



ХҒТАР 34.15.65

Шолу мақаласы

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-7034-2024-146-1-160-187>

## Асбест әсерінен туындаған өкпе аурулары жасушалық механизмдеріндегі митохондрияның рөлі

Р.И. Берсимбаев<sup>ID</sup>, Г.С. Айнагулова\*<sup>ID</sup>

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті,

Жасушалық биология және биотехнология институты, Астана, Қазақстан

\*Байланыс үшін автор: [galiya211083@yandex.ru](mailto:galiya211083@yandex.ru)

**Аңдатпа.** Митохондриялар оттегінің белсенді формаларының (ОБФ) негізгі көзінің бірі болып табылады, сондықтан олар жасушалық тотығу-тотықсыздану процестерін реттеуге және ОБФ сигнализациясына белсенді қатысады. Митохондриялық дисфункция биоэнергия алмасуында және көптеген өкпе ауруларының патогенезінде маңызды рөл атқарады. Митохондрияның тотығу фосфорлану процестері және жасушалық қызметтері әртүрлі жасушалар мен ұлпаларға тән. Сонымен қатар қызметтік және құрылымдық қасиеттері митохондриялар субпопуляцияларының болуына байланысты бір жасуша ішінде гетерогенді болуы да мүмкін. Митохондрияның қызметі жасушалық метаболизмнің өзгерістеріне жауап ретінде өзгеруі де күтіледі. Митохондриялық ДНҚ-ның (мтДНҚ) зақымдалуы митохондриялық дисфункцияның, соның ішінде электронды тасымалдау тізбегінің бұзылуына және митохондриялық мембрана потенциалының жоғалуына әсер етеді. Зақымдалған мтДНҚ қабыну және иммундық жауаптарды тудыратын зақымданумен байланысты молекулалық үлгі ретінде жүреді.

Асбест әртүрлі өкпе ауруларын тудырады, олардың жасушалық молекулалық механизмдері толық зерттелмеген. Асбест талшықтары өкпенің эпителий жасушаларында және макрофагтарда митохондриялық ОБФ өндірісін тудыруы мүмкін. Бұл шолу мақалада асбестпен ағзаға әсер еткенде митохондрия қызметінің молекулалық механизмдері, сонымен қатар мтДНҚ, оттегінің белсенді формаларының түзілуі мен зақымдануы, өкпе ұлпаларындағы митохондриялардың ультрақұрылымдық өзгерістеріне асбесттің әсері және митохондриялардың функционалдық белсенділігіндегі микроРНК-ның рөлі қарастырылды.

**Түйін сөздер:** асбест, митохондриялар, ОБФ, өкпе аурулары, мтДНҚ, апоптоз, иммундық жасуша реакциясы, микроРНК, митомиР.

## **Кіріспе**

Митохондриялар – барлық эукариоттық организмдерде болатын қос мембраналы жасушалық органоидтар. Олар бірнеше компартменттерден, соның ішінде сыртқы мембранадан, мембрана аралық кеңістіктен, ішкі мембранадан, кристалардан және матрикстен тұрады. Әр бөліктің түрлі қызметтері бар. Митохондриялардың негізгі жасушалық қызметі аденозинүшфосфат (АҰФ) түріндегі энергияны өндіру болып табылады. Жасушадағы митохондриялардың саны бір мыңнан бірнеше мыңға дейін өзгереді және бұл сан ұлпалар мен ағзаның түріне байланысты [1,2].

Митохондриялар тотығу-фосфорлану арқылы энергияны өндіру сияқты негізгі қызметімен қатар, көптеген метаболикалық процестерге қатысып, басқа да түрлі жасушалық қызметтерді орындайды. Митохондриялар жасушалық тотығу-тотықсыздану потенциалын реттейді, маңызды метаболиттерді шығарады және апоптозды, аутофагия мен терморегуляцияны индукциялауда маңызды рөл атқарады, сонымен қатар сигналдарды тасымалдауға, жасуша дифференциациясына, жасушалық циклді реттеуге және жасушаның өсуіне қатысады [3,4].

АҰФ өндірісі ішкі митохондриялық мембранада орналасқан никотинамидадениндинуклеотид дегидрогеназа, цитохром с редуктаза және цитохром с оксидаза сияқты көптеген ақуыздарға байланысты. Бұл ақуыздар цитозольдағы пируватты, глюкозаны және НАДН-ны тотықтырып, энергия алмасуды жүзеге асырады. Бұл процесс мтДНҚ мутацияларының жоғары жиілігі бар митохондрияларда айтарлықтай тотығу стресіне әкеледі және бұл тотығу стресі ісіктің пайда болуына ықпал етуі мүмкін [5]. Митохондрияларға қызығушылық, олардың апоптозды индукциялаудағы маңызды рөлін ашқаннан кейін күрт өсті [6,7].

Митохондриялар жасушалық метаболизмнің өзгеруіне жауап ретінде өздерінің қасиеттерін де өзгерте алады. Әртүрлі жасушалардың энергия қажеттілігінің өзгермелілігі жасушалардың әртүрлі типтеріндегі митохондриялардың көшірмелерінің санын анықтайды [8]. Дегенмен, көшірме санына қарамастан, тыныс алу тізбегінің қалыпты жиналуы мен қызметі үшін функционалды митохондриялық геном қажет.

Құрылымдық жағынан адамның мтДНҚ-сы ядролық ДНҚ-мен салыстырғанда кішірек болады: мтДНҚ-ның ядролық ДНҚ-дан өлшемінен басқа ерекшеліктерінің бірі, қос тізбекті сақиналы құрылымы, оның ұзындығы шамамен 16 мың жұп нуклеотидті құрайды. Жалпы алғанда, адамның мтДНҚ-сында 37 ген бар, оның 13-і электронды тасымалдау тізбегінің маңызды құрамдас бөліктері болып табылатын ақуыздарды кодтауға арналған. Қалған митохондриялық гендер 22 тРНҚ және 2 рРНҚ-дан тұрады. Сонымен қатар, гистондар мен интрондардың болмауына, мтДНҚ-ның тиімсіз оқылуына және қалпына келуінің нашар жүйесіне байланысты митохондриялық ДНҚ, белсенді оттегі түрлері сияқты ішкі және сыртқы деградациялық факторларға көбірек сезімтал болады [9].

Соңғы бірнеше онжылдықта жүргізілген ауқымды зерттеулер, асбестпен индукцияланған өкпе ауруларының молекулалық және жасушалық механизмдеріне митохондриялар қатысының көптеген маңызды механизмдері анықталды [10-12].

Мақалада асбесттің өкпе ауруларына митохондриялық қызмет ету механизмдерінің әсері туралы заманауи түсініктер қаралды.

## 1. Асбестпен байланысты өкпе аурулары

Асбест табиғатта кездесетін талшықты минералдар тобынан тұрады. Созылуға беріктігі, жылу өткізгіштіктің төменділігі және химиялық әсерге салыстырмалы түрде төзімді келуі сияқты ерекше қасиеттеріне байланысты, асбест талшықтары өнеркәсіпте бұрыннан қолданылып келеді. Табиғи қасиеттеріне байланысты коммерциялық қолдану мақсатында асбест құрылыс, автомобиль және кеме жасау өнеркәсібінде танымал болды [13]. Өндірістік ортадағы жұмысшылардың көптеген топтары, сондай-ақ асбесті өндірумен, өңдеумен және өнеркәсіптік пайдаланумен байланысты қалаларда тұратын халықтың едәуір бөлігі асбест шаңының әсеріне ұшырайды.

Асбест талшықтары пішініне қарай екі түрге бөлінеді: серпентин және амфибол. Серпентинді иректелген асбест талшықтарына хризотил жатады. Дем алу кезінде мұндай талшықтар тыныс алу жолдарының шырышты қабаты айқынырақ болатын жоғарғы тыныс жолдарына енеді. Өз кезегінде амфиболды асбест талшықтарының (крокидолит, амозит, тремолит, антофиллит) уыттылығы жоғары, пішіні түзу және бронхтардың эпителий ұлпасына ине тәрізді кіреді [14,15]. Халықаралық қатерлі ісіктерді зерттеу агенттігі асбесттің барлық анықталған түрлерін бірінші санатты канцерогендер тізіміне жатқызды [16].

Асбест плевра аурулары (плевра фиброзы және плевра бляшкалары), үдемелі өкпе фиброзы (асбестоз), өкпенің ұсақ жасушалы және ұсақ жасушалы емес карциномасы, қатерлі мезотелиома және өкпе ісігі сияқты өкпе ауруларымен байланысты [11,17]. Асбест талшықтары әсер еткеннен кейін көп ұзамай альвеолярлы эпителий жасушаларының ішіне енеді, нәтижесінде жасушалар зақымдалып, өткізгіштік пен пролиферацияның жоғарлауына әкеледі. Өкпенің қатерлі ісігінің негізгі гистологиялық түрлері және барлық дерлік мезотелиомалар асбест әсерінен туындауы мүмкін [18,19]. Асбест талшықтары өкпе жасушаларының қатерлі ісігін тудыратын генетикалық, эпигенетикалық және жасушалық зақымдануды тудыруы мүмкін [20,21]. Дүние жүзіндегі барлық өкпе ісігі жағдайларының 5-7% асбесттің жоғары деңгейіне байланысты деп есептеледі және негізінен ол кәсіптік (мысалы, тау-кен өндірісі) түрде болады [22]. Асбест өнеркәсібіндегі жұмысшылар арасындағы кәсіптік қатерлі ісік өлімінің жартысына жуығы асбестпен байланысты. Асбестпен байланысты өкпе аурулары бүкіл әлемде денсаулық сақтаудың басты проблемасы болып табылады [13,14].

Асбесттің уытты әсері жинақталған дозаға және алғашқы әсерден кейінгі өткен уақытқа байланысты. Асбестпен байланысты аурулар әдетте ағзаға асбест талшықтарының алғашқы әсерінен кейін 15-40 жылдан кейін пайда болады [11]. Барлығына белгілі, өкпе жоғары оттегі ортасында болады және оның ауданы айтарлықтай кең, сондай-ақ қанмен көп мөлшерде қамтамасыз етілуі, өкпені тотығу стресінен туындаған зақымдануға бейім етеді. Өкпенің эпителий жасушаларында,

макрофагтарда және басқа қабыну жасушаларында антиоксиданттық қорғаныс жүйесінің бұзылуы ұлпаларда белсенді оттегі түрлерінің жоғары деңгейіне әкелуі мүмкін [23].

Асбестпен байланысты өкпе аурулары жалпы клиникалық және денсаулыққа қауіпті мәселе болып табылады [17,18]. Асбесттің қатерсіз және қатерлі ауруларға әкелуі мүмкін бірнеше механизмдері бар, оларға хромосомалық деңгейдегі өзгерістер, онкогендердің белсендірілуі, ісіктерді басатын супрессор-гендердің жоғалуы, жасушалық сигнал беру жолдарының өзгеруі, белсенді оттегі түрлерінің генерациясы, апоптоз және тікелей жасушалардың асбест талшықтарымен механикалық зақымдануы кіреді [18,23].

## **2. Митохондрия, асбест, оттегінің белсенді формалары және тотығу стресі**

Асбест шаңы адам жасушаларымен әрекеттескенде, асбест силикаттары катиондарды тартады және байланыстырады, ал өкпеде асбест талшықтары өз бетінде иондарды ұстайды және сол арқылы жасушалық ортаның бұзылуына ықпал етеді [12]. Бұл процестер жасуша мен ДНҚ зақымдануын бастайтын және асбесттің генотоксикалық әсерін түсіндіретін ОБФ тудыруы мүмкін [10,12].

Оттегінің белсенді формалары сыртқы орбитада жұпталмаған электроны бар молекулалық бөлшектер болып табылады және олар жасуша ақуыздарын, нуклеин қышқылдарын және жасуша мембранасының липидтерін зақымдайтын жоғары экономикалық функцияға ие. Тотығу фосфорлану процесінде организмге жеткізілетін оттегінің шамамен 95% митохондрияда суға дейін тотықсызданады. Қалған 5% әртүрлі трансформациялар нәтижесінде (әдетте ферментативті түрде) оттегінің белсенді формаларына айналады, бұл жасушалар үшін өте уытты болып шығады. Оттегінің белсенді формаларына супероксид анионы, гидроксил радикалы, сутегі асқын тотығы және гипохлор қышқылы жатады. Алғашқы үш зат *in vivo* негізінен энергетикалық субстраттардың тотығу метаболизмі кезінде митохондриялық тыныс алу тізбегі арқылы түзіледі. Олар жасушалық гомеостазға қатысатын тотығу-тотықсыздануға сезімтал жолдардың реттеушілері болып табылады және эндогендік антиоксидант пулынан басқа бірнеше транскрипция факторларына әсер етеді.

Асбест әсерінен ОБФ өндірудің кем дегенде үш көзі бар, соның ішінде: а) талшық бетінің реактивтілігі; б) иммундық жасушалардан, әсіресе альвеолярлы макрофагтардан босап шығу; және с) өкпе эпителий жасушалары мен мезотелий жасушалары сияқты иммундық және басқа мақсатты жасушалардан шығарылатын митохондриялық ОБФ [24]. Кейбір асбест талшықтарындағы темірдің жоғары мөлшері, сондай-ақ асбесттің темірді *in vivo* адсорбциялауға бейімділігі темірмен индукцияланған Фентон реакциялары да ОБФ жоғарылауына, қабынуға және канцерогенезге ықпал етеді деген болжамға әкелді [13,14]. Өкпе ұлпасының зақымдалуының негізінде ОБФ және олардың әсерінен пайда болатын тотығу стресі жатқаны белгілі [25].

Қазіргі уақытта тотығу стресінің маркерлері ретінде бос радикалдардың әсерінен алынған тотығу субстраттары, атап айтқанда: липидтердің асқын тотығу өнімдері (липидтердің асқын тотығы және малондиальдегиді), изопростан (арахидон

қышқылының бос радикалдарының тотығу өнімі), және ДНҚ зақымдануының көрсеткіштері ретінде-тимингликоль және 8-гидроксигуанин (8-OHdG) қолданылады.

Тотығу стресі апоптозды, гендік мутацияларды, хромосомалық аберрацияларды және жасуша трансформациясын дамытады [26,27]. Асбесттің жанама әсерлері әдетте үш санатқа бөлінеді: плевра ауруы, өкпе паренхимасының ауруы және ісік аурулары. Плевра әсерлеріне плевралық эффузиялар, бляшкалар және плевраның диффузды қалыңдауы жатады. Паренхимада дөңгелектенген ателектаздар, фиброзды баулар, асбестоз байқалады [11,12].

Жоғарыда айтылғандай, митохондриялар белсенді оттегі түрлерінің негізгі көздерінің бірі болып саналады, сондықтан олар жасушалық тотығу-тотықсыздану процестерін реттеуге және ОБФ сигнализациясына белсенді қатысады [28]. Асбест бірнеше механизмдер арқылы ОБФ өндірісін тудырады, олар ішінара қабыну жасушаларының белсендірілуін, асбест талшықтарындағы темірдің иондық күйін, митохондрияларды және басқа жасушаішілік көздерді қамтиды [12,13]. Асбест талшықтары мтДНҚ-ға [10] және функционалды электрон тасымалдауға әсер етеді, нәтижесінде митохондриядан алынған ОБФ [13] түзіледі. Митохондриялар ОБФ-тәуелді жолдарда негізгі орталық рөл атқарады және биоэнергетикалық метаболизм мен көптеген өкпе ауруларының энергетикалық емес патогенезінде митохондриялық дисфункция маңызды рөл атқарады [24]. Митохондриялық геном өкпе жасушаларына тотығу стресінің цитотоксикалық реакциясын реттейді. ОБФ-индукцияланған митохондриялық дисфункция және зақымдалған митохондриялық ДНҚ фрагменттері өкпе фиброзының және өкпе ісіктерінің патобиологиясына қатысады [29].

Митохондриялар ОБФ генерациясы және тотығу-тотықсыздануға тәуелді сигнал беру арқылы жалпы жасушалық метаболизмді басқара алады және жасуша дифференциациясына, пролиферациясына, тіршілігіне және апоптозына әсер ететін бүкіл жасуша физиологиясын реттейді [24,29]. Асбест шаңының әсерінен туындаған тотығу стресі жасуша пролиферациясын, апоптозды және қабыну реакциясын қоздыратын митогенмен белсендірілген протеинкиназаларды, ядролық фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) және бірнеше ақуыздарды қоса алғанда сигнал беру жолдарын белсендіре алатыны көрсетілген [10,12,19]. Қабыну ОБФ өндірісінің маңызды көзі болып табылады, өйткені асбесттің барлық түрлері цитокиндердің, хемокиндердің, протеазалардың және қабыну реакциясының дамуына ықпал ететін өсу факторларының бөлінуімен бірге жүретін бұзылған фагоцитоз деп аталатын процесс кезінде кеміргіштер мен адамдарда нейтрофилдер мен альвеолярлық макрофагтар арқылы ОБФ генерациясы белсендіріледі [19]. Асбестоздың жануардағы үлгісі альвеолярлы макрофагтардың митохондриялық  $\text{H}_2\text{O}_2$  өндірісіндегі маңызды рөлін көрсетті [19].

Біздің зертханада жүргізілген зерттеулер хризотил асбестінің теріс жасушалық әсерлер тудыруы мүмкін екенін көрсетті. Асбестке жасушалық жауап реакциясының әртүрлі механизмдері белгілі. Асбест талшықтарының жасушаларға енуі ОБФ жоғарылауына әкеледі және жасушалық компоненттер мен ДНҚ-ның зақымдалуына әкелетін тотығу стресін тудырады. Нәтижесінде әртүрлі сигналдық жүйелер белсендірілуі мүмкін, бұл жасуша өлімін немесе фиброзды және одан әрі канцерогенезді тудырады. MRC5

жасуша (адамның қалыпты өкпе фибробласттары) желісіндегі эксперименттерде асбест шаңына ұшыраған ОБФ деңгейі талданды [30]. Тәжірибелер хризотилдің дозаға тәуелді әсерін көрсетті, доза неғұрлым жоғары болса және асбест талшықтарына әсер ету уақыты неғұрлым ұзақ болса, соғұрлым жасушалық реакция айқынырақ болды. Жасушалық өзгерістер байқалған хризотил асбестінің ең төменгі дозасы 2,5 мкг/см<sup>2</sup> құрады. Адамның MRC5 фибробласт жасушалар мәдениетіндегі асбест талшықтарының интеркаляциясы жасушалық ОБФ өндірісін индукциялады. Жасушаларды хризотилмен өңдегенде ОБФ деңгейінің өзгеруі инкубациядан соң 6 сағаттан кейін ғана болды, ал жасушалық ОБФ деңгейінің жоғарылауы 24 сағат ішінде байқалды.

Сілтілік комета талдауы жеке жасушалардағы бір және қос тізбекті ДНҚ үзілістерін анықтауға арналған сезімтал сынақ екені белгілі. Көп жағдайда мұндай ДНҚ зақымдануының себептері ОБФ болып табылады. Бұрын, хризотилді асбест жасушалық тотығу стресті тудыруы мүмкін екендігі көрсетілген [30]. Хризотилді асбестпен әсерінен соң, 24 сағаттан кейін ОБФ-нің белсенді өндірісі байқалады. ДНҚ үзілістерінің жиілігі артқан сайын, ОБФ әсеріне ұшыраған геномдық ДНҚ фракциясынан тұратын комета құйрығы да артады. Жасушаларды хризотил асбестінің әртүрлі дозаларымен 24 сағат бойы өңдегеннен кейін комета құйрықтары бар ядролар табылды. Хризотилдің әсерінен бір және екі тізбекті ДНҚ үзілістері анықталғанын ескере отырып, хризотилді асбест ДНҚ тотығуына әкелетін жасушалық тотығу стресін тудырады деген қорытынды жасауға болады.

Бос радикалдардың тотығу күйін бағалаудың ең ақпаратты көрсеткіші липидтердің асқын тотығуының бастапқы өнімдері – диен конъюгаттары, ал хризотил асбест шаңының әсер ету маркері - 8-OHdG болып табылады. Безрукавникова және оның әріптестері [31] асбест өнеркәсібіндегі кәсіби жұмысшылардың жұмыс тәжірибесіне байланысты 8-OHdG деңгейін салыстырды. Көрсеткішті салыстыру кезінде жиырма жылдық жұмыс тәжірибесі бар топта 8-OHdG концентрациясы он жыл жұмыс өтілі бар жұмысшылармен салыстырғанда айтарлықтай жоғары екені көрсетілді (165,84 ± 53,14 пг/мл - 20 жыл, 145,92 ± 54,37 пг/мл - 10 жыл). Бұл асбест бар шаңның әсер ету жағдайында жұмыс тәжірибесінің жоғарылауымен ДНҚ-ның тотығу зақымдану процесінің күшеюін көрсетеді. Митоз кезінде хромосомалардың бөліну сәтінде асбест талшықтарының механикалық әсерінен ДНҚ-ның зақымдалуы болуы да мүмкін.

Түрлі жағдайларға байланысты митохондриялық тыныс алу тізбегі тұтынатын оттегінің белгілі бір мөлшері ОБФ электрондарының түзілуімен қалпына келеді [28]. Кейін ОБФ сутегі асқын тотығына митохондриялық марганецті супероксиддисмутаза немесе цитозольді/митохондриялық Cu,Zn-типті супероксиддисмутазалары арқылы айналуы мүмкін [32]. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, өз кезегінде, пероксиредоксин 3 және/немесе каталазаның қатысуымен жойылуы мүмкін. Осы реакциялар арқылы митохондриялар тыныс алу тізбегіндегі электрондардың оттегіге ауысуының және оның толық емес тотықсыздануының жанама өнімі ретінде үздіксіз ОБФ шығарады [33]. Супероксид радикалынан алынған сутегі асқын тотығы ең тиімді жасушалық екінші мессенджерлерінің бірі ретінде танылды. Митохондриялық ОБФ, әсіресе

патологиялық жағдайларда, өте маңызды ауыстырылмайтын SH-топтарының тотығуы арқылы, митохондриялық ДНҚ-ға, биологиялық мембраналық липидтерге және әртүрлі ақуыздар/ферменттерге зиянды әсер етуі мүмкін [34]. Сонымен қатар, ОБФ ферменттерінің модификациясы, мысалы, тиол топтарының тотығуы, жасушалық сигнал беру механизмдерінде маңызды рөл атқара алады [35]. Сондай-ақ белгілі бір концентрацияларда (әдетте төмен) ОБФ жасуша жұмысының қалыпты жағдайында жасуша сигнализациясына қатысатынын атап өткен жөн [36]. Осылайша, митохондриялар ОБФ генерациясы және тотығу-тотықсыздануға тәуелді сигнал беру арқылы жасушаның дифференциациясына, пролиферациясына, тіршілігіне және бағдарламаланған жасуша өліміне (апоптоз) әсер ететін жалпы жасушалық метаболизмді және бүкіл жасуша физиологиясын басқара алады [24,27,35]. Супероксидтің дисмутациясы басқа ОБФ, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> түзілуіне әкеледі, ол айтарлықтай уытты болуы мүмкін. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> детоксикациясына арналған ферменттердің бірі каталаза болып табылады, ол H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-нің O<sub>2</sub> және H<sub>2</sub>O-ға айналуын катализдейді.

### 3. Митохондриялар, асбест және апоптоз

ДНҚ зақымдануынан туындаған жасушалық апоптоз, өкпенің ОБФ және асбестке реакциясын анықтайтын маңызды факторларының бірі болып табылады. Апоптоз ісік және асбесттен туындаған өкпе уыттылығы сияқты аурулар дамуының жасушалық гомеостазы үшін маңызды [37]. Өкпенің жедел зақымдалуында альвеолярлы жасушаның II типті гиперплазиясын шешуге жауапты негізгі жол апоптоз болып табылады. Апоптоз бен жасуша пролиферациясының арасындағы тепе-теңдік маңызды, себебі апоптоздың бұзылуынан қабыну реакциясы туындауы немесе қатерлі жасушалардың клондары дамуы күтіледі, ал шамадан тыс апоптоз эпителий тосқауылының дисфункциясына және өкпенің жарақатына ықпал етуі мүмкін [38].

Апоптоздың нақты молекулалық бақылауы анықталмаған, бірақ ОБФ әртүрлі агенттердің әсерінен кейін тікелей немесе екінші мессенджер ретінде апоптозды тудыратын маңызды ынталандырушылардың бірі болып табылады [39]. Альвеолярлы эпителий жасушаларының апоптозы өкпенің қалпына келуіне кедергі келтіретін және өкпе фиброзына ықпал ететін негізгі патофизиологиялық құбылыс болып табылады [40]. Ішкі митохондриялық мембрананың өткізгіштігі апоптоз кезінде мтДНҚ-ны шығаруға мүмкіндік береді. Асбест талшықтары мезотелий жасушаларында, альвеолярлы макрофагтарда және альвеолярлы эпителий жасушаларында апоптозды тудырады. Апоптоз немесе бағдарламаланған жасуша өлімі ДНҚ-ның ауқымды зақымдануы бар жасушаларда қабыну реакциясын тудырмай, жойылатын маңызды механизмі болып табылады [41].

Апоптозды реттеудің екі негізгі жолы бар, оның ішінде ішкі жол (митохондриямен реттеледі) және сыртқы жол (өлім рецепторы). Ішкі жол ОБФ, ДНҚ зақымдануы сияқты әртүрлі тітіркендіргіштермен белсендіріледі, сыртқы митохондриялық мембрананың өткізгіштігін жоғарылату, митохондриялық мембрана потенциалын ( $\delta\psi m$ ) төмендету, цитохром c және проапоптотикалық Bcl-2 протеиндерін шығару арқылы ішкі өлім

жолын белсендіреді (мысалы, Вах, Вак, Вид және т.б.), олар каспаза-9, содан кейін төмендегі каспаза-3 белсендіреді [42]. Көптеген жасушаларда апоптоз митохондриялық жолға байланысты, өйткені митохондриялардан цитозольға бөлінген цитохромс каспаза протеазаларын белсендіреді. Bcl-2 туысты белоктардың антиапоптоздық мүшелері (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1) жасушалардың өмір сүруіне ықпал етеді. Керісінше, проапоптотикалық (Вах және Вак, Вид, Вим және Вад) мүшелері проапоптотикалық ақуыздарды тарту арқылы апоптозды индукциялайды [43]. Митохондриялар механикалық сезімтал және цитоқаңқа кернеуді жасушадан тыс матрицадан (ЖТМ) митохондриялық желіге жібереді. Жауап ретінде митохондриялық мембрана потенциалы төмендейді. Проапоптотикалық ақуыздар созылумен индукцияланған митохондриялық апоптозға ықпал етеді. Эпителий жасушаларына ЖТМ бекінуінің жоғалуы Вах-тың тез жиналуына әкеледі. Сонымен қатар, F-актинді қайта құру митохондрияның кластерлеуі және өлім рецепторларын белсендіру үшін қажет [44].

Шукла мен оның әріптестерінің [45] зерттеулері альвеолярлы эпителий жасушаларының (АЭЖ) асбест тудыратын ішкі апоптоздына протеинкиназа С дельта ферментінің (PKC $\delta$ ) маңызды рөлін көрсетті. *In vitro* және *in vivo* тәжірибелерде асбесттің әсерінен кейін PKC $\delta$  белсендіріледі және бұл фермент бронхиолярлық жасушалар мен АЭЖ митохондрияларына миграцияланады. Бұл зерттеулер PKC $\delta$ -ның әсері мен митохондриялық ОБФ өндірісі митохондриялық қызметінің өзгеруіне асбестпен индукцияланған ішкі апоптоздың қатысы бар екенін көрсетеді. ОБФ өндірісі және апоптоздың асбест талшықтарын интегриндер немесе басқа рецепторлар арқылы ішке енгізу қажеттігі туралы дәлелдер бар [46]. Сондай-ақ, асбест (хризотил, крокидолит және амозит) бронх-альвеолярлық түтік жасушаларында, дистальды альвеолярлы эпителийде және мезотелий жасушаларында апоптозды индукциялайтынын көрсететін, түрлі әдістермен бағаланған *in vivo* тәжірибелерде деректер бар [47].

Митохондриялық апоптоз иммундық жауапты тудырмай, өлі жасушаларды тез және тиімді жоюға мүмкіндік беретін жасуша өлімінің қабынусыз түрі болып саналады [48]. Митохондриялық апоптоздың қабынусыз сипаты үшін каспазаның белсенділігі маңызды, егер митохондрияның сыртқы мембранасының өткізгіштігінен кейін каспазалық белсенділік тежелсе, жасуша өлімі орын алады, бірақ I типті интерферон реакциясы және NF- $\kappa$ B ядролық фактордың активтенуі жүреді. Бұл қабынуға қарсы цитокиндердің өндірілуіне және өліп жатқан жасушаға иммундық жауап қайтарады, яғни осы жағдай ісікке қарсы иммунитеттің бастамасы болады [49]. Сондықтан апоптотикалық каспаза белсенділігінің негізгі қызметі жасушаның өлуі кезіндегі қабынуды басу болуы мүмкін [50].

Асбест талшықтары мтДНҚ және функционалды электронды тасымалдауға әсер етеді, бұл митохондриялық ОБФ (мт ОБФ) өндірісіне әкеледі және өз кезегінде апоптозға делдалдық етеді. мт ОБФ өкпе ауруларының патогенезіне қатысады, олардың кейбіреулері идиопатиялық өкпе фиброзы, асбестоз, тыныс алу жолдарының созылмалы аурулары және өкпе ісігі [47,48]. ОБФ, соның ішінде H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, митохондриялық дисфункция, ДНҚ-ның зақымдану реакциясы (яғни p53 белсендіру), апоптоз, өсу



жасушаларының өзгеруі және сигналдарды өткізу сияқты биологиялық процестерді белсендіретін әртүрлі жасушалық мишеньдерді (яғни ДНҚ, ақуыздар және липидтер) тотықтырады, бұл тіндердің зақымдалуына, жараның жазылуының бұзылуына және фиброзға әкелуі мүмкін [51].

Апоптоздың жоғары деңгейі, өз кезегінде, еркін айналымдағы нуклеин қышқылдарының бір түрі - еркін айналымдағы митохондриялық ДНҚ (ea-мтДНҚ) есебінен өкпе тінінде қабыну процестерінің дамуының триггеріне айналуы мүмкін. Қатерлі неоплазияның әртүрлі түрлерінде, соның ішінде өкпенің қатерлі ісігінде ea-мтДНҚ-ның көшірмелерінің саны өзгереді [52]. TLR-9 рецепторлары арқылы еркін айналымдағы мтДНҚ NF-κB фактордың сигналдық жолының белсендірілуіне қатысады және соның салдарынан асептикалық қабынудың дамуы орын алады [16].

Хризотил асбестінің әсері жасуша апоптозын бастайтыны, с цитохромының бөлінуін және эффекторлық киназалармен қабыну цитокиндердің экспрессиясын арттыратыны белгілі [53]. Біздің тәжірибелеріміз хризотилмен 24 сағат инкубациялаудан кейін MRC5 адам фибробласт жасушаларының өміршеңдігінің төмендеуін көрсетті және 2,5 мкг/см<sup>2</sup> минималды әсер ету дозасы 48 сағаттан кейін жасуша өліміне себеп болды. Жасушаның өміршеңдігін бағалаудан басқа, біз жасушаларға хризотилді қосу арқылы өсірілетін қоректік ортадағы жасушадан тыс мтДНҚ көшірмелерінің санын зерттедік [30]. Тотығу стресінен туындаған митохондриядағы зақымданудың жиналуы тыныс алу қызметінің бұзылуына және соңында мтДНҚ-ның тотығуына әкеледі. Митохондриялық деградация нәтижесінде мтДНҚ цитозольға шығарылуы мүмкін және жасушалық жауаптардың кең ауқымын белсендіреді. Тотығу стресінің нәтижесінде 700 жуп нуклеотидтер мөлшеріндегі мтДНҚ фрагменттері босап шығатыны көрсетілген болатын. Біздің деректеріміз көрсеткендей, жасушадан тыс мтДНҚ мөлшері хризотилдің әсер ету ұзақтығына қарай артады. Ең көп көшірме сандары асбест талшықтарының барлық таңдалған концентрацияларына әсер еткеннен соң 48 сағаттан кейін анықталды. Тұтастай алғанда, жасушаның өміршеңдік деңгейі мен жасушадан тыс мтДНҚ көшірмелерінің саны арасында байланыс бар, бірақ бұл параметрлер арасында ешқандай корреляция табылған жоқ. мтДНҚ-ның бөлінуінің нақты механизмдері әлі де аз зерттелген. Бірақ митофагиядан кейін жасуша цитозольде жинақталған мтДНҚ-ны шығаратыны туралы деректер бар. Сондай-ақ, мтДНҚ-ның бөлінуі апоптоз немесе некроз нәтижесінде, жасуша мембранасы бұзылған кезде пайда болуы ықтимал. Шығарылған ea-мтДНҚ эндоцитоз арқылы басқа жасушаларға енеді және қабыну процесін қоздыратын қабыну сигналдары жолдарын белсендіреді.

Митохондриялар проапоптотикалық ақуыздарды, әсіресе с цитохромын шығару арқылы каспазаға тәуелді апоптозды күшейтеді. Бұл процесс митохондриялық кристалардың қайта құрылуымен бірге жүреді. Митохондриялық ішкі мембрана ақуызы болып табылатын митофилин апоптоз кезінде с цитохромының бөлінуін реттей отырып, кристаларды бақылаушы ретінде әрекет ететіні бұрын көрсетілген [54]. РНҚ көмегімен HeLa жасушаларында митофилиннің ноқдауыны, митохондриялық тордың бөлшектенуіне және кристалар ұйымдасуының бұзылуына әкелді. Митофилин

ақуызының тапшылығы бар жасушаларда ішкі апоптотикалық белсендіргіштердің әсерінен митохондриялық кристалар мен мембрана аралық кеңістік арасында с цитохромының қайта бөлінуі байқалды. Митофинді нокдаун жасушалары бақылау жасушаларына қарағанда ішкі апоптотикалық белсендіргіштердің әсерінен с цитохромының жылдам босап шығуына байланысты, апоптозға көбірек бейім екендігі анықталды [55].

#### **4. Өкпе ұлпаларындағы митохондрияның ультрақұрылымдық өзгерістеріне асбесттің әсері**

Митохондрияда әртүрлі архитектуралық екі мембрана бар екенін жоғарыда атап өттік, сыртқы мембрана органоидты қоршайды, ал ішкі мембрана екі доменнен (аймақтан) тұрады [1,2]. Сыртқы мембранаға іргелес жатқан ішкі шектеуші мембранада көптеген ақуыздар - транслоказалар бар. Ішкі мембранада кристалар тыныс алу тізбегі мен АТФ синтазасының кешендерін тасымалдайтын терең инвагинацияларды түзеді [3]. Митохондриялардың ең негізгі ерекшелігі - жасушалық зат алмасудың әртүрлі өзгерістеріне жауап ретіндегі морфологиясының динамикалық маңызы. Олардың пішіні, орналасуы, мөлшері мен саны ғана емес, сонымен қатар ішкі ұйымдасуы, яғни ультрақұрылымы да өзгеруі мүмкін [5]. Асбестпен әсер еткенде пайда болатын ультрақұрылымдық өзгерістер әдетте әсер ету дозасына байланысты болады. Өкпе митохондрияларындағы бұл өзгерістерді сипаттау үшін, олардың морфометриялық құрылымына талдау жүргіздік [56].

Біз жануарлардың бақылау тобындағы митохондриялардың барлық эукариоттық жасушаларға тән қалыпты құрылымға ие екендігін көрсеттік: ішкі митохондриялық мембрана көптеген біркелкі параллель қатарларға орналасқан кристаларды түзеді және олар митохондрияның бүкіл кеңістігін толтырады. Олардың митохондриялық матриксі жақсы анықталған, сыртқы және ішкі мембраналардың арасында мембрана аралық кеңістік бар және кристалар ішінде жіңішке саңылаулар анық көрінеді [56]. Асбест шаңының 25 мг және 50 мг дозасына ұшыраған егеуқұйрықтардың өкпелік митохондрияларының ультрақұрылымында өзгерістер пайда болады: кристалар саны айтарлықтай азаяды және олар параллель орналаспайды. Кристалар митохондриялардың ішкі кеңістігін толық толтырмайды, сыртқы және ішкі мембраналары кеңейіп, олардың параллель орналасуы көрінбейді. Бұл өзгерістер егеуқұйрықтарды 50 мг дозада асбестпен интоксикациялаған кезде күшейеді, митохондриялардың матрицасында көптеген ісіктердің болуы байқалады, кристалар іс жүзінде көрінбейді, сыртқы және ішкі мембраналары жарылып, айқын бұзылған құрылымымен сипатталады. Вакуольдену және мембраналық құрылымдардың тұтастығының бұзылуын көрсететін миелин тәрізді түзілістердің пайда болуы байқалады. Тәжірибенің екі дозасында да мембрана аралық кеңістіктің күрт кеңеюі анықталды. Асбест әсерінен өкпе жасушаларында митохондриялық кристалар ұзындығының айтарлықтай қысқаруы анықталып, кристалардың ісінуі мен бұзылуы орын алды, мұны 50 мг асбест әсерінен 91%-ға өскен кристалар диаметрінің

морфометриялық көрсеткіштерінен байқауға болады. Ішкі және сыртқы мембраналар ауданынан, митохондрия кристаларының диаметрі мен ұзындығынан алынған мәліметтер, асбест әсерінен митохондрияның дисфункциясын көрсетуі мүмкін, митохондриялар ультрақұрылымы бұзылыстарының дәрежесін бағалауға мүмкіндік берді.

Әдеттегі митохондриялық ультрақұрылым митохондриялық қызметтің міндетті шарты болып табылады, бұл өз кезегінде жасушалардың, ұлпалардың және ағзалардың жарамдылығы үшін маңызды. Жақында ашылған MINOS кешені мен митофилин ақуыздары [56,57] ашытқыдан адамға дейінгі әртүрлі ағзалардағы митохондриялық мембраналардың архитектурасын ұйымдастыруда шешуші рөл атқарады. MINOS-тың бірте-бірте тұрақсыздануы кристалық байланыстардың бір мезгілде жоғалуына байланысты, бұл MINOS тұтастығы осы құрылымдарды қалыптастыру және/немесе қолдау үшін қажет екенін көрсетеді. Сонымен қатар, MINOS екі митохондриялық мембраналар арасындағы байланысқа қатысады және бірнеше сыртқы мембраналық ақуыздармен физикалық өзара әрекеттесу арқылы байланыс алаңы кешендерін құрайды. Олар бірдей молекулалық механизм кристалық түйіспелердің де, ішкі-сыртқы мембрананың жанасу орындарының да қалыптасуында шешуші рөл атқарады, бұл митохондриялардың екі құрылымдық ерекшелігі бірнеше ондаған жылдар бойы зерттеушілерді таң қалдырды. MINOS-тың бірнеше қызметтерінің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді, митохондрияның архитектурасы мен қызметтерін және адам ауруларындағы митохондриялық өзгерістерге байланысты патологиялық процестерді түсінуімізге үлкен әсер етеді [59].

Алдыңғы зерттеулер сонымен қатар митофилин тапшылығы ішкі апоптотикалық ынталандырулар кезінде с цитохромының бөлінуін және жасуша апоптозын индукциялайтынын көрсетеді, ал *Bax* белсендіруіне әсер етпейді. Антиапоптотикалық *Bcl-2* факторының шамадан тыс экспрессиясы митохондрияға *Bax* транслокациясын тежеу арқылы кейінгі апоптотикалық жағдайларды тоқтатады [57,58]. Бұл деректер митофилиннің кристаны қайта құруды модуляциялау арқылы с цитохромның шығарылуын бақылайтынын көрсетеді, бірақ митохондрияның сыртқы мембранасының өткізгіштігіне әсер етпейді. Осылайша, митофилин басқа ақуыздармен бірге митохондриялық кристалардың құрылымын сақтайтын қызметінің күрделі жүйесін құрайды. Митохондриялық кристалардың морфологиясының қалыптасуы мен сақталуындағы уыттылық факторлардың, соның ішінде асбесттің рөлі қосымша зерттеуді қажет етеді.

## 5. Асбесттің иммундық жауапқа әсері

Асбест құрамында SiO<sub>2</sub> өзегі бар темір, магний және кальцийден тұратын минералды силикат болғандықтан, иммунологиялық әсердің иммунокомпетентті жасушаларының реттелуін бұзады, нәтижесінде ісікке қарсы иммунитет төмендейді. Физикалық ерекшеліктеріне байланысты асбест талшықтары өкпеде, аймақтық лимфа түйіндерінде және плевра қуысында, әсіресе лимфа тамырларында жиналады. Асбест бұл аймақтарда ОБФ түзілуіне байланысты созылмалы қабынуды

тудырады. Нәтижесінде, иммунокомпетентті жасушалар өздерінің жасушалық және молекулалық сипаттамаларына ие болады және асбест талшықтарымен созылмалы және қайталанатын байланыстар түзіп, қабыну арқылы модификациялануы мүмкін, нәтижесінде ісік иммунитетінің төмендеуіне әкеледі [60].

Өкпе макрофагтары ағзаның өкпе жарақатына реакциясын реттеуде маңызды рөл атқарады, өйткені олар ингаляциялық қоздырғыштар мен қоршаған орта токсиндерінен қорғаныстың бірінші желісі болып табылады. Макрофагтар шетелдік агенттерге иммундық жауапты күшейту үшін ғана емес, сонымен қатар зақымдануды қалпына келтіру үшін де маңызды. Бұл ерекше қызметтер, тиісінше, Т-хелпер (Th)1 немесе Th2 цитокиндерімен ынталандыруға байланысты фенотиптік тұрғыдан ерекшеленген субпопуляциялар, классикалық белсендірілген макрофагтар (КБМ; M1) және баламалы белсендірілген макрофагтар (ББМ; M2) арасында ауысу қабілетіне байланысты. Макрофагтардың поляризациясы белгілі бір жағдайларда қатаң реттелетіні белгілі, бұл әсіресе Th1 және Th2-индукцияланған туа біткен иммунитеттегі айырмашылықтарда айқын көрінеді. КБМ қабыну цитокиндердің өндірілуіне жауап береді, ал ББМ қабынуға қарсы және жиі фиброздық жағдайлармен, соның ішінде өкпе фиброзымен байланысты. Th2-индукцияланған ББМ паразиттік инфекциядан, аллергиялық реакциялардан және астмадан қорғайтын болса да, профибротикалық ББМ профиброздық өзгерістерге қатысатын маркер ақуыздарын көрсетеді [61].

Макрофагтарда түзілетін ОБФ хризотил әсерінен, кейін өкпе фиброзының дамуы үшін қажет. Макрофагтардағы ОБФ-ның негізгі көзі өкпе фиброзы жағдайында макрофагтардың профиброзды фенотипке альтернативті белсендіруінде маңызды рөл атқаратын Th2 цитокиндері емес, митохондриялар мен H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> митохондриялық генерациясы болып табылады [62].

Қабыну цитокиндердің шығарылуы альвеолярлық макрофагтардан (AM), соның ішінде IL-1 $\beta$  және TNF- $\alpha$ -дан болады. Макрофагтар жасуша бетіндегі рецепторлардың көптеген түрлерін экспрессиялайды. Олардың негізгі рөлі патогендерді (патогенмен байланысты молекулалық үлгілер, ПБМУ), патогендік бөлшектерді және апоптозды жасушаларды тану және ішке қабылдау болып табылады [63].

Өкпе фиброзының патогенезіне қатысатын кейбір маңызды цитокиндер мен өсу факторларына IL-1, TNF $\alpha$ , трансформацияланатын өсу факторы  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоциттерден алынған өсу факторы (PDGF) және IL-8 жатады. Бұл агенттер жасушалық зақымдануды арттырады, фибробласттардың пролиферациясын және коллагеннің түзілуін белсендіреді. Альвеолярлы макрофагтар бұл ақуыздардың негізгі көзі болып саналса да, көптеген дәлелдер өкпе эпителийінің жасушалары да қатысатынын көрсетеді. Асбест өкпенің эпителий жасушаларын IL-8 шығаруға мәжбүрлейді, ал TNF $\alpha$ -ның әсер етуі, эпителий жасушаларын макрофагтардың қабыну ақуызы-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) шығаруға белсендіреді [64].

TNF $\alpha$  – асбестпен индукцияланған өкпе уыттылығына қатысатын негізгі цитокин. Асбестоз және идиопатиялық өкпе фиброзы кезінде альвеолярлы макрофагтар TNF $\alpha$  деңгейін жоғарылатады. Өкпенің эпителий жасушаларында, әсіресе идиопатиялық өкпе фиброзы бар гиперпластикалық II типті жасушаларда TNF $\alpha$  жоғары деңгейде болады. MIP-1 $\alpha$  альвеолярлық II типті жасушалардың мРНК деңгейін TNF $\alpha$  жоғарылатуы мүмкін және TNF $\alpha$  эпителий жасушаларына әсері арқылы өкпенің қабынуына ықпал етуі мүмкін деген болжам бар [65].

Зерттеулер мезотелиоманың пайда болуы мен өсуінде асбестпен туындаған қабынудың маңыздылығын көрсетті және HMGB1 және Nalp3 қабынуы бұл процестің негізгі бастамашылары ретінде анықталды. Асбест жасуша некрозын және HMGB1 шығарылуын тудырады, ол Nalp3 қабынуды белсендіреді, бұл процесс ОБФ өндірісі арқылы асбест әсерінен күшейеді. HMGB1 және Nalp3 қабыну реакцияларын тудырады және интерлейкин-1b және TNF-а секрециясына, сондай-ақ NF-кВ белсенділігіне әкеледі, осылайша жасушалардың өміршеңдігіне және ісіктердің өсуіне ықпал етеді [66].

Асбест канцерогенезі қабыну жасушаларынан цитокиндер мен мутагенді ОБФ-ның бөлінуімен байланысты. Асбест адамның мезотелий жасушалары үшін цитотоксинді болыптабылады. Асбестпен индукцияланған жасуша өлімі канцерогенезге байланысты некроздың реттелетін түрі болып келеді. Асбесттің әсеріне ұшыраған жасушалар поли (АДФ-рибоза) полимеразаны белсендіреді, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> бөледі, АУФ-ты қорын азайтады және ядродан цитоплазмаға және жасушадан тыс кеңістікке high-mobility group box 1 (HMGB1) ақуызын транслокациялайды. HMGB1 шығарылуы макрофагтарды TNF-α секрециясын туындатады, ол жасуша өлімінен қорғап созылмалы қабыну процесін бастайды. Асбест әсерінен HMGB1 ақуызы асбест шөгінділерінің айналасындағы мезотелийде, қабыну жасушаларының ядросында, цитоплазмасында және жасушадан тыс кеңістікте анықталды, TNF-α сол аймақтарда экспрессияланады. HMGB1 шығарылуы асбестпен байланысты аурулардың патогенезіндегі маңызды кезең болып табылады және жасуша өлімі, созылмалы қабыну, канцерогенез арасындағы механикалық байланысты қамтамасыз етеді [67].

Цитокиндер интерлейкин IL-6 және IL-8 ретінде анықталды, олар өкпенің қатерлі ісігі жасушаларына плейотропты реттеуші әсер етеді және арнайы өкпе фибробласттарында көп мөлшерде өндіріледі. Өкпе фибробласттарының асбестпен әрекеттесуі өкпе ісігі жасушаларының өсуі мен метастазына қолдау көрсетуі мүмкін [68].

Асбест белгілі канцероген болып табылады және оның әсері өкпенің қатерлі ісігіне әкеледі. CD44 деңгейлері асбестке созылмалы түрде ұшырағандарда айтарлықтай жоғары екені анықталды. Бұл өкпенің, Т-жасушаларының және В-жасушаларының қабынуына ықпал етеді. Асбест әсеріне ұшыраған, плевралық бляшкалар немесе плевраның қатерлі ісіктері бар перифериялық Т-жасушалары, CD4+ Т-жасушаларын ынталандырғаннан кейін, интерферон потенциалының айқын төмендеуін көрсетті. Жалпы алғанда, өкпедегі, сондай-ақ плевра қуысында асбестпен индукцияланған созылмалы қабыну талшықтары, Т- және В-жасушалары сияқты, иммундық жасушалар және макрофагтар, өкпенің мезотелий және эпителий жасушалары арасындағы өзара әрекеттесудегі өзгерістерге байланысты асбест тудыратын қатерлі ісіктің пайда болуына ықпал етуі мүмкін [69].

Иммундық жасушалардың асбестпен үздіксіз әсер етуі, ісікке қарсы иммунитеттің төмендеуіне және NKp46 белсендіруші рецепторының экспрессиясының төмендеуімен, цитотоксикалық Т-жасушаларының клональды кеңеюінің тежелуімен, сонымен қатар экспрессияның төмендеуімен, табиғи киллер-жасушалардың белсенділігінің төмендеуіне және химокиндік рецепторлардың CXCR3 және асбест әсеріне ұшыраған CD4+ Т- жасушаларында интерферон-γ түзілуіне әкеледі. Реттеуші Т-жасушалары

(Tregs) созылмалы асбест талшықтарының әсеріне ұшыраған еритін факторлардың, IL-10 және трансформациялық өсу факторының (TGF)- $\beta$  секрециясын арттырады және жасушалық цикл мен жасушалық циклдің прогрессиясын реттейтін FoxO1 транскрипция факторын айтарлықтай төмендетеді. Асбестке ұшыраған адамдарда ісікке қарсы иммунитет Treg қызметі мен көлемінің өзгеруіне байланысты төмендеуі мүмкін [70]. Асбест әсерінен өкпе аурулары механизмдеріндегі митохондриялар рөлінің маңыздылығы әлі де аз зерттелген. Асбестпен байланысты мтДНҚ-ның өкпе ауруларының өршуіне әсерін зерттеу, асбест әсеріне ұшыраған өкпе ісігі жасушаларының көбеюі мен миграциясының жоғарылауын көрсетті.

## 6. Митохондрияның функционалдық белсенділігіндегі микроРНК-ның рөлі

МикроРНК (миРНК және /немесе miR ) ұзындығы 18-25 нуклеотидтен тұратын қысқа кодталмаған РНК, олар барлық эукариоттық жасушаларда бар және барлық биологиялық сигнал беру жолдарында маңызды рөл атқарады. Олар посттранскрипциялық ген экспрессиясын хабаршы РНК-ның 3'UTR-мен байланысу арқылы реттейді [71]. Жақында микроРНК-ның митохондрияларда болатыны анықталды [72]. Бұл митохондриялық микроРНК-лар «митомиР» деп аталды.

митомиР-лер митохондрияда локализацияланған және митохондрияның қызметі мен метаболизмін реттеуде маңызды рөл атқаратын ядролық немесе митохондриядан шыққан микроРНК болып табылады. Митохондриялардың митомирлер арқылы реттелуі жүрек-қантaмыр және нейродегенеративті аурулар, қант диабеті, семіздік және митохондриялық дисфункциядан туындаған қатерлі ісік сияқты көптеген аурулардың патогенезіне әсер етеді. митомиР жүйелі энергия гомеостазын, тотығу қабілетін, ОБФ және митохондриялық липидтер алмасуын реттейтіні көрсетілген [73-75].

miR-1291, miR-138, miR-150, miR-199a және miR-532-5p сияқты микроРНК-лар митохондрияларда жинақталған кейбір маңызды гликолитикалық ферменттердің экспрессиясын өзгерте алатыны анықталды. miR-143 және miR-24 митохондриялық липидтер мен метаболизмді реттейтіні көрсетілген. Екінші жағынан, miR-204 ацетил-коэнзим А карбоксилазасын тежеу арқылы май қышқылының тотығуын тездетеді [76]. Ахмад және әріптестері [77] miR-200 гликолиз бен глюкогенездің маңызды факторы болып табылатын фосфоглюкоза изомеразасының реттелуімен байланысты екенін көрсетті. miR-338 шамадан тыс экспрессиясы цитохром с оксидаза IV протеинінің деңгейінің төмендеуіне әкеледі және митохондриялық оттегінің тұтынылуын және АҮФ өндірісін азайтады [78]. miR-181c шамадан тыс экспрессиясы mt-COX1 ақуыз деңгейін төмендетеді және митохондрияларда ОБФ өндірісінің артуына әкеледі. miR-15b, miR-16, miR-195 және miR-338 электронды тасымалдау тізбегінде маңызды рөл атқаратын бірнеше ядролық гендерге әсер ету арқылы АҮФ өндірісін реттейтінін көрсететін басылымдар бар [76,79].

Қатерлі ісік ауруының маңызды ерекшелігі Варбург эффектiсiнiң болуы екенi белгiлi. Аэробты жағдайда қалыпты жасушалар АҮФ-ны ең алдымен гликолиз өнiмдерi мен Кребс циклi пайдаланатын митохондриялардың тотығу фосфорлану

процесі арқылы жасайды. Анаэробты жағдайда гликолиздің соңғы өнімі болып табылатын пируваттың салыстырмалы түрде аз мөлшері Кребс цикліне қосылады және оның орнына лактатқа айналады. Дегенмен, глюкозаның бұл метаболикалық трансформациясы энергетикалық зиянды болып шығады. Ісік жасушаларында АУФ тапшылығы гликолизді жоғарылату арқылы белгілі бір дәрежеде өтелуі мүмкін. Бір қызығы, көптеген қатерлі ісік жасушалары жеткілікті оттегі болған жағдайда да тотығу фосфорланудан гөрі гликолизді жақсы көреді. Бұл аномальды энергия алмасуы Варбург эффектісі ретінде белгілі. Тотығу фосфорланудың төмендеуі және аэробты гликолиздің жоғарылауы ісік жасушаларында глюкоза метаболизмін қайта бағдарламалаудың негізгі көрінісі болып табылады. Митохондриялардағы бұл метаболикалық ауысудың нақты себептері мен утилитарлық салдары әлі анық болмаса да, Варбургтың әсері, сөзсіз, канцерогенездің маңызды нәтижесі емес, бірақ рак жасушаларының пролиферативті әлеуетін сақтау үшін маңызды екендігі туралы жалпы келісім бар [80].

Митохондриядағы митомиРдің аномальды экспрессиясы қатерлі ісік белгілерімен байланысты екендігі расталды. Сонымен қатар, митомиРдің мРНК экспрессиясын реттеу арқылы рак жасушаларының метаболизмін бақылауда маңызды рөл атқарады. Олар бірнеше онкогендік сигналдық жолдарды реттейді және жасушалық метаболизмнің негізгі тасымалдаушыларын немесе ферменттерін бағыттайды. Сонымен қатар, олар ісік жасушаларының немесе онкогендердің пролиферациясын тежейтін ісіктерді басатын, ісіктің пайда болуын индукциялай алады. Томасетти және басқалары miR-126 митохондриялық энергия алмасуына әсер ететінін көрсетті, бұл мезотелиоманың ісіктерін басуға әкеледі [81].

Бұл бөлімді қорытындылай келе, әртүрлі микроРНК-лар митохондриялардың қызметтік белсенділігін реттеуде шешуші рөл атқаратынын атап өтуге болады [76,82]. Жасуша цитоплазмасында және митохондриялық матрицада митохондриялық ақуыздардың экспрессиясына қатысатын микроРНК-лар анықталды. ОБФ жасушалық тыныс алудың қалыпты өнімдері болып табылады және әрқашан жасушада болса да, олардың санының артуы, мысалы, митохондриялардың бұзылуына байланысты, жасуша органеллалары мен ДНК-ның зақымдалуына әкеледі. Сонымен қатар, ОБФ-ның белсенді өндірісі жасушалардың асбест сияқты сыртқы факторлардың әсерімен тығыз байланысты [12,13]. Радонмен индукцияланған өкпе обыры бар науқастарда және радон деңгейі жоғары аймақтарда тұратын сау донорларда еа-мтДНК деңгейлерінің жоғарылағаны көрсетілді [52]. Митохондриялар ОБФ генераторлары болғандықтан, олардың әрекеті үшін ең жақын мақсат мтДНК болып табылады.

## Қорытынды

Митохондриялар ОБФ генерациясы және тотығу-тотықсыздануға тәуелді сигнал беру арқылы жалпы жасушалық метаболизмді басқара алады және жасушаның дифференциациясына, пролиферациясына, тіршілігіне және апоптозына әсер ететін

барлық жасуша физиологиясын реттейді. Митохондриялық қызмет жұмыс істейтін иммундық жасушалардың белсендірілуі мен энергия қажеттілігі үшін маңызды.

Митохондриялар жасушалық функцияларды, оттегін сезінуді және энергия өндіруді орындап ғана қоймайды, сонымен қатар, асбестпен байланысты респираторлық ауруларда, мысалы, асбестозда және басқа да созылмалы респираторлық ауруларда және өкпе ісігінде орталық рөл атқарады. Асбест талшықтары өкпенің эпителий жасушаларында және макрофагтарда митохондриялық ОБФ өндірісін тудырады. мтДНҚ митохондриялық ақуыздарды кодтайды және ОБФ-тәуелді өкпе ауруларындағы тотығу агенттеріне сезімтал келеді. мтДНҚ-ның зақымдалуы митохондриялық дисфункцияны, соның ішінде электронды тасымалдау тізбегінің бұзылуын және митохондриялық мембрана потенциалының жоғалуын тудырады. Сондай-ақ, зақымдалған мтДНҚ қабыну және иммундық реакцияларды ынталандырады. ОБФ-ның төмен деңгейлері сигнал беру жолдарын, жасушалардың тіршілігін және антиоксиданттық қорғанысты ынталандыру үшін өте маңызды, ал ОБФ-ның жоғары деңгейлері ДНҚ, ақуыз және липидтер сияқты биомолекулалардың тотығуына әкеледі.

Асбест әсерінен өкпе жасушаларында митохондриялық кристалардың ұзындығының айтарлықтай қысқаруы анықталып, кристалардың ісінуі мен бұзылуы орын алды, мұны асбест әсерінен кристалар диаметрінің морфометриялық көрсеткіштерінен байқауға болады. Тыныс алу жолдары ауруларының патофизиологиясында негізгі рөл атқаратын митохондриялық процестерді түсіну және зерттеу әртүрлі терапиялық жолдар үшін жаңа мүмкіндіктер ашады.

### **Алғыс, мүдделер қақтығысы**

Авторлар арасында мүдделер қақтығысы жоқ.

Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі (грант № AP09259700) қолдады.

### **Авторлардың үлестері**

Берсимбай Р.І. – мәтінді жазу және оның мазмұнын сыни тұрғыдан қарау; жұмыс нәтижелерін жинау, талдау және түсіндіру; мақаланың соңғы нұсқасын жариялауға бекіту.

Айнагулова Г.С. – жұмыстың концепциясына немесе дизайнына елеулі үлес қосу; мәтінді жазу және жұмыс нәтижелерін жинау.

### **Әдебиеттер тізімі**

1. Kuhilbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complex // BMC Biology. – 2015. DOI: 10.1186/s12915-015-0201-x
2. Van der Laan M., Horvath S.E., Pfanner N. Mitochondrial contact site and cristae organizing system // Current Opinion in Cell Biology. – 2016. – P. 33-42



3. Mannella C.A. The relevance of mitochondrial membrane topology to mitochondrial function // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – P.140-147
4. Osellame L.D., Blacker T.S., Duchon M.R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – №26. – P. 711-723
5. Spinelli J.B., Haigis M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism // *Nat. Cell Biol.* – 2018. – №20. – P. 745-754
6. Daiber A. Redox signaling (cross-talk) from and to mitochondria involves mitochondrial pores and reactive oxygen species // *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenerg.* – 2010. – P. 897-906
7. Kuznetsov A.V., Troppmair J., Sucher R., Hermann M., Saks V., Margreiter R. Mitochondrial subpopulations and heterogeneity revealed by confocal imaging: Possible physiological role? // *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenerg.* – 2006. – P. 686-691
8. Collins T.J., Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. Mitochondria are morphologically and functionally heterogeneous within cells. *EMBO J.* – 2002. – №21. – P. 1616-1627
9. Nickel A., Kohlhaas M., Maack C. Mitochondrial reactive oxygen species production and elimination // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2014. – №73. – P. 26-33
10. Ospina D., Vilegas V.E., Rodriguez-Leguzamon R., Endos-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos // *Cancer Management and Research.* – 2019. – №11. – P. 4997-5012
11. Musk A.W., Klerk N., Reid A., Hui J., Franklin P., Brims F. Asbestos-related diseases // *Int.J.Tuber.Lung Dis.* – 2020. – №24(6). – P. 562-566
12. Solbes E., Harper R.W. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease // *J Investig Med.* – 2018. – P. 1-7
13. Hubaux R., Becker-Santos D.D., Enfield K.S, Lam S., Lam W.L., Martinez V.D. Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis // *Environ Health.* – 2012. – Vol. 11. – №89. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-89>
14. Pira E., Donato F., Maida L., Discalzi G. Exposure to asbestos: past, present and future // *J Thorac Dis.* – 2018. – №10 (Suppl 2). – P. S237-S245. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.126>
15. Belackova L., Verbeek J.H., Hoving J.L., Molen H.F., Gagliardi D., Curti S., Hulshof C.T.J., Scheepers P.T.J., Marinaccio A. Legal banning of asbestos for preventing asbestos exposure // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – №2. CD015106. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>
16. Yano E. Adverse health effects of asbestos: solving mysteries regarding asbestos carcinogenicity based on follow-up survey of a Chinese factory // *Environmental Health and Preventive Medicine.* – 2018. – Vol. 23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0726-z>
17. Markowitz S. Asbestos-related lung cancer and malignant mesothelioma of the pleura: selected current issues // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2015. – №36(3). – P. 334-346. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549449>
18. Huang S.X., Jaurand M.C., Kamp D.W., Whysner J., Hei T.K. Role of mutagenicity in asbestos fiber induced carcinogenicity and other diseases // *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews.* – 2011. – №14(1-4). – P. 179-245
19. Liu G., Cheresch P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease // *Annu Rev Pathol.* – 2013. – №24(8). – P. 161-187. DOI: [10.1146/annurev-pathol-020712-163942](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163942)

20. Hodgson J.T., Darnton A. Mesotelioma risk from chrysotile // *Occup Environm Med.* – 2010. – №67(6). – P. 432
21. Musk A.W., Olsen N., Alfonso H., Peters S., Franklin P. Pattern of malignant mesothelioma incidence and occupational exposure to asbestos in Western Australia // *Med.J.Austr.* – 2015. – №2-3(6). – P. 251-2e.1
22. Gualtieri A.F. Journey to the centre of the lung. The perspective of a mineralogist on the carcinogenic effects of mineral fibres in the lungs // *J. Hazard Mater.* – 2023. – №442. – P. 30077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130077>
23. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases // *J Transl Med.* – 2017. – №15. – P. 207
24. Angelova P.R., Abramov A.Y. Functional role of mitochondrial reactive oxygen species in physiology // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2016. – №100. – P. 81-85
25. Sies H., Jones D.P. Reactive Oxygen Species (ROS) as Pleiotropic Physiological Signalling Agents // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2020. №21. – P. 363-383
26. Kruk J., Aboul-Enein H.Y., Kładna A., Bowser J.E. Oxidative Stress in Biological Systems and Its Relation with Pathophysiological Functions: The Effect of Physical Activity on Cellular Redox Homeostasis // *Free Radic. Res.* – 2019. – №53. – P. 497-521
27. Yang S., Lian G. ROS and Diseases: Role in Metabolism and Energy Supply // *Mol. Cell. Biochem.* – 2020. – №467. – P. 1-12
28. Hernansanz-Agustín P., Enríquez J.A. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria // *Antioxidants.* – 2021. – №10. – P. 415
29. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – №8416763
30. Kussainova A., Bulgakova O., Aripova A., Ibragimova M., Pulliero A., Begimbetova D., Bersimbaev R., Izzotti A. Molecular and Cellular Mechanism of Action of Chrysotile Asbestos in MRC5 Cell Line // *J Pers Med.* – 2023. – №13(11). – 1599. DOI: 10.3390/jpm13111599
31. Безрукавникова Л.М., Анохин Н.Н., Цидильковская Э.С. Ассоциация молекулярно-генетических маркеров и показателей оксидативного стресса у работающих в контакте с пылью асбеста // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2019. – Т. 59. – №9. – С. 560
32. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria // *J. Biol. Chem.* – 2001. – №276. – P. 38388-38393
33. Kira Y., Sato E.F., Inoue M. Association of Cu,Zn-type superoxide dismutase with mitochondria and peroxisomes // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2002. – №399. – P. 96-102
34. Dröse S., Brandt U., Wittig I. Mitochondrial respiratory chain complexes as sources and targets of thiol-based redox-regulation // *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Proteins Proteom.* – 2014. – №1844. – P. 1344-1354
35. Sauer H., Wartenberg M., Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation // *Cell Physiol. Biochem.* – 2001. – № 11. – P. 173-186
36. Brookes P.S., Levonen A.L., Shiva S., Sarti P., Darley-Usmar V.M. Mitochondria: Regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – №33. – P. 755-764

37. Peng L., Tie L., Kamp D.W., Lin Z., Wang Y., Li D., Yang L., He H., Liu G. The c-Jun N-terminal kinase signaling pathway mediates chrysotile asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis // *Mol Med Rep.* – 2015. – №11(5). – P. 3626-3634. DOI: 10.3892/mmr.2014.3119
38. Jablonski R.P., Kim S-J., Cheresh P., Williams D.B., et al. SIRT3 deficiency promotes lung fibrosis by augmenting alveolar epithelial cell mitochondrial DNA damage and apoptosis // *Faseb J.* – 2017. – №31(6). – P. 2520-2532. DOI: 10.1096/fj.201601077R
39. Goldar S., Khaniani M.Sh., Derakhshan S.M., Baradaran B. Molecular Mechanisms of Apoptosis and Roles in Cancer Development and Treatment // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – №16. – P. 2129-2144. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.6.2129>
40. Cheresh P., Kim S-J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative Stress and Pulmonary Fibrosis // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – №1832(7): – P. 1028-1040. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.11.021
41. Riley J.S., Quarato G., Cloix C., Lopez J. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis // *Embo J.* – 2018. – №37(17). – P. e99238. DOI: 10.15252/embj.201899238
42. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species // *Biochim Biophys Acta.* – 2016. – №1863(12). – P. 2977-2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012
43. Wang Ch., Youle R.J. The Role of Mitochondria in Apoptosis // *Annu. Rev. Genet.* – 2009. – №43. – P. 95-118. DOI: 10.1146/annurev-genet-102108-134850.
44. Luo Y., Ma J., Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer // *Int J Mol Sci.* – 2020. – №21(16). – P. 5598. DOI: 10.3390/ijms21165598
45. Shukla A., Stern M., Lounsbury K.M., Flanders T., Mossman B.T. Asbestos-induced apoptosis is protein kinase C delta-dependent // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2003. – №29(2). – P. 198-205. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0248OC
46. Benedetti S., Nuvoli B., Catalani S., Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma // *Oncotarget.* – 2015. – №6. – P. 16848-16865. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4253>
47. Kagan E. Asbestos-Induced Mesothelioma. *The American Journal of Pathology* // *The American Journal of Pathology.* – 2013. – Vol. 183. №5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.09.005>
48. Arandjelovic S., Ravichandran K.S. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis // *Nat Immunol.* – 2015. – №16(9). – P. 907-17. DOI: 10.1038/ni.3253
49. Giampazolias E., Zunino B., Dhayade S. Mitochondrial permeabilization engages NF- $\kappa$ B-dependent anti-tumour activity under caspase deficiency // *Nat Cell Biol.* – 2017. – №19(9). – P. 1116-1129. DOI: 10.1038/ncb3596
50. Behzadi P., Ranjbar R. Caspases and Apoptosis // *Molecular Enzymology and Drug Targets.* – 2015. – Vol. 1. №2. – P. 2. DOI: 10.21767/2572-5475.10006
51. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – №22. – P. 4642. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>
52. Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A., Aripova A., Baikenova G., Izzotti A., Bersimbaev R. The level of free-circulating mtDNA in patients with radon-induced lung cancer // *Environ Res.* – 2022. – №207. – P. 112215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112215>

53. Kido T., Morimoto Y., Asonuma E., Yatera K., Ogami A., Oyabu T., Tanaka I., Kido M. Chrysotile asbestos causes AEC apoptosis via the caspase activation in vitro and in vivo // *Inhalation Toxicology*. – 2008. – №20. – P. 339-347
54. Yang R., Zhao G., Liang Sh., Zhang Y., Sun L., Chen H., Liu D. Mitofilin regulates cytochrome c release during apoptosis by controlling mitochondrial cristae remodeling // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2012. – №428. – P. 93-98
55. Herrmann J.M. MINOS is plus: a mitofilin complex for mitochondrial membrane contacts // *Dev. Cell*. – 2011. – №21. – P. 599-600
56. Айнагулова Г., Рзаев Ф., Гасымов Ә., Берсимбай Р. Морфометрическая характеристика ультраструктуры митохондрий легких крыс после введения животным хризотил асбеста // *Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. Серия Биологические науки*. – 2023. – №143(2). – С. 123-140
57. Zerbes R.M., Klei I.J., Veenhuis M., Pfanner N., Laan M., Bohnert M. Mitofilin complexes: conserved organizers of mitochondrial membrane architecture // *Biol. Chem.* – 2012. – №393(11). – P. 1247-1261
58. Zerbes R.M., Bohnert M., Stroud D.A., Malsburg K., Kram A., et al. Role of MINOS in mitochondrial membrane architecture: cristae morphology and outer membrane interactions differentially depend on mitofilin domains // *J. Mol. Biol.* – 2012. DOI: 10.1016/j.jmb.2012.05.004
59. Palmer C.S., Osellame L.D., Stojanovski D., Ryan M.T. The regulation of mitochondrial morphology: intricate mechanisms and dynamic machinery. *Cell. Signal.* – 2011. – Vol. 23. – P. 1534-1545
60. Matsuzaki H., Maeda M., Lee S., Nishimura Y., Kumagai-Takei N., et al. Asbestos-Induced Cellular and Molecular Alteration of Immunocompetent Cells and Their Relationship with Chronic Inflammation and Carcinogenesis // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2012. – №9. – P. 492608. DOI: 10.1155/2012/492608.6
61. Murthy Sh., Larson-Casey J.L., Ryan A.J., et al. Alternative activation of macrophages and pulmonary fibrosis are modulated by scavenger receptor, macrophage receptor with collagenous structure // *The FASEB Journal*. – 2015. – №29(8). – P. 3527-3536. DOI: 10.1096/fj.15-271304
62. Osborn-Heaford H.L., Murthy Sh., Gu L., Larson-Casey J.L., et al. Targeting the isoprenoid pathway to abrogate progression of pulmonary fibrosis // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2015. – №86. – P. 47-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.031>
63. Marrocco A., Ortiz L.A. Role of metabolic reprogramming in proinflammatory cytokine secretion from LPS or silica-activated macrophages // *Front. Immunol.* – 2022. – №13. – P. 936167. DOI: 10.3389/fimmu.2022.936167
64. Hillegass J.M., Miller J.M., MacPherson M.B., et al. Asbestos and erionite prime and activate the NLRP3 inflammasome that stimulates autocrine cytokine release in human mesothelial cells // *Particle and Fibre Toxicology*. – 2013. – №10. – P. 39
65. Ramund V., Zanirato G., Aldieri E. The Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in the Development and Metastasis of Malignant Pleural Mesothelioma // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – №22. – P. 12216. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22212216>
66. Zolondick A.A., Gaudino G., Xue J., Pass H.I., Carbone M., Yang H. Asbestos-induced chronic inflammation in malignant pleural mesothelioma and related therapeutic approaches—a narrative review // *Precis Cancer Med.* – 2021. – №4. DOI: 10.21037/pcm-21-12

67. Yang H., Rivera Z., Jubea S., Nasua M., Bertino P., et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2010. – №107(28). – P. 12611-6. DOI: 10.1073/pnas.1006542107
68. Yu S., Choi H-H., Kim W., Kim T-J. Conditioned medium from asbestos-exposed fibroblasts affects proliferation and invasion of lung cancer cell lines // *PLoS One*. – 2019. – №14(9). – P. e0222160. DOI: 10.1371/journal.pone.0222160. eCollection 2019
69. Kumagai-Takei N., Yamamoto Sh., Lee S., Maeda M., Masuzaki H., et al. Inflammatory Alteration of Human T Cells Exposed Continuously to Asbestos // *Int. J. Mol. Sci*. – 2018. – №19. – P. 504. DOI: 10.3390/ijms19020504
70. Lee S., Matsuzaki H., Maeda M., Yamamoto Sh. Accelerated cell cycle progression of human regulatory T cell-like cell line caused by continuous exposure to asbestos fibers // *November International Journal of Oncology*. – 2016. – №50(1). DOI: 10.3892/ijo.2016.3776
71. Bartel D.P. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function // *Cell*. – 2004. – №116. – P. 281-297
72. Macgregor-Das A.M., Das S. A microRNA's journey to the center of the mitochondrion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2018. – №315. – P. H206-H215.
73. Duarte F.V., Palmeira C.M., Rolo A.P. The role of microRNAs in mitochondrion, small players acting wide // *Genes*. – 2014. – №5. – P. 865-886
74. Giuliani A., Cirilli I., Praticchizzo F. The mitomiR/Bcl-2 axis affects mitochondrial function and autophagic vacuole formation in senescent endothelial cells // *Aging*. – 2018. – №10. – P. 2855-2873
75. Das S., Bedja D., Campbell N. miR-181c regulates the mitochondrial genome, bioenergetics, and propensity for heart failure in vivo // *PLoS ONE*. – 2014. – №9. – P. e96820
76. Rencelj A., Gvozdenovic N., Cemazar M. MitomiRs: their roles in mitochondria and importance in cancer cell metabolism // *Radiol Oncol*. – 2021. – №55(4). – P. 379-392
77. Ahmad A., Aboukameel A., Kong D., Wang Z., Sethi S., Chen W., et al. Phosphoglucose isomerase/ autocrine motility factor mediates epithelial-mesenchymal transition regulated by miR-200 in breast cancer cells // *Cancer Res*. – 2011. – №71. – P. 3400-9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0965
78. Aschrafi A., Schwechter A.D., Mameza M.G., Natera-Naranji O., Gioio A.E., Kaplan B.B. MicroRNA-338 regulates local cytochrome c oxidase IV mRNA levels and oxidative phosphorylation in the axons of sympathetic neurons // *J Neurosci*. – 2008. – №28. – P. 12581-90. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3338-08.2008
79. Nishi H., Ono K., Iwanaga Y., Horie T., Nagao T., Takemura G., et al. MicroRNA15b modulates cellular ATP levels and degenerates mitochondria via Arl2 in neonatal rat cardiac myocytes // *J Biol Chem*. – 2010. – №285. – P. 4920-30. DOI: 10.1074/jbc.M109.082610
80. Courtney R., Ngo D.C., Malik N., Ververis K., Tortorella S.M., Karagiannis T.C. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K // *Mol Biol Rep*. – 2015. – №42. – P. 841-51. DOI: 10.1007/s11033-015-3858-x
81. Tomasetti M., Neuzil J., Dong L. MicroRNAs as regulators of mitochondrial function: role in cancer suppression // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – №1840. – P. 1441-53. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.09.002
82. Kussainova A., Bulgakova O., Aripova A., Khalid Z., Bersimbaev R., Izotti A. The role of mitochondrial miRNAs in the development of radon-induced lung cancer // *Biomedicines*. – 2022. – №10. – P. 428. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020428>

**Р.И. Берсимбаев, Г.С. Айнагулова**

*Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева  
Институт клеточной биологии и биотехнологии, Астана, Казахстан*

**Роль митохондрий в клеточных механизмах заболеваний легких, вызванных воздействием асбеста**

**Аннотация.** Митохондрии являются одними из основных источников активных форм кислорода (АФК), и поэтому они активно участвуют в регуляции клеточного окислительно-восстановительного процесса и передачи сигналов АФК. Митохондриальная дисфункция имеет решающую роль в биоэнергетическом метаболизме и патогенезе многих заболеваний легких. Процессы митохондриального окислительного фосфорилирования и их клеточные функции специфичны для разных клеток и тканей и могут быть гетерогенными даже внутри одной клетки из-за существования субпопуляций митохондрий с отчетливыми функциональными и структурными свойствами. Митохондриальные функции могут меняться в ответ на изменения клеточного метаболизма. Повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) вызывает митохондриальную дисфункцию, включая нарушение цепи переноса электронов и потерю потенциала митохондриальной мембраны. Кроме того, поврежденная мтДНК также действует как молекулярный паттерн, связанный с повреждением, который запускает воспалительные и иммунные реакции.

Асбест вызывает различные заболевания легких, клеточно-молекулярные механизмы которых до конца не изучены. Волокна асбеста могут индуцировать выработку митохондриальных АФК в эпителиальных клетках легких и макрофагах. В данной обзорной статье рассмотрены молекулярные механизмы функционирования митохондрий при воздействии асбеста, а также образование и повреждение мтДНК, активных форм кислорода, влияние асбеста на ультраструктурные изменения митохондрий легочной ткани, роль микроРНК в функциональной активности митохондрий.

**Ключевые слова:** асбест, митохондрий, АФК, заболевания легких, мтДНК, апоптоз, иммунноклеточный ответ, микроРНК, митомиР.

**R.I. Bersimbaev, G.S. Ainagulova**

*Eurasian National University named after L.N. Gumilyov  
Institute of Cell Biology and Biotechnology, Astana, Kazakhstan*

**The role of mitochondria in the cellular mechanisms of lung diseases caused by asbestos exposure**

**Abstract.** Mitochondria are one of the main sources of reactive oxygen species (ROS) and therefore they are actively involved in the regulation of cellular redox processes and ROS signalling. Mitochondrial dysfunction plays a critical role in bioenergy metabolism and the pathogenesis of many lung diseases. The processes of mitochondrial oxidative phosphorylation and their cellular

functions are specific to different cells and tissues and can be heterogeneous even within a single cell due to the existence of subpopulations of mitochondria with distinct functional and structural properties. Mitochondrial function can change in response to changes in cellular metabolism. Damage to mitochondrial DNA (mtDNA) causes mitochondrial dysfunction, including disruption of the electron transport chain and loss of mitochondrial membrane potential. In addition, damaged mtDNA also acts as a damage-associated molecular pattern that triggers inflammatory and immune responses.

Asbestos causes various lung diseases, the cellular and molecular mechanisms of which are not fully understood. Asbestos fibers can induce the production of mitochondrial ROS in lung epithelial cells and macrophages. This review article examines the molecular mechanisms of mitochondrial functioning when exposed to asbestos, as well as the formation and damage of mtDNA, reactive oxygen species, the effect of asbestos on ultrastructural changes in lung tissue mitochondria, and the role of microRNA in the functional activity of mitochondria.

**Keywords:** asbestos, mitochondria, ROS, lung diseases, mtDNA, apoptosis, immune cell response, microRNA, mitomiR.

## References

1. Kuhilbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complex, *BMC Biology*, (2015). DOI: 10.1186/s12915-015-0201-x.
2. Van der Laan M., Horvath S.E., Pfanner N. Mitochondrial contact site and cristae organizing system, *Current Opinion in Cell Biology*, 33-42 (2016).
3. Mannella C.A. The relevance of mitochondrial membrane topology to mitochondrial function, *Biochim. Biophys. Acta.*, 140-147 (2006).
4. Osellame L.D., Blacker T.S., Duchon M.R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26, 711-723 (2012).
5. Spinelli J.B., Haigis M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism, *Nat. Cell Biol.*, 20, 745-7540 (2018).
6. Daiber A. Redox signaling (cross-talk) from and to mitochondria involves mitochondrial pores and reactive oxygen species, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenerg.*, 897-906 (2010).
7. Kuznetsov A.V., Troppmair J., Sucher R., Hermann M., Saks V., Margreiter R. Mitochondrial subpopulations and heterogeneity revealed by confocal imaging: Possible physiological role? *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenerg.*, 686-691 (2006).
8. Collins T.J., Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. Mitochondria are morphologically and functionally heterogeneous within cells. *EMBO J.*, 21, 1616-1627 (2002).
9. Nickel A., Kohlhaas M., Maack C. Mitochondrial reactive oxygen species production and elimination, *J. Mol. Cell Cardiol* (2014).
10. Ospina D., Vilegas V.E., Rodriguez-Leguzamon R., Endos-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos, *Cancer Management and Research*, 11, 4997-5012 (2019).
11. Musk A.W., Klerk N., Reid A., Hui J., Franklin P., Brims F. Asbestos-related diseases, *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 24(6), 562-566 (2020).

12. Solbes E., Harper R.W. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease, *J Investig Med*, 1-7 (2018).
13. Hubaux R., Becker-Santos D.D., Enfield K.S, Lam S., Lam W.L., Martinez V.D. Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis, *Environ Health*, 11, 89 (2012). DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-89>.
14. Pira E., Donato F., Maida L., Discalzi G. Exposure to asbestos: past, present and future, *J Thorac Dis*, 10, S237-S245 (2018). DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.126>.
15. Belackova L., Verbeek J.H., Hoving J.L., Molen H.F., Gagliardi D., Curti S., Hulshof C.T.J., Scheepers P.T.J., Marinaccio A. Legal banning of asbestos for preventing asbestos exposure, *Cochrane Database Syst Rev*, 2 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>.
16. Yano E. Adverse health effects of asbestos: solving mysteries regarding asbestos carcinogenicity based on follow-up survey of a Chinese factory, *Environmental Health and Preventive Medicine*, 23 (2018). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0726-z>.
17. Markowitz S. Asbestos-related lung cancer and malignant mesothelioma of the pleura: selected current issues, *Semin Respir Crit Care Med*, 36(3), 334-346 (2015). DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549449>.
18. Huang S.X., Jaurand M.C., Kamp D.W., Whysner J., Hei T.K. Role of mutagenicity in asbestos fiber induced carcinogenicity and other diseases, *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 14(1-4), 179-245 (2011).
19. Liu G., Cheresch P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease, *Annu Rev Pathol*, 24(8), 161-187 (2013). DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163942.
20. Hodgson J.T., Darnton A. Mesotelioma risk from chrysotile, *Occup Environment Med*, 67(6), 432 (2010).
21. Musk A.W., Olsen N., Alfonso H., Peters S., Franklin P. Pattern of malignant mesothelioma incidence and occupational exposure to asbestos in Western Australia, *Med.J.Austr*, 2-3(6), 251-2e.1 (2015).
22. Gualtieri A.F. Journey to the centre of the lung. The perspective of a mineralogist on the carcinogenic effects of mineral fibres in the lungs, *J. Hazard Mater*, 442, 30077 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130077>.
23. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases, *J Transl Med*, 15, 207 (2017).
24. Angelova P.R., Abramov A.Y. Functional role of mitochondrial reactive oxygen species in physiology, *Free. Radic. Biol. Med*, 100, 81-85 (2016).
25. Sies H., Jones D.P. Reactive Oxygen Species (ROS) as Pleiotropic Physiological Signalling Agents, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 21, 363-383 (2020).
26. Kruk J., Aboul-Enein H.Y., Kładna A., Bowser J.E. Oxidative Stress in Biological Systems and Its Relation with Pathophysiological Functions: The Effect of Physical Activity on Cellular Redox Homeostasis, *Free Radic. Res*, 53, 497-521 (2019).
27. Yang S., Lian G. ROS and Diseases: Role in Metabolism and Energy Supply, *Mol. Cell. Biochem*, 467, 1-12 (2020).
28. Hernansanz-Agustín P., Enríquez J.A. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria, *Antioxidants*, 10, 415, (2021).



29. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health, *Oxid. Med. Cell. Longev*, 8416763 (2017).
30. Kussainova A., Bulgakova O., Aripova A., Ibragimova M., Pulliero A., Begimbetova D., Bersimbaev R., Izzotti A. Molecular and Cellular Mechanism of Action of Chrysotile Asbestos in MRC5 Cell Line, *J Pers Med*, 13(11), 1599 (2023). DOI: 10.3390/jpm13111599.
31. Bezrukavnikova L.M., Anohin N.N., Cidil'kovskaya E.S. Associaciya molekulyarno-geneticheskikh markerov i pokazatelej oksidativnogo stressa u rabotayushchih v kontakte s pyl'yu asbesta, *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* [Association of molecular genetic markers and indicators of oxidative stress in workers exposed to asbestos dust, *Occupational Medicine and Industrial Ecology*], 59, 9, 560 (2019). [in Russian]
32. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria, *J. Biol. Chem*, 276, 38388-38393 (2001).
33. Kira Y., Sato E.F., Inoue M. Association of Cu,Zn-type superoxide dismutase with mitochondria and peroxisomes, *Arch. Biochem. Biophys*, 399, 96-102 (2002).
34. Dröse S., Brandt U., Wittig I. Mitochondrial respiratory chain complexes as sources and targets of thiol-based redox-regulation, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Proteins Proteom*, 1844, 1344-1354 (2014).
35. Sauer H., Wartenberg M., Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation, *Cell Physiol. Biochem*, 11, 173-186 (2001).
36. Brookes P.S., Levonen A.L., Shiva S., Sarti P., Darley-Usmar V.M. Mitochondria: Regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species, *Free Radic. Biol. Med*, 33, 755-764 (2002).
37. Peng L., Tie L., Kamp D.W., Lin Z., Wang Y., Li D., Yang L., He H., Liu G. The c-Jun N-terminal kinase signaling pathway mediates chrysotile asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis, 11(5), 3626-3634 (2015). DOI: 10.3892/mmr.2014.3119.
38. Jablonski R.P., Kim S-J., Cheresh P., Williams D.B., et al. SIRT3 deficiency promotes lung fibrosis by augmenting alveolar epithelial cell mitochondrial DNA damage and apoptosis, *Faseb J.*, 31(6), 2520-2532 (2017). DOI: 10.1096/fj.201601077R.
39. Goldar S., Khaniani M.Sh., Derakhshan S.M., Baradaran B. Molecular Mechanisms of Apoptosis and Roles in Cancer Development and Treatment, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, 2129-2144 (2015). DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.6.2129>.
40. Cheresh P., Kim S-J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative Stress and Pulmonary Fibrosis, *Biochim Biophys Acta*, 1832(7), 1028-1040 (2013). DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.11.021.
41. Riley J.S., Quarato G., Cloix C., Lopez J. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis, *Embo J.*, 37(17), e99238 (2018). DOI: 10.15252/embj.201899238.
42. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species, *Biochim Biophys Acta*, 1863(12), 2977-2992 (2016). DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
43. Wang Ch., Youle R.J. The Role of Mitochondria in Apoptosis, *Annu. Rev. Genet.*, 43, 95-118 (2009). DOI: 10.1146/annurev-genet-102108-134850.

44. Luo Y., Ma J., Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer, *Int J Mol Sci*, 21(16), 5598, (2020). DOI: 10.3390/ijms21165598.
45. Shukla A., Stern M., Lounsbury K.M., Flanders T., Mossman B.T. Asbestos-induced apoptosis is protein kinase C delta-dependent, *Am J Respir Cell Mol Biol*, №29(2), 198-205 (2003). DOI: 10.1165/rcmb.2002-0248OC.
46. Benedetti S., Nuvoli B., Catalani S., Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma, *Oncotarget*, 6, 16848-16865 (2015). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4253>.
47. Kagan E. Asbestos-Induced Mesothelioma. *The American Journal of Pathology, The American Journal of Pathology*, 183, 5 (2013). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.09.005>.
48. Arandjelovic S., Ravichandran K.S. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis, *Nat Immunol*, 16(9), 907-17 (2015). DOI: 10.1038/ni.3253.
49. Giampazolias E., Zunino B., Dhayade S. Mitochondrial permeabilization engages NF- $\kappa$ B-dependent anti-tumour activity under caspase deficiency, *Nat Cell Biol*, 19(9), 1116-1129 (2017). DOI: 10.1038/ncb3596.
50. Behzadi P., Ranjbar R. Caspases and Apoptosis, *Molecular Enzymology and Drug Targets*, 1, 2, 2 (2015). DOI: 10.21767/2572-5475.10006.
51. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies, *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 4642 (2021). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>.
52. Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A., Aripova A., Baikenova G., Izzotti A., Bersimbaev R. The level of free-circulating mtDNA in patients with radon-induced lung cancer, *Environ Res.*, 207, 112215 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112215>.
53. Kido T., Morimoto Y., Asonuma E., Yatera K., Ogami A., Oyabu T., Tanaka I., Kido M. Chrysotile asbestos causes AEC apoptosis via the caspase activation in vitro and in vivo, *Inhalation Toxicology*, 20, 339-347 (2008).
54. Yang R., Zhao G., Liang Sh., Zhang Y., Sun L., Chen H., Liu D. Mitofilin regulates cytochrome c release during apoptosis by controlling mitochondrial cristae remodeling, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 428, 93-98 (2012).
55. Herrmann J.M. MINOS is plus: a mitofilin complex for mitochondrial membrane contacts, *Dev. Cell*, 21, 599-600 (2011).
56. Ajnagulova G., Rzaev F., Gasymov E., Bersimbaj R. Morfometricheskaya karakteristika ul'trastruktury mitohondrij legkih krys posle vvedeniya zhivotnym hrizotil asbesta, *Vestnik Evrazijskogo nacional'nogo universiteta imeni L.N. Gumileva, Seriya Biologicheskie nauki [Morphometric characteristics of the ultrastructure of mitochondria in the lungs of rats after the administration of chrysotile asbestos to animals, Bulletin of the Eurasian National University named after L.N. Gumilyov, Biological Sciences Series]*, 143(2), 123-140 (2023). [in Russian]
57. Zerbes R.M., Klei I.J., Veenhuis M., Pfanner N., Laan M., Bohnert M. Mitofilin complexes: conserved organizers of mitochondrial membrane architecture, *Biol. Chem.*, 393(11), 1247-1261 (2012).
58. Zerbes R.M., Bohnert M., Stroud D.A., Malsburg K., Kram A., et al. Role of MINOS in mitochondrial membrane architecture: cristae morphology and outer membrane interactions differentially depend on mitofilin domains, *J. Mol. Biol.* (2012). DOI: 10.1016/j.jmb.2012.05.004.

59. Palmer C.S., Osellame L.D., Stojanovski D., Ryan M.T. The regulation of mitochondrial morphology: intricate mechanisms and dynamic machinery, *Cell. Signal*, 23, 1534-1545 (2011).
60. Matsuzaki H., Maeda M., Lee S., Nishimura Y., Kumagai-Takei N., et al. Asbestos-Induced Cellular and Molecular Alteration of Immunocompetent Cells and Their Relationship with Chronic Inflammation and Carcinogenesis, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 9, 492608 (2012). DOI: 10.1155/2012/492608.6
61. Murthy Sh., Larson-Casey J.L., Ryan A.J., et al. Alternative activation of macrophages and pulmonary fibrosis are modulated by scavenger receptor, macrophage receptor with collagenous structure, *The FASEB Journal*, 29(8), 3527-3536 (2015). DOI: 10.1096/fj.15-271304.
62. Osborn-Heaford H.L., Murthy Sh., Gu L., Larson-Casey J.L., et al. Targeting the isoprenoid pathway to abrogate progression of pulmonary fibrosis, *Free Radical Biology and Medicine*, 86, 47-56 (2015). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.031>.
63. Marrocco A., Ortiz L.A. Role of metabolic reprogramming in proinflammatory cytokine secretion from LPS or silica-activated macrophages, *Front. Immunol*, 13, 936167 (2022). DOI: 10.3389/fimmu.2022.936167.
64. Hillegass J.M., Miller J.M., MacPherson M.B., et al. Asbestos and erionite prime and activate the NLRP3 inflammasome that stimulates autocrine cytokine release in human mesothelial cells, *Particle and Fibre Toxicology*, 10, 39, (2013).
65. Ramund V., Zanirato G., Aldieri E. The Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in the Development and Metastasis of Malignant Pleural Mesothelioma, *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 12216 (2021). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222212216>.
66. Zolondick A.A., Gaudino G., Xue J., Pass H.I., Carbone M., Yang H. Asbestos-induced chronic inflammation in malignant pleural mesothelioma and related therapeutic approaches-a narrative review, *Precis Cancer Med*, 4, (2021). DOI: 10.21037/pcm-21-12.
67. Yang H., Rivera Z., Jubea S., Nasua M., Bertino P., et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation, *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(28), 12611-6 (2010). DOI: 10.1073/pnas.1006542107.
68. Yu S., Choi H-H., Kim W., Kim T-J. Conditioned medium from asbestos-exposed fibroblasts affects proliferation and invasion of lung cancer cell lines, *PLoS One*, 14(9), e0222160 (2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0222160. eCollection 2019.
69. Kumagai-Takei N., Yamamoto Sh., Lee S., Maeda M., Masuzaki H., et al. Inflammatory Alteration of Human T Cells Exposed Continuously to Asbestos, *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 504 (2018). DOI: 10.3390/ijms19020504.
70. Lee S., Matsuzaki H., Maeda M., Yamamoto Sh. Accelerated cell cycle progression of human regulatory T cell-like cell line caused by continuous exposure to asbestos fibers, *November International Journal of Oncology*, №50(1) (2016). DOI: 10.3892/ijo.2016.3776.
71. Bartel D.P. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function, *Cell*, 116, 281-297 (2004).
72. Macgregor-Das A.M., Das S. A microRNA's journey to the center of the mitochondrion, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 315, P. H206-H215 (2018).
73. Duarte F.V., Palmeira C.M., Rolo A.P. The role of microRNAs in mitochondrion, small players acting wide, *Genes*, 5, 865-886 (2014).

74. Giuliani A., Cirilli I., Praticchizzo F. The mitomiR/Bcl-2 axis affects mitochondrial function and autophagic vacuole formation in senescent endothelial cells, *Aging*, 10, 2855-2873 (2018).
75. Das S., Bedja D., Campbell N. miR-181c regulates the mitochondrial genome, bioenergetics, and propensity for heart failure in vivo, *PLoS ONE*, 9, e96820 (2014).
76. Rencelj A., Gvozdenovic N., Cemazar M. MitomiRs: their roles in mitochondria and importance in cancer cell metabolism, *Radiol Oncol*, 55(4), 379-392 (2021).
77. Ahmad A., Aboukameel A., Kong D., Wang Z., Sethi S., Chen W., et al. Phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor mediates epithelial-mesenchymal transition regulated by miR-200 in breast cancer cells, *Cancer Res.*, 71, 3400-9 (2011). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0965.
78. Aschrafi A., Schwechter A.D., Mameza M.G., Natera-Naranji O., Gioio A.E., Kaplan B.B. MicroRNA-338 regulates local cytochrome c oxidase IV mRNA levels and oxidative phosphorylation in the axons of sympathetic neurons, *J Neurosci*, 28, 12581-90 (2008). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3338-08.2008.
79. Nishi H., Ono K., Iwanaga Y., Horie T., Nagao T., Takemura G., et al. MicroRNA15b modulates cellular ATP levels and degenerates mitochondria via Arl2 in neonatal rat cardiac myocytes, *J Biol Chem.*, 285, 4920-30 (2010). DOI: 10.1074/jbc.M109.082610.
80. Courtney R., Ngo D.C., Malik N., Ververis K., Tortorella S.M., Karagiannis T.C. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K, *Mol Biol Rep.*, 42, 841-51 (2015). DOI: 10.1007/s11033-015-3858-x.
81. Tomasetti M., Neuzil J., Dong L. MicroRNAs as regulators of mitochondrial function: role in cancer suppression, *Biochim Biophys Acta*, 1840, 1441-53 (2014). DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.09.002.
82. Kussainova A., Bulgakova O., Aripova A., Khalid Z., Bersimbaev R., Izotti A. The role of mitochondrial miRNAs in the development of radon-induced lung cancer, *Biomedicines*, 10, 428 (2022). DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020428>.

#### **Авторлар туралы мәліметтер:**

**Берсимбаев Р.И.** – Жасушалық биология және биотехнология институтының директоры, ҚР ҰҒА академигі, б.ғ.д., Жалпы биология және геномика кафедрасының профессоры, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көшесі, 13, Астана, Қазақстан

**Айнагулова Г.С.** – Жалпы биология және геномика кафедрасының аға оқытушысы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көшесі, 13, Астана, Қазақстан

**Bersimbaev R.I.** – Director of the Institute of Cell Biology and Biotechnology, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University named, 13 Kazhimukan Street, Astana, Kazakhstan.

**Ainagulova G.S.** – Senior Lecturer at the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 Kazhimukan Street, Astana, Kazakhstan.