в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.25–35. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-25-35>
13. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial function in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) is enhanced, together with increased reactive oxygen species, in severe asthmatic patients in exacerbation // J. Clin. Med. 2019. Vol.8, Iss.10. Article number:1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>
14. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т.38, №4. С.125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
15. Ogawa N., Kurokawa T., Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels // Cell Calcium. 2016. Vol.60, Iss.2. P.115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.009>
16. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // Br. J. Pharmacol. 2014. Vol.171. P.2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
17. Lang H., Li Q., Yu H., Li P., Lu Z., Xiong S., Yang T., Zhao Y., Huang X., Gao P., Zhang H., Shang Q., Liu D., Zhu Z. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function // Br. J. Pharmacol. 2015. Vol.172, Iss.23. P.5548–5558. <https://doi.org/10.1111/bph.12987>
18. Otto M., Bucher C., Liu W., Müller M., Schmidt T., Kardell M., Driessen M.N., Rossaint J., Gross E.R., Wagner N.M. 12(S)-HETE mediates diabetes-induced endothelial dysfunction by activating intracellular endothelial cell TRPV1 // J. Clin. Investig. 2020. Vol.130, Iss.9. P.4999–5010. <https://doi.org/10.1172/JCI136621>
19. Perelman A., Wachtel C., Cohen M., Haupt S., Shapiro H., Tzur A. JC-1: alternative excitation wavelengths facilitate mitochondrial membrane potential cytometry // Cell Death Dis. 2012. Vol.3, Iss.11. Article number:e430. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.171>
20. Perry S.W., Norman J.P., Barbieri J., Brown E.B., Gelbard H.A. Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient: a practical usage guide // Biotechniques. 2011. Vol.50, Iss.2. P.98–115. <https://doi.org/10.2144/000113610>
21. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity // Immunity. 2015. Vol.42, Iss.3. P.406–417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>
22. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // Immunity. 2013. Vol.38, Iss.2. P.225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>
23. Kelley N., Jeltema D., Duan Y., He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol.20, Iss.13. Article number:3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
24. Bao Y., Ledderose C., Seier T., Graf A.F., Brix B., Chong E., Junger W.G. Mitochondria regulate neutrophil activation by generating ATP for autocrine purinergic signaling // J. Biol. Chem. 2014. Vol.289, Iss.39. P.26794–26803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.572495>
25. Lommatsch M., Cicko S., Müller T., Lucattelli M., Bratke K., Stoll P., Grimm M., Dürk T., Zissel G., Ferrari D., Di Virgilio F., Sorichter S., Lunga-rella G., Virchow J.C., Idzko M. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol.181, Iss.9. P.928–934. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1506OC>
26. Cicco S., Lucattelli M., Müller T., Lommatsch M., De Cunto G., Cardini S., Sundas W., Grimm M., Zeiser R., Dürk T., Zissel G., Boeynaems J.M., Sorichter S., Ferrari D., Di Virgilio F., Virchow J.C., Lungarella G., Idzko M. Purinergic receptor inhibition prevents the development of smoke-induced lung injury and emphysema // J. Immunol. 2010. Vol.185, Iss.1. P.688–697. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904042>
27. Mortaz E., Braber S., Nazary M., Givi M.E., Nijkamp F.P., Folkerts G. ATP in the pathogenesis of lung emphysema // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol.619, Iss.1-3. P.92–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.022>
28. Denton R.M. Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol.1787, Iss.11. P.1309–1316. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.01.005>
29. Ponnalagu D., Singh H. Insights into the role of mitochondrial ion channels in inflammatory response // Front. Physiol. 2020. Vol.11. Article number:258. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00258>
30. Kong F., You H., Zheng K., Tang R., Zheng C. The crosstalk between pattern-recognition receptor signaling and calcium signaling // Int. J. Biol. Macromol. 2021. Vol.192. P.745–756. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.014>
31. Bhave G., Hu H.J., Glauner K.S., Zhu W., Wang H., Brasier D.J., Oxford G.S., Gereau R.W.4th. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol.100, Iss.21. P.12480–12485. <https://doi.org/10.1073/pnas.2032100100>
32. Kao C.C., Hsu J.W., Bandi V., Hanania N.A., Kheradmand F., Jahoor F. Glucose and pyruvate metabolism in severe

chronic obstructive pulmonary disease // J. Appl. Physiol. (1985). 2012. Vol.112, Iss.1. P.42–47. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00599.2011>

33. Ferreira B.L., Sousa M.B., Leite G.G.F., Brunialti M.K.C., Nishiduka E.S., Tashima A.K., van der Poll T., Salomão R. Glucose metabolism is upregulated in the mononuclear cell proteome during sepsis and supports endotoxin-tolerant cell function // Front. Immunol. 2022. Vol.13. Article number:1051514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051514>

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2025. Available at: <http://www.goldcopd.org>
2. Boers E., Barrett M., Vuong V., Benjafield A., Su J., Kaye L., Tellez D., Nunez C., Malhotra A. An estimate of the global COPD prevalence in 2050: disparities by income and gender. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(66):4608. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.4608>
3. Rey-Brandariz J., Pérez-Ríos M., Ahluwalia J.S., Beheshtian K., Fernández-Villar A., Represas-Represas C., Piñeiro M., Alfageme I., Ancochea J., Soriano J.B., Casanova C., Cosío B.G., García-Río F., Miravitles M., de Lucas P., Rodríguez González-Moro J.M., Soler-Cataluña J.J., Ruano-Ravina A. Tobacco patterns and risk of chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study. *Arch. Bronconeumol.* 2023; 59(11):717–724, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.009>
4. Zong Y., Li H., Liao P., Chen L., Pan Y., Zheng Y., Zhang C., Liu D., Zheng M., Gao J. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct. Target Ther.* 2024; 9(1):124. <https://10.1038/s41392-024-01839-8>
5. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.J., Silachev D.N., Pevzner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Zorov D.B. [Role of mitochondrial membrane potential]. *Biologicheskie membrany* 2017; 34(6):93–100 (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0233475517060020>
6. Rajasekaran N.S., Connell P., Christians E.S., Yan L.J., Taylor R.P., Orosz A., Zhang X.Q., Stevenson T.J., Peshock R.M., Leopold J.A., Barry W.H., Loscalzo J., Odelberg S.J., Benjamin I.J. Human alpha B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice. *Cell* 2007; 130(3):427–439. <https://10.1016/j.cell.2007.06.044>
7. Li C.L., Liu J.F., Liu S.F. Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: unraveling the molecular nexus. *Biomedicines* 2024; 12(4):814. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040814>
8. Puente-Maestu L., Pérez-Parra J., Godoy R., Moreno N., Tejedor A., González-Aragoneses F., Bravo J.L., Alvarez F.V., Camañó S., Agustí A. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5):1045–1052. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112408>
9. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M., COPDMAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(3):769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>
10. Agarwal A.R., Kadam S., Brahme A., Agrawal M., Apte K., Narke G., Kekan K., Madas S., Salvi S. Systemic Immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res.* 2019; 20(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1139-2>
11. Bel'skikh E.S., Uryas'ev O.M., Zvyagina V.I., Faletrova S.V [Development of secondary mitochondrial dysfunction of mononuclear blood leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis]. *Kazan Medical Journal* 2018; 99(5):741–747 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-741>
12. Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Naumov D.E., Kotova O.O., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [The state of mitochondrial membrane potential in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 89:25–35 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-25-35>
13. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial function in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) is enhanced, together with increased reactive oxygen species, in severe asthmatic patients in exacerbation. *J. Clin. Med.* 2019; 8(10):1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>
14. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [Expression of transient receptor potential channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(4):125–132 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
15. Ogawa N., Kurokawa T., Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels. *Cell Calcium* 2016; 60(2):115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.009>
16. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171:2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>

17. Lang H., Li Q., Yu H., Li P., Lu Z., Xiong S., Yang T., Zhao Y., Huang X., Gao P., Zhang H., Shang Q., Liu D., Zhu Z. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172(23):5548–5558. <https://doi.org/10.1111/bph.12987>
18. Otto M., Bucher C., Liu W., Müller M., Schmidt T., Kardell M., Driessens M.N., Rossaint J., Gross E.R., Wagner N.M. 12(S)-HETE mediates diabetes-induced endothelial dysfunction by activating intracellular endothelial cell TRPV1. *J. Clin. Investigig.* 2020; 130(9):4999–5010. <https://doi.org/10.1172/JCI136621>
19. Perelman A., Wachtel C., Cohen M., Haupt S., Shapiro H., Tzur A. JC-1: alternative excitation wavelengths facilitate mitochondrial membrane potential cytometry. *Cell Death Dis.* 2012; 3(11):e430. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.171>
20. Perry S.W., Norman J.P., Barbieri J., Brown E.B., Gelbard H.A. Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient: a practical usage guide. *Biotechniques* 2011; 50(2):98–115. <https://doi.org/10.2144/000113610>
21. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity* 2015; 42(3):406–417. <https://doi.org/10.1016/j.jimmuni.2015.02.002>
22. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity* 2013; 38(2):225–236. <https://doi.org/10.1016/j.jimmuni.2012.10.020>
23. Kelley N., Jeltema D., Duan Y., He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13):3328. <https://doi.org/10.3390/ijms2013328>
24. Bao Y., Ledderose C., Seier T., Graf A.F., Brix B., Chong E., Junger W.G. Mitochondria regulate neutrophil activation by generating ATP for autocrine purinergic signaling. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(39):26794–26803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.572495>
25. Lommatsch M., Cicko S., Müller T., Lucattelli M., Bratke K., Stoll P., Grimm M., Dürk T., Zissel G., Ferrari D., Di Virgilio F., Sorichter S., Lunga-rella G., Virchow J.C., Idzko M. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(9):928–934. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1506OC>
26. Cicko S., Lucattelli M., Müller T., Lommatsch M., De Cunto G., Cardini S., Sundas W., Grimm M., Zeiser R., Dürk T., Zissel G., Boeynaems J.M., Sorichter S., Ferrari D., Di Virgilio F., Virchow J.C., Lungarella G., Idzko M. Purinergic receptor inhibition prevents the development of smoke-induced lung injury and emphysema. *J. Immunol.* 2010; 185(1):688–697. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904042>
27. Mortaz E., Braber S., Nazary M., Givi M.E., Nijkamp F.P., Folkerts G. ATP in the pathogenesis of lung emphysema. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 619(1-3):92–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.022>
28. Denton R.M. Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1787(11):1309–1316. <https://doi.org/10.1016/j.bbabiobio.2009.01.005>
29. Ponnalagu D., Singh H. Insights into the role of mitochondrial ion channels in inflammatory response. *Front. Physiol.* 2020; 11:258. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00258>
30. Kong F., You H., Zheng K., Tang R., Zheng C. The crosstalk between pattern-recognition receptor signaling and calcium signaling. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 192:745–756. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.014>
31. Bhave G., Hu H.J., Glauner K.S., Zhu W., Wang H., Brasier D.J., Oxford G.S., Gereau R.W. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(21):12480–12485. <https://doi.org/10.1073/pnas.2032100100>
32. Kao C.C., Hsu J.W., Bandi V., Hanania N.A., Kheradmand F., Jahoor F. Glucose and pyruvate metabolism in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2012; 112(1):42–47. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00599.2011>
33. Ferreira B.L., Sousa M.B., Leite G.G.F., Brunialti M.K.C., Nishiduka E.S., Tashima A.K., van der Poll T., Salomão R. Glucose metabolism is upregulated in the mononuclear cell proteome during sepsis and supports endotoxin-tolerant cell function. *Front. Immunol.* 2022; 13:1051514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051514>

Информация об авторах:

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Author information:

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук., зав. лабораторией механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук., старший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Андрей Викторович Конев, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: andrkonev@vk.com

Елизавета Григорьевна Шелудько, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Andrey V. Konev, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: andrkonev@vk.com

Elizaveta G. Sheludko, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Поступила 30.04.2025
Принята к печати 02.06.2025

Received April 30, 2025
Accepted June 02, 2025