

УДК 616.12-07:575.174

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85

ИЗМЕНЧИВОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНФАРКТА МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Понасенко¹ ✉, А.В. Цепочкина¹, Б.А. Тхоренко¹, М.В. Голубенко³, Е.К. Губиева²,
Л.П. Трефилова²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6; ³Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634050, Россия, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Основные положения

- Возникновение инфаркта миокарда напрямую связано с ишемически-реперфузионным повреждением клеток миокарда и оксидативным стрессом.
- Митохондрии кардиомиоцитов обеспечивают функцию клеточного дыхания; структурная и количественная составляющие мтДНК напрямую связаны с рисками развития острых сосудистых катастроф.
- Срезовые факторы оказывают влияние на функциональный потенциал и структуру мтДНК, что сопровождается нарушениями клеточного дыхания и приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Резюме

В статье обсуждаются ключевые вопросы о связи качественных и количественных характеристик мтДНК и риска развития атеросклероза и инфаркта миокарда. Проанализированы российские и зарубежные научные публикации, посвященные точковым и делеционным мутациям мтДНК и гетероплазмии в связи с рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний и острых сердечно-сосудистых катастроф. Также обсуждается взаимосвязь между кардиоваскулярными событиями и выраженностью оксидативного стресса, количеством копий мтДНК как в клетках, так и в плазме крови.

Ключевые слова

мтДНК • Сердечно-сосудистые заболевания • Инфаркт миокарда • Полиморфизм
• Гетероплазмия • Оксидативный стресс

Поступила в редакцию: 07.11.18; поступила после доработки: 03.12.18; принята к печати: 24.12.18

VARIABILITY OF MITOCHONDRIAL DNA IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND MYOCARDIAL INFARCTION (A REVIEW)

A.V. Ponasenko¹ ✉, A.V. Tsepokina¹, B.A. Tkhorenko¹, E.K. Gubieva²,
L.P. Trephilova²

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Kemerovo State University, 6, Krasnaya street, Kemerovo, Russian Federation, 650000; ³Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 10, Ushaika embankment, Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

- Environmental factors may influence the functional potential and structure of mtDNA, which is accompanied by impaired cellular respiration and leads to the development of cardiovascular diseases.
- The onset of myocardial infarction is directly related to ischemic-reperfusion injury of myocardial cells and oxidative stress.
- Mitochondria in cardiomyocytes ensure cellular respiration; the structural and quantitative components of mtDNA are directly related to the risks of developing acute vascular events.

Для корреспонденции: Понасенко Анастасия Валериевна, e-mail: ponaav@kemcardio.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Ponasenko Anastasia V. e-mail: ponaav@kemcardio.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

Abstract

The article discusses key issues on the relationship between the qualitative and quantitative characteristics of mtDNA and the risks of atherosclerosis and myocardial infarction. Russian and international research literature was analyzed regarding point and deletion mutations in mtDNA, including heteroplasmy, related to the risks of developing cardiovascular diseases and acute cardiovascular events. The review also discusses the relationship between cardiovascular events and oxidative stress severity, the number of intracellular and free-circulating mtDNA copies.

Keywords

mtDNA • Cardiovascular diseases • Myocardial infarction • Polymorphism • Heteroplasmy • Oxidative stress

Received: 07.11.18; received in revised form: 03.12.18; accepted: 24.12.18

Список сокращений

мтДНК – митохондриальная ДНК	ИМ – инфаркт миокарда
РНК – рибонуклеиновая кислота	ОНСС – основные неблагоприятные сердечные события
ОИМ – острый инфаркт миокарда	ОШ – отношение шансов
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ДИ – доверительный интервал

В основе континуума клинических фенотипов сердечно-сосудистых заболеваний лежит совокупность патофизиологических реакций с перекрестными патогенетическими путями. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми в инициации и развитии нарушений в системе вазоактивных медиаторов воспалительного ответа и ремоделирования сосудов [1]. Весь комплекс изменений, прогрессирующих на молекулярном и клеточном уровне, в конечном счете проявляется на клиническом уровне как болезнь.

Критическая роль митохондрий в выживании и гибели кардиомиоцитов стала одной из главных целей исследователей в области биологии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Действительно, считается, что митохондриальная дисфункция играет решающую роль в патогенезе множественных заболеваний сердца и сосудов. Было высказано предположение, что, помимо очевидной значимости митохондрий в генерировании энергии, гомеостазе кальция и производстве реактивных видов кислорода, такие биологические процессы, как модификация митохондриального слияния/деления, фосфорилирование и нитрозилирование в митохондриальных белках, являются значимыми в формировании патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Исходя из того факта, что в кардиомиоцитах митохондрии плотно упакованы и занимают около 35% объема миоцитов, образуя «сотовую» сеть связанных органелл, можно предположить, что функциональное состояние митохондрий играет ключевую роль и в патогенезе острых сосудистых катастроф, таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда и др. В основе этих заболеваний лежит повреждение миокарда, связанное с ишемическо-реперфузионным синдромом. Этот тип характеризуется возникновением реперфузионных аритмий, нарушением функции эндотелия, сократительной дисфункцией миокарда (феномен «оглушенного миокарда») и не-

кротической гибелью кардиомиоцитов.

Целью данного обзора является представление современных данных о значении изменчивости митохондриальной ДНК в индукции заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности атеросклероза коронарных артерий и инфаркта миокарда.

Поиск публикаций по теме статьи осуществлен с использованием библиотек eLIBRARY.RU [<https://elibrary.ru>], PubMed [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>], Google Scholar [<https://scholar.google.ru/>].

В настоящее время известно, что ишемия и реперфузия являются ключевыми событиями в развитии функциональных и морфологических нарушений, в том числе при инсультах и инфарктах. К одному из основных механизмов развития повреждений в тканях и органах после воздействия ишемии и реперфузии относят дисфункцию митохондрий. Показано, что нарушение функций этих органелл оказывает многогранный эффект на внутриклеточные процессы: способствует развитию дефицита энергии, окислительного стресса, активизирует механизмы программируемой гибели клетки [3].

Экологические факторы играют существенную роль в развитии неинфекционных заболеваний, в частности, болезней сердца. Сообщалось [4], что загрязнение воздуха может влиять на функционирование сердечно-сосудистой системы и увеличивать риски развития острых сердечно-сосудистых катастроф. Загрязнители воздуха включают различные вещества в виде частиц, веществ и газов, влияющих на многие физиологические процессы организма, в том числе и на клеточное дыхание. Изменение состава и реологии крови, частоты сердечных сокращений, клеточного метаболизма кардиомиоцитов и развитие окислительного стресса, в конечном итоге приводят к сердечной недостаточности или развитию необратимой ишемии. Ряд исследований установил вредное воздействие загрязнителей воздуха на сердечно-сосудистые заболевания [5–7], но лежащие

в его основе молекулярные механизмы остаются в значительной степени неисследованными и, как предполагается, могут быть инициированы клеточными органеллами. Митохондрия является основной мишенью для атмосферных загрязнителей, что может повлиять на ее морфологию, функцию и структуру ДНК. Кроме того, значительное влияние могут оказывать вредные производственные факторы. В частности, было показано, что уровень метилирования митохондриальных генов тРНК фенилаланина и 12S рибосомной РНК (MT-TF и MT-RNR1) был ассоциирован с уровнем загрязнения воздуха [8], а уровень метилирования D-петли мтДНК отрицательно коррелировал с экспозицией к мелкодисперсным (< 2,5 мкм) частицам металла при работе на сварочном аппарате, а также с показателями вариабельности частоты сердечных сокращений [9].

Митохондриальная ДНК (мтДНК) наследуется по материнской линии и содержит приблизительно 16,5 тысяч пар оснований. Впервые нуклеотидную последовательность митохондриального генома описали Anderson с соавторами в 1981 году [10]. В настоящее время в работе с мтДНК используется секвенированная ими последовательность, которая была скорректирована Andrews с соавторами в 1999 г. – референсная последовательность «revised Cambridge Reference Sequence» (rCRS), [11]. В кодирующем регионе содержится информация о последовательности 37 генов: 22 транспортных РНК, двух рибосомальных РНК и 13 генах субъединиц комплексов дыхательной цепи [12]. Помимо кодирующих регионов, мтДНК содержит один протяженный некодирующий регион, называемый D-петлей, контролирующей процессы репликации и транскрипции мтДНК. В своем составе D-петля содержит 1124 пар оснований (позиции 16024–16576 мтДНК) и имеет 2 гипервариабельных сегмента (ГВС1 – позиции 16024–16383 и ГВС2 – позиции 16057–16372) с большим числом нуклеотидных межиндивидуальных различий. Следует отметить, что мтДНК обладает высокой мутационной изменчивостью [13] за счет того, что репарационные системы менее выражены в митохондриях по сравнению с ядром клетки [14]. На сегодняшний день описаны шесть основных видов повреждения мтДНК: алкилирование, гидролитическое повреждение, формирование ДНК-аддуктов, нуклеотидные замены, разрывы нити ДНК и окислительное повреждение [15]. Результатом любого из повреждений могут быть как точечные мутации, так и перестройки и делеции генетического материала диапазоном от 2 до 10 Кб, которые могут захватывать любую область митохондриального генома. Существуют значительные отличия в спектре мутаций мтДНК, наблюдающихся в клетках с активными и неактивными процессами митотического деления. В первом случае наиболее распространенным типом мутаций мтДНК являются замены нуклеотидов, во втором – крупные делеции.

Показана четкая тенденция накопления точечных мутаций в мтДНК с возрастом. В дополнение к этому известно, что спектр точечных мутаций отличается в различных тканях [16]. Частота патогенных мутаций мтДНК в популяции составляет около 1 : 6135 [17]. Важным моментом является то, что мутации мтДНК не всегда приводят к развитию заболевания. Обусловлено такое положение в первую очередь феноменом гетероплазмии – одновременным присутствием в клетке и мутантных мтДНК, и молекул мтДНК без мутации [18]. Гетероплазмия является основой многих индивидуальных особенностей проявления фенотипа митохондриальных заболеваний. Согласно последним исследованиям, человек может унаследовать от матери несколько вариантов митохондриального генома [19]. Другой причиной митохондриальной гетероплазмии являются соматические мутации, уровень которых в митохондриях гораздо выше, чем в ядре. При клеточном делении различные варианты мтДНК случайным образом распределяются между новыми клетками. Таким образом, различия в мтДНК могут присутствовать на нескольких уровнях: между копиями ДНК внутри одной митохондрии; между ДНК, находящимися в разных митохондриях внутри одной клетки; а также между митохондриями в разных клетках и тканях одного организма [20]. Фенотипическое проявление мутации мтДНК всегда зависит от уровня гетероплазмии. Заболевание, вызванное мутацией в митохондриальной ДНК, чаще всего проявляется в энергетически высокочувствительных тканях. Это относится к органам, состоящим из большого количества нервной или мышечной ткани: именно в таких тканях, требующих большого количества АТФ, функция митохондрий наиболее важна для правильного функционирования клеток [21].

Ранее было установлено, что мтДНК может быть повреждена как внутренними, так и внешними стрессорами. В свою очередь, поврежденные молекулы мтДНК могут создавать проблемы для репликации, что приводит к ее остановке и разрыву двух нитей других молекул мтДНК, что, как предполагается, является основной причиной появления патологических мтДНК. При изучении устойчивости мтДНК к воздействию неблагоприятных факторов, Torregrosa-Muñumer R. с соавторами подвергали клетки воздействию окислительного стресса и УФ-излучения и наблюдали за изменениями в количественном и качественном составе мтДНК [22]. В результате авторы установили, что повреждающее воздействие не влияло на количество копий мтДНК, однако обнаружено значительное накопление промежуточных продуктов репликации с «гибридами» РНК/ДНК. Полученные результаты свидетельствуют, что митохондрии поддерживают два разных адаптационных типа репликации.

В зависимости от клеточной среды может реализовываться режим репликации с образованием гибридных молекул РНК/ДНК, что поддерживает

целостность мтДНК в тканях с низким уровнем окислительного стресса, а потенциально более устойчивая к ошибкам традиционная репликация происходит в условиях повышенного стресса. Авторы также показали, что окислительный стресс вызывает заметное увеличение повреждения мтДНК. В то же время уровень окислительного стресса в значительной степени определяется сопряженностью/разобщенностью электронтранспортной цепи митохондрий, 13 субъединиц которой кодируются мтДНК. Для мтДНК характерен высокий уровень наследственного полиморфизма, в том числе замены аминокислот в белках. Таким образом, полиморфизм мтДНК может влиять на эффективность окислительного фосфорилирования и продукцию активных форм кислорода [22].

В свою очередь, окислительный стресс является одним из важных факторов развития атеросклероза и ассоциированных с ним острых сердечно-сосудистых событий. Примером может являться одно из последних исследований [23] по определению уровней биомаркеров окислительного стресса у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). При обследовании 161 пациента с диагнозом ОИМ и 156 здоровых людей установлено, что ОИМ сопровождается повышением уровней сывороточного малонового диальдегида, пероксинитрита и мочевой кислоты, снижением уровня глутатиона, витамина Е и С, что позволяет сделать вывод о подавляющем эффекте избытка активных форм кислорода на стабильность антиоксидантов и значимости этих процессов в патогенезе ОИМ.

Соматические мутации возникают в митохондриальном геноме в течение всей жизни индивидуума. Это обусловлено особенностями его структурной организации, ошибками репликации, неэффективной системой репарации, отсутствием защитных гистоновых белков. Скорость мутирования мтДНК примерно в 10–17 раз выше, чем ядерной ДНК. Мутации мтДНК приводят к увеличению образования в митохондриях активных форм кислорода (увеличению окислительного стресса), что способствует развитию дисфункции и апоптоза эндотелиальных и гладкомышечных клеток, активации матриксных металлопротеиназ, росту сосудистых гладкомышечных клеток и их миграции в интиму, экспрессии молекул адгезии и окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижению продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой. Все эти процессы способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения [24]. Так, американские исследователи провели анализ гетероплазмии митохондриальной ДНК в тканях миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и здоровых образцах, используя технологию массового параллельного секвенирования. Показано, что у пациентов с ИБС количество гетероплазмий мтДНК на 39,8% выше, чем в тканях миокарда здоровых доноров. Также стоит отметить, что общее количество гетероплазмических мутаций в виде деле-

ций у пациентов с ИБС было на 87% выше по сравнению с контролем, такая же тенденция наблюдается и с одиночными нуклеотидными вариантами. Однако данное исследование является пилотным, и в дальнейшем коллектив авторов планирует перспективное наблюдение за течением и прогрессированием ИБС у лиц с наличием гетероплазмии мтДНК [25]. При исследовании российских больных с атеросклерозом сонных артерий был проведен сравнительный анализ нуклеотидной последовательности главной некодирующей области (D-петли) мтДНК в образцах крови и атеросклеротических бляшек сонных артерий у 23 пациентов с атеросклерозом. Были выявлены 2 гетероплазмические мутации в мтДНК, полученной из атеросклеротических бляшек, в то время как в крови они отсутствовали, а также три гетероплазмических позиции, присутствовавших как в бляшках, так и в лейкоцитах. Это может свидетельствовать о более высоком уровне соматического мутагенеза (по крайней мере в митохондриальном геноме) в атеросклеротической бляшке по сравнению с клетками крови [26].

Популяционный полиморфизм мтДНК, особенно если он связан с изменением аминокислотной последовательности белков, структуры РНК или регуляторных сайтов в митохондриальном геноме, также может быть связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, на иранской популяции было показано, что полиморфизм m.750 A>G встречается у пациентов с ИБС статистически значимо чаще и увеличивает риск развития ИБС в 1,6 раза (ОШ = 1,6, 95% ДИ (0,24–3,01), $p = 0,02$) [27]. До исследования Rad с соавт. этот полиморфизм не связывали с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но есть данные по его ассоциации со старением мозга, контролем опухолевой активности в мышцах, буккального эпителия, щитовидной железы и простаты.

Takagi с соавт. в своем исследовании выявили более высокую частоту встречаемости аллеля C в m.5178 C>A митохондриального гена NADHдегидрогеназы 2 (ND2), который обуславливает замещение лейцина на метионин (Leu237Met) у японских долгожителей, по сравнению с группой контроля. Авторы заключают, что полиморфизм m.5178C>A (определяющий азиатскую гаплогруппу D) имеет антиатеросклеротические эффекты. Также авторы рассмотрели вероятность протективного эффекта полиморфизма m.5178C>A (Leu237Met) по отношению к риску ИМ. Многовариантный логистический регрессионный анализ с корректировкой на возраст, пол, индекс массы тела, статус курения, гипертонию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию и гиперурикемию показал, что частота аллеля m.5178A была значительно выше в контроле, чем у пациентов с ИМ, что подтвердило изначальную гипотезу [28]. Таким образом, исследование на японской популяции распространенности полиморфизма m.5178 C>A демонстрирует влияние изменчивости

митохондриального генома на патогенетически схожие патологические состояния, что, вероятно, может объясняться и возможностью репликации по разным путям в условиях ишемических повреждений миокарда. Исследователи из Китая, Yin с соавторами [29], обратили свое внимание на митохондриальную деацетилазу (SIRT3), которая играет важную роль в функционировании митохондрий и обмене веществ. Отсутствие этого фермента у экспериментальных животных приводит к множеству возраст-ассоциированных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания. Основываясь на экспериментальных данных, авторы предположили, что варианты гена SIRT3 могут быть связаны с рисками развития ИМ у человека. В исследовании был секвенирован промотор гена SIRT3 в когорте пациентов с ИМ ($n = 319$) и в контроле ($n = 322$), выровненных по национальной принадлежности. В итоге идентифицировано 23 варианта последовательности ДНК, включая 10 однонуклеотидных замен. У девяти пациентов выявлено шесть новых гетерозиготных вариантов последовательности и две зарегистрированные однонуклеотидные замены, которые не встречались ни в одном из контрольных образцов. Три однонуклеотидные замены статистически значимо чаще встречались у пациентов по сравнению с контролем. Выявленные новые сиквенсные ДНК последовательности, за исключением g.236557 T>C, и однонуклеотидные замены значительно уменьшали транскрипционную активность промотора гена SIRT3 в культивируемых клетках HEK-293 и H9c2. Таким образом, показано, что идентифицированные генетические варианты могут изменять уровень SIRT3, влияя на транскрипционную активность промотора гена SIRT3, и увеличивать риск развития ИМ [29].

Изменения мтДНК могут вызывать разобщение окислительного фосфолирования, что приводит к окислительному стрессу. На животных моделях было показано, что нарушения мтДНК способствуют развитию атеросклероза и уязвимости бляшки [30]. Fetterman с соавт., разделив исследуемую группу на 4 подгруппы (1 – пациенты с атеросклерозом, 2 – пациенты с диабетом 2 типа, в 3 группу вошли пациенты, у которых атеросклероз был сочетан с диабетом 2 типа, 4 группа – условно здоровые доноры), выявили, что в группах с 1 по 3 повреждение ДНК было выше по сравнению с контролем, однако при межгрупповом сравнении статистически значимых отличий выявлено не было [31].

Значительное количество работ посвящено исследованию протяженной делеции мтДНК размером 4977 п.н. Так, Botto с соавт. выявили, что у пациентов с ИБС делеция мтДНК4977 встречалась чаще по сравнению со здоровыми (26,2% против 4,5%; $p = 0,03$). Кроме того, относительное количество молекул мтДНК с делецией (уровень гетероплазмии) было значительно выше у пациентов, чем в контрольной

группе ($p = 0,02$). Делеция мтДНК4977 была обнаружена в 26,2% образцов мтДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациентов с ИБС. В 21,7% образцов мтДНК, полученных из атеросклеротических бляшек, также продемонстрировано наличие делеции [32]. Эти результаты свидетельствуют о том, что увеличение выраженности окислительного стресса может быть связано с накоплением повреждения мтДНК у пациентов с ИБС.

Другой коллектив авторов, занимающийся изучением вклада мтДНК в развитие ИБС [33], оценивал связь количества копий мтДНК и делеции мтДНК4977 с повышенным сердечно-сосудистым риском. В ходе проспективного 5-летнего наблюдения фиксировались основные неблагоприятные сердечные события (ОНСС). Из 515 включенных в исследование итальянской когорты пациентов со стабильной ИБС (GENOCOR-Genetic Mapping for Assessment of Cardiovascular Risk), зарегистрировано 15 случаев смерти от кардиальных причин, 17 нефатальных инфарктов миокарда и 46 коронарных реваскуляризаций, а 28 пациентов умерли по не сердечным причинам. Установлено, что пациенты с высоким уровнем делеции mtDNA4977 (>75 квартиля) имели повышенный риск ОНСС (log rank = 7,2, $p = 0,007$) и высокий уровень летальности от всех причин (log rank = 5,7, $p = 0,01$). Количество копий мтДНК не продемонстрировало связей с ОНСС или смертностью от всех причин. Тем не менее, пациенты с высоким уровнем делеции mtDNA4977 (>75 квартиль) и малым количеством мтДНК (<25 квартиль) имели более высокий риск развития ОНСС (HR = 3,73 (95% ДИ = 1,79–7,79), $p = 0,0005$), что также нашло отражение в статистически значимой отрицательной корреляции (Sperman's $r = -0,37$, $p < 0,0001$). Таким образом, в этом исследовании была показана ассоциация между повреждением ДНК митохондрий и повышенным риском развития ОНСС и смертности от всех причин у пациентов со стабильной ИБС, что подтвердило критическую роль мутаций мтДНК при атеросклерозе [33].

В силу функциональной роли митохондрии в производстве реактивных форм кислорода мутации в мтДНК являются потенциальными кандидатами, определяющими риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако вклад гаплогрупп мтДНК и полиморфизма некодирующих регионов в отношении восприимчивости к ИБС остается неясным. В 2010 году Abu-Amege с соавт. оценили роль вариантов m.16189T>C и различных гаплогрупп мтДНК в качестве факторов риска для развития ИБС в популяции жителей Саудовской Аравии. Исследование проведено на выборке из 669 лиц с атеросклерозом коронарных артерий, имеющим инструментальное ангиографическое подтверждение, и 258 лиц контрольной группы [34]. Показано, что для жителей Саудовской Аравии носительство минорного аллеля m.16189C связано с увеличением риска ИБС

(1,524 [1,076–2,159], $p = 0,017$). Однако на эту ассоциацию влияли как возраст, так и наличие инфаркта миокарда и гипертонии. Среди гаплогрупп только N1c показала протективную связь с ИБС как независимый фактор. Эта ассоциация оказалась значимой в общей выборке (0,176 [0,042–0,736], $p = 0,017$) и в возрастной группе <50 лет (0,075 [0,008–0,743], $p = 0,027$). Результаты исследования показали, что полиморфизм мтДНК влияет на риск ИБС в зависимости от таких факторов, как инфаркт миокарда, гипертония и возраст [34]. Получены данные об ассоциации варианта m.16189 T>C и увеличения риска развития ИБС и у австралийцев [35]. А в японской популяции (2137 неродственных индивидуумов, в том числе 1 181 (920 мужчин, 261 женщина) с первичным ИМ) протективные эффекты при возникновении ИМ связаны с гаплогруппой N9b [36], но только у мужчин. На японской популяции Sawabe с соавт. также проанализировали взаимосвязь полиморфизма мтДНК с рисками атеросклероза коронарных артерий [37]. Установлено, что гаплогруппы A и M7A увеличивают риск коронарного атеросклероза (ОШ = 1,80 (95%ДИ = 1,09–2,97, $p = 0,023$) и ОШ = 1,92 (95%ДИ = 1,23–3,01, $p = 0,004$) соответственно) у японцев. В то же время гаплогруппа D4a, которая, как сообщалось ранее, ассоциирована с долгожительством в японской популяции [38], в этом исследовании показала слабую положительную связь с ИМ у мужчин (ОШ = 2,05 (95%ДИ = 1,01–4,14, $p = 0,046$). На европейской популяции в 2011 году было проведено исследование в отношении определения взаимосвязей между развитием раннего ИМ (у лиц моложе 55 лет) с ангиографическими признаками коронарного атеросклероза, полиморфизмом мтДНК и мт-транскрипционными агентами [39]. Авторы заключили, что с ранним началом ИМ связана гаплогруппа H, но только у курильщиков мужского пола. Эта работа подтверждает вклад полиморфизма мтДНК в риск атеросклероза и ишемических событий, так как полиморфизм мтДНК обуславливает различия в функции митохондрий и выраженности оксидативного стресса у носителей различных гаплогрупп. В западносибирской популяции России исследователи оценивали ассоциации наиболее распространенных вариантов и отдельных гаплогрупп митохондриальной ДНК с некоторыми прогностически важными показателями у лиц с ИМ [40]. При сравнении частот исследуемых маркеров у больных ($N = 406$) и в контроле ($N = 183$) показано, что частота встречаемости гаплогруппы HV0 у больных выше, чем у здоровых людей из популяционной выборки (6,9 и 2,2%; $p = 0,033$). В подгруппе больных с ранним инфарктом (до 55 лет) чаще, чем у пациентов, перенесших первый инфаркт в более позднем возрасте, встречается вариант m.16189C (24,1 и 12,5%; $p = 0,008$) – эти результаты соответствуют полученным для населения Саудовской Аравии [34]. Гаплогруппа U2e об-

наруживается только у лиц, перенесших ранний ИМ (4,4%; $p = 0,004$). С другой стороны, гаплогруппа U5 у больных с ранним ИМ встречается реже (5,1 и 15,4%; $p = 0,002$). Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний в течение года после инфаркта с большей вероятностью связаны с гаплогруппой H1 (20% против 4,5% в группе без осложнений, $p = 0,002$) и аллелем m.16189C (30,0 и 13,5%; $p = 0,018$). Гаплогруппа U5 чаще была зарегистрирована у пациентов со пониженной (<40%) фракцией выброса левого желудочка (17,1% против 8,2%; $p = 0,034$). В другом исследовании была показана ассоциация гаплогруппы H с ранним инфарктом миокарда – в возрасте до 55 лет [41]. Эти результаты также показывают вклад полиморфизма митохондриального генома в развитие острых сердечно-сосудистых катастроф, что может быть обусловлено влиянием полиморфизма мтДНК на интенсивность окислительного фосфорилирования и образования активных форм кислорода в митохондриях.

Помимо структурных нарушений, изменчивость митохондриального генома может характеризоваться изменением числа копий мтДНК в клетке. В настоящий момент результаты исследований, посвященных анализу связи между фенотипом и числом копий мтДНК, более противоречивы, чем данные по мутациям и делециям мтДНК. Так, в одних работах показана тенденция к снижению содержания числа копий мтДНК с возрастом [42], в других сообщается об увеличении их количества или отсутствии значительных изменений числа копий мтДНК в течение жизни [43], что не может не сказаться на исследованиях, связанных с возраст-зависимыми заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые. В одном из последних исследований ученые из Китая провели сравнение количества копий митохондриальной ДНК методом qPCR у пациентов с ИБС и здоровых лиц контрольной группы. Установили, что количество копий мтДНК у пациентов с ИБС ниже по сравнению с контрольной группой (0,78, 0,61–1,02; 0,83, 0,70–1,15, $p < 0,001$), что значительно повышало риск развития ИБС (OR, 2,34; 95% CI, 1,43–3,83; $p < 0,001$) [44]. В исследовании, проведенном Zhang с соавторами [45], было обнаружено, что лица, у которых количество копий мтДНК в лейкоцитах находилось в нижнем квинтиле популяционного распределения этого параметра, имели в дальнейшем более высокий риск внезапной смерти по сравнению с индивидами, у которых число копий мтДНК в лейкоцитах попадало в верхний квинтиль распределения.

Еще одним интересным направлением по изучению влияния мтДНК на формирование острых сердечно-сосудистых событий является оценка концентраций свободно циркулирующих ДНК и их фрагментов. Так, в работе китайских коллег [46], направленной на изучение уровня ДНК плазмы (ядерной (ядДНК) и митохондриальной) в качестве

нового раннего биомаркера для ОИМ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование при ИБС, было установлено, что во время диагностической катетеризации уровни ядерной и митохондриальной ДНК в плазме повышались у пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами без ОИМ, показывая тем самым, что анализ ДНК плазмы может быть более ранним и, возможно, более экономически эффективным средством, имеющим высокую предсказательную ценность. В то же время уровни мтДНК в плазме были примерно в восемь раз выше, чем яДНК, но оба раза снижались до начального уровня к третьим суткам. Авторы предположили, что повышенные уровни ДНК в плазме были вторичными по отношению к гибели клеток, однако есть основания подозревать, что механизмы, способствующие высвобождению фрагментов мтДНК, могут быть специфичными для определенных типов клеток и не всегда связаны с гибелью клеток, как таковых. Например, стимулированные эозинофилы и дендритные клетки высвобождают фрагменты мтДНК во внеклеточную среду в отсутствие гибели клеток [42]. В настоящее время для ИМ, а также других нарушений, при которых описано наличие фрагментов ДНК во внеклеточном пространстве, клеточные источники высвобождения ДНК еще не определены. Механизмы, обеспечивающие клеточный экспорт фрагментов ДНК, также неизвестны. В эозинофилах, например, высвобождение мтДНК было описано как «катапультподобный» процесс, не связанный с обычными моторными белками [47]. Новые данные также свидетельствуют о том, что окислительное повреждение мтДНК может сыграть решающую роль в повышении уровня неклеточной ДНК, так как известно, что митохондриальный геном гораздо более чувствителен к окислительному повреждению, чем ядерная ДНК [48]. В условиях влияния окислительного стресса возможно усиление высвобождения мтДНК и ее фрагментов во внеклеточное пространство

после ОИМ в качестве стресс-ассоциированного молекулярного маркера (DAMP- danger associated molecular pattern). Эти наблюдения определяют актуальность исследований, направленных на изучение процессов того, как фрагменты ДНК влияют на систему кровообращения, функционируют ли свободные фрагменты ДНК в качестве медиаторов повреждения через их способность активировать воспалительные и другие тканеспецифические эффекторные клетки.

Таким образом, исследования митохондриального генома при инфаркте миокарда и атеросклерозе являются актуальными и вносят вклад в понимание механизмов патогенеза этих заболеваний. Тем не менее, многие вопросы влияния мтДНК на формирование заболеваний сердечно-сосудистого континуума к настоящему времени остаются нерешенными, что требует продолжения фундаментальных и клинических исследований в данном направлении.

Конфликт интересов

А.В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Цепкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.А.Тхоренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Голубенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.К. Губиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.П. Трефилова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №0546-2018-0002 «Митохондриальная дисфункция и изменчивость митохондриального генома в развитии инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти» (руководитель – академик РАН В.П. Пузырев).

Информация об авторах

Понасенко Анастасия Валериевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Цепкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Тхоренко Борис Александрович, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Author Information Form

Ponasenko Anastasia V., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Tsepokina Anna V., researcher assistant, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Tkhorenko Boris A., assistant at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Голубенко Мария Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

Губиева Екатерина Константиновна, студентка 4-го курса института биологии, экологии и природных ресурсов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация;

Трефилова Людмила Павловна, студентка 4-го курса института биологии, экологии и природных ресурсов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация;

Golubenko Maria V., PhD, senior researcher at the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Gubieva Ekaterina K., a student at the Institute of Biology, Ecology and Natural Resources, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation;

Trefilova Lyudmila P., a student at the Institute of Biology, Ecology and Natural Resources, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation;

Вклад авторов в статью

ПАВ – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЦАВ – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ТБА – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГЕК – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ТЛП – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Author Contribution Statement

PAV – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TsAV – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TBA – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GEK – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TLP – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макеева О.А., Слепцов А.А., Кулиш Е.В., Барбараш О.Л., Мазур А.М., Прохорчук Е.Б., Чеканов Н.Н., Степанов В.А., Пузырев В.П. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Acta Naturae*. 2015;3(26):99-110.
2. Hernández-Reséndiz S., Buelna-Chontal M., Correa F., Zazueta C. Targeting mitochondria for cardiac protection. *Curr Drug Targets*. 2014; 14 (5): 586-600.
3. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Якубов Л.А., Новикова Н.А., Карамышева А.Н. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006; 5 (51): 332-336.
4. Boovarahan S.R., Kurian G.A. Mitochondrial dysfunction: a key player in the pathogenesis of cardiovascular diseases linked to air pollution. *Rev Environ Health*. 2018; 33(2): 111-122. doi: 10.1515/reveh-2017-002
5. Phosri A., Ueda K., Phung V.L.H., Tawatsupa B., Honda A., Takano H. Effects of ambient air pollution on daily hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Bangkok, Thailand. *Sci Total Environ*. 2019; 651(1):1144-1153. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.183.
6. Табакаев М.В., Власенко А.Е., Наумова С.А., Артамонова Г.В. Подходы к оценке влияния условий окружающей среды на сердечно-сосудистую патологию городского населения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:61-66. doi:https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-61-66.
7. Guo Y., Ma Y., Ji J., Liu N., Zhou G., Fang D., Huang G., Lan T., Peng C., Yu S. The relationship between extreme temperature and emergency incidences: a time series analysis in Shenzhen, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018. doi: 10.1007/s11356-018-3426-8
8. Byun H.M., Panni T., Motta V., Hou L., Nordio F., Apostoli P., Bertazzi P.A., Baccarelli A.A. Effects of airborne pollutants on mitochondrial DNA methylation. *Part Fibre Toxicol*. 2013; 10:18. doi: 10.1186/1743-8977-10-18.
9. Byun H.M., Colicino E., Trevisi L., Fan T., Christiani D.C., Baccarelli A.A. Effects of Air Pollution and Blood Mitochondrial DNA Methylation on Markers of Heart Rate Variability. *J Am Heart Assoc*. 2016; (4): e003218. doi:10.1161/JAHA.116.003218.
10. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290 (5806): 457-465.
11. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet*. 1999; 23 (2): 147. doi.org/10.1038/13779
12. Ohtake A., Murayama K., Mori M., Harashima H., Yamazaki T., Tamaru S., Yamashita Y., Kishita Y., Nakachi Y., Kohda M., Tokuzawa Y., Mizuno Y., Moriyama Y., Kato H., Okazaki Y. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders : Exome sequencing for disease gene identification. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1840: 1355–1359. doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.025
13. Bogenhagen D. F. Repair of mtDNA in Vertebrates. *Am. J. Hum. Genet*. 1999; 64: 1276–1281. doi:10.1086/302392
14. Sobenin I.A., Mitrofanov K.Y., Zhelankin A.V., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Revin V.V., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Quantitative assessment of heteroplasmy of mitochondrial genome: perspectives in diagnostics and methodological pitfalls. *BioMed Research International*. 2014; 2014:292017. doi: 10.1155/2014/292017.

15. Alexeyev M., Shokolenko I., Wilson G., LeDoux S. The Maintenance of Mitochondrial DNA Integrity-Critical Analysis and Update. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5: a012641. doi: 10.1101/cshperspect.a012641.
16. Воропаева Е.Н., Максимов В.Н., Малютина С.К., Бобак М., Воевода М.И. Обзор свойств и методов исследования митохондриальной ДНК. Медицина и образование в Сибири. 2016;3.
17. Schaefer A.M., Taylor R.W., Turnbull D.M., Chinnery P.F. The epidemiology of mitochondrial disorders — past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1659(2–3):115–120.
18. Taylor R.W., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6 (5):389–402.
19. Guo Y., Li C.I., Sheng Q., Winther J.F., Cai Q., Boice J.D., Shyr Y. Very low-level heteroplasmy mtDNA variations are inherited in humans. *J Genet Genomics.* 2013; 40(12):607–615. doi: 10.1016/j.jgg.2013.10.003.
20. Литвинова Н.А., Воронкова А.С., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Тканевые особенности полиморфизмов митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(5):76–78.
21. Чичерин И.В., Левицкий С.А., Крашенинников И.А., Тарасов И., Каменский П.А. Перспективы генной терапии митохондриальных болезней: без CRISPR/CAS9 не обойтись? Вестник РГМУ. 2017;3:46–51.
22. Torregrosa-Muñumer R., Goffart S., Haikonen J.A., Pohjoismäki J.L. Low doses of ultraviolet radiation and oxidative damage induced a remarkable accumulation of mitochondrial DNA replication intermediates, fork regression, and replication initiation shift. *Mol Biol Cell.* 2015;26(23):4197–4208. doi: 10.1091/mbc.E15-06-0390.
23. Ismail M.K., Samera M.Y., Abid S.K. Oxidative stress markers and antioxidant activity in patients admitted to Intensive Care Unit with acute myocardial infarction. *Int J Health Sci (Qassim).* 2018;12(5):14–19.
24. Смирнова Л.А., Хасанова З.Б., Ежов М.В., Полевая Т.Ю., Матчин Ю.Г., Балахонова Т.В., Собенин И.А., Постнов А.Ю. Связь мутаций митохондриального генома с атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. Клинист. 2014;8(1):34–41.
25. Nefci E., Blanco J.G. Mitochondrial DNA heteroplasmy in cardiac tissue from individuals with and without coronary artery disease. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal.* 2018; 29(4):587–593. doi: 10.1080/24701394.2017.1325480
26. Голубенко М.В., Назаренко М.С., Фролов А.В., Слепцов А.А., Марков А.В., Глушкова М.Е., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Анализ гетероплазмы в главной не кодирующей области митохондриальной ДНК в крови и атеросклеротических бляшках сонных артерий. Генетика. 2016; 52(4):497–502.
27. Rad R.G., Saleh S.K., Kouchaksaraei A.S., Houshmand M., Salehi A., Arabgari F. Association of Mitochondrial T16159C polymorphism with Coronary Artery Disease (CAD) in Iranian patients underwent coronary angiography. *International Journal of Medical Research and Health Sciences.* 2016;5(9):132–145.
28. Takagi K., Yamada Y., Gong J.S., Sone T., Yokota M., Tanaka M. Association of a 5178 C>A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis.* 2004;175(2):281–286. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008
29. Pang S., Huang J., Cui Y., Yan B. Genetic and Functional Sequence Variants of the SIRT3 Gene Promoter in Myocardial Infarction. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153815. doi: 10.1371/journal.pone.0153815
30. Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J., Vidal-Puig A., Logan A., Murphy M.P., Bennett M. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. *Circ Res.* 2010; 107(8):1021–1031. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218966
31. Fetterman J.L., Holbrook M., Westbrook D. G., Brown J. A., Feeley K. P., Bretón-Romero R., Hamburg, N. M. Mitochondrial DNA damage and vascular function in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology.* 2016; 15(1):53. doi: 10.1186/s12933-016-0372-y
32. Botto N., Berti S., Manfredi S., Al-Jabri A., Federici C., Clerico A., Andreassi M.G. Detection of mtDNA with 4977bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2005; 570(1):81–88. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.10.003
33. Vecoli C., Borghini A., Pulignani S., Mercuri A., Turchi S., Carpeggiani C., Picano E., Andreassi M.G. Prognostic value of mitochondrial DNA4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2018; 276:91–97. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.015
34. Abu-Amero K.K., Al-Boudari O.M., Mousa A., Gonzalez A.M., Larruga J.M., Cabrera V.M., Dzimir N. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010;14(1):43–47. doi: 10.1089/gtmb.2009.0095
35. Mueller E.E., Eder W., Ebner S., Schwaiger E., Santic D., Kreindl T., Stanger O., Paulweber B., Iglseder B., Oberkofler H., Maier R., Mayr J.A., Krempler F., Weitgasser R., Patsch W., Sperl W., Kofler B. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS ONE.* 2011; 6(1): e16455. doi: 10.1371/journal.pone.0016455
36. Nishigaki Y., Yamada Y., Fuku N., Matsuo H., Segawa T., Watanabe S., Kato K., Yokoi K., Yamaguchi S., Nozawa Y., Tanaka M. Mitochondrial haplogroup N9b is protective against myocardial infarction in Japanese males. *Hum Genet.* 2007; 120(6):827–836. doi: 10.1007/s00439-006-0269-z.
37. Sawabe M., Tanaka M., Chida K., Arai T., Nishigaki Y., Fuku N., Mieno M.N., Kuchiba A., Tanaka N. Mitochondrial haplogroups A and M7a confer a genetic risk for coronary atherosclerosis in the Japanese elderly: an autopsy study of 1,536 patients. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(2):166–75. https://doi.org/10.5551/jat.6742
38. Bilal E., Rabadan R., Alexe G., Fuku N., Ueno H., Nishigaki Y., Fujita Y., Ito M., Arai Y., Hirose N., Ruckenstein A., Bhanot G., Tanaka M. Mitochondrial DNA haplogroup D4a is a marker for extreme longevity in Japan. *PLoS ONE.* 2008;3(6): e2421. doi: 10.1371/journal.pone.0002421
39. Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion.* 2011;11(1):176–181. doi: 10.1016/j.mito.2010.09.004
40. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. Молекулярная биология. 2015;49(6): 968–977. doi: 10.7868/S0026898415050080
41. Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion.* 2011; 11(1):176–181. doi: 10.1016/j.mito.2010.09.004
42. Kazachkova N., Ramos A., Santos C., Lima M. Mitochondrial DNA damage patterns and aging: revising the evidences for humans and mice. *Aging and disease.* 2013; 4(6): 337–350. doi: 10.14336/AD.2013.0400337
43. Frahm T., Mohamed S.A., Bruse P., Gemünd C., Oehmichen M., Meissner C. Lack of age-related increase of mitochondrial DNA amount in brain, skeletal muscle and human heart. *Mechanisms of ageing and development.* 2005;126:1192–1200.
44. Liu L-P., Cheng K., Ning M-A., Li H-H., Wang H-C., Li F., Chen S-Y., Qu F-L., Guo W-Y. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2017; 261:105–110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.013

45. Zhang Y, Guallar E, Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ilkhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur. Heart J.* 2017; 38(46):3443-3448. doi:10.1093/eurheartj/ehx354
46. Wang, L., Xie, L., Zhang, Q., Cai, X., Tang, Y., Wang, L., Gong, J. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in acute myocardial infarction patients. *Coronary Artery Disease*. 2015; 26(4): 296–300. doi: 10.1097/MCA.0000000000000244

47. Yousefi S., Gold J.A., Andina N., Lee J.J., Kelly A.M., Kozlowski E., Schmid I., Straumann A., Reichenbach J., Gleich G.J., Simon H.U. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nature medicine*. 2008;14(9):949–953. doi: 10.1038/nm.1855.

48. Grishko V., Solomon M., Wilson G.L., LeDoux S.P., Gillespie M.N. Oxygen radical-induced mitochondrial DNA damage and repair in pulmonary vascular endothelial cell phenotypes. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2001;280(6):1300–1308. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1300 .

REFERENCES

1. Makeeva O.A., Sleptsov A.A. , Kulish E.V., Barbarash O.L., Mazur A.M. , Prokhorchuk E.B. , Chekanov N.N., Stepanov V.A., Puzyrev V.P. Genomic Study of Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Acta Naturae*. 2015;3 (26):99-110. (In Russian)
2. Hernández-Reséndiz S., Buelna-Chontal M., Correa F., Zazueta C. Targeting mitochondria for cardiac protection .*Curr Drug Targets*. 2014; 14 (5): 586-600.
3. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Y.M., Yakubov L.A., Novikova N.A., Karamysheva A.N. The mechanisms of mitochondria participation in development of different pathologic processes associated with ischemia and reperfusion. *Acta Biomedica Scientifica*. 2006; 5 (51): 332-336.(In Russian)
4. Boovarahan S.R., Kurian G.A. Mitochondrial dysfunction: a key player in the pathogenesis of cardiovascular diseases linked to air pollution. *Rev Environ Health*. 2018; 33(2): 111-122. doi: 10.1515/reveh-2017-002
5. Phosri A., Ueda K., Phung V.L.H., Tawatsupa B., Honda A., Takano H. Effects of ambient air pollution on daily hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Bangkok, Thailand. *Sci Total Environ*. 2019; 651(1):1144-1153. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.183.
6. Tabakaev M.V., Vlasenko A.E., Naumova S.A., Artamonova G.V. Approaches to the evaluation of the environmental influence on cardiovascular pathology among urban population. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):61-66. doi:https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-61-66 (In Russian)
7. Guo Y., Ma Y., Ji J., Liu N., Zhou G., Fang D., Huang G., Lan T., Peng C., Yu S. The relationship between extreme temperature and emergency incidences: a time series analysis in Shenzhen, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018. doi: 10.1007/s11356-018-3426-8
8. Byun H.M., Panni T., Motta V., Hou L., Nordio F., Apostoli P., Bertazzi P.A., Baccarelli A.A. Effects of airborne pollutants on mitochondrial DNA methylation. *Part Fibre Toxicol*. 2013; 10:18. doi: 10.1186/1743-8977-10-18.
9. Byun H.M., Colicino E., Trevisi L., Fan T., Christiani D.C., Baccarelli A.A. Effects of Air Pollution and Blood Mitochondrial DNA Methylation on Markers of Heart Rate Variability. *J Am Heart Assoc*. 2016; (4): e003218. doi:10.1161/JAHA.116.003218.
10. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290 (5806): 457-465.
11. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet*. 1999; 23 (2): 147. doi.org/10.1038/13779
12. Ohtake A., Murayama K., Mori M., Harashima H., Yamazaki T., Tamaru S., Yamashita Y., Kishita Y., Nakachi Y., Kohda M., Tokuzawa Y., Mizuno Y., Moriyama Y., Kato H., Okazaki Y. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: Exome sequencing for disease gene identification. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1840: 1355–1359. doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.025
13. Bogenhagen D. F. Repair of mtDNA in Vertebrates. *Am. J. Hum. Genet*. 1999; 64: 1276–1281. doi:10.1086/302392
14. Sobenin I.A., Mitrofanov K.Y., Zhelankin A.V., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Revin V.V. , Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Quantitative assessment of heteroplasmy of mitochondrial genome : perspectives in diagnostics and methodological pitfalls. *BioMed Research International*. 2014; 2014:292017. doi: 10.1155/2014/292017.
15. Alexeyev M., Shokolenko I., Wilson G., LeDoux S. The Maintenance of Mitochondrial DNA Integrity-Critical Analysis and Update. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5: a012641. doi: 10.1101/cshperspect.a012641.
16. Voropayeva E.N., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Bobak M., Voevoda M.I. Review on properties and methods of mitochondrial DNA research. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2016;3: 8. (In Russian)
17. Schaefer A.M., Taylor R.W., Turnbull D.M., Chinnery P.F. The epidemiology of mitochondrial disorders — past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1659(2–3):115–120.
18. Taylor R.W., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet*. 2005;6 (5):389–402.
19. Guo Y., Li C.I., Sheng Q., Winther J.F., Cai Q., Boice J.D., Shyr Y. Very low-level heteroplasmy mtDNA variations are inherited in humans. *J Genet Genomics*. 2013; 40(12):607-615. doi: 10.1016/j.jgg.2013.10.003.
20. Litvinova N.A., Voronkova A.S., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. Tissue-specific features of mitochondrial DNA polymorphisms. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2015;60(5):76-78. (In Russian)
21. Chicherin I.V., Levitsky S.A., Krashennnikov I.A., Tarassov I., Kamenski P. The prospects of gene therapy for mitochondrial diseases: can't we do without CRISPR/CAS9? *Bulletin of RSMU*. 2017;3:46-51 doi: 10.24075/brsmu.2017-03-05 (In Russian)
22. Torregrosa-Muñumer R., Goffart S., Haikonen J.A., Pohjoismäki J.L. Low doses of ultraviolet radiation and oxidative damage induced ramaticac cumulation of mitochondrial DNA replication intermediates, forkregression, andreplication initiationshift. *MolBiolCell*.2015;26(23):4197-4208. doi: 10.1091/mbc.E15-06-0390.
23. Ismail M.K., Samera M.Y., Abid S.K. Oxidative stress markers and antioxidant activity in patients admitted to Intensive Care Unit with acute myocardial infarction. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018;12(5):14-19.
24. Smirnova L.A., Khasanova Z.B., Ezhov M.V., Poleyeva T.Y., Matchin Y.G., Balakhonova T.V., Sobenin I.A., Postnov A.Y. Association of mutations in the mitochondrial genome with coronary and carotid atherosclerotic lesions. *The Clinician*. 2014;8(1):34-41. (In Russian) https://doi.org/10.17650/1818-8338-2014-1-34-41.
25. Hefti E., Blanco J.G. Mitochondrial DNA heteroplasmy in cardiac tissue from individuals with and without coronary artery disease. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal*. 2018; 29(4):587-593. doi: 10.1080/24701394.2017.1325480
26. Golubenkov M.V., Nazarenko M.S., Frolov A.V., Sleptsov A.A., Markov A.V., Glushkova M.E., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Analysis of Heteroplasmy in the Major Noncoding Region of Mitochondrial DNA in the Blood and Atherosclerotic Plaques of Carotid Arteries. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(4):436–440]. DOI: 10.7868/S0016675816040044 (in Russian)
27. Rad R.G., Saleh S.K., Kouchaksaraei A.S., Houshmand M., Salehi A., Arabgari F. Association of Mitochondrial T16519C polymorphism with Coronary Artery Disease (CAD) in Iranian patients underwent coronary angiography. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*. 2016;5(9):132-145.
28. Takagi K., Yamada Y., Gong J.S., Sone T., Yokota M., Tanaka M. Association of 5178 C>A (Leu237Met) polymorphism

- in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2004;175(2):281-286. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008
29. Pang S., Huang J., Cui Y., Yan B. Genetic and Functional Sequence Variants of the SIRT3 Gene Promoter in Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153815. doi: 10.1371/journal.pone.0153815
30. Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J., Vidal-Puig A., Logan A., Murphy M.P., Bennett M. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. *CircRes*. 2010; 107(8):1021-1031. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218966
31. Fetterman J.L., Holbrook M., Westbrook D. G., Brown J. A., Feeley K. P., Bretón-Romero R., Hamburg, N. M. Mitochondrial DNA damage and vascular function in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. *CardiovascularDiabetology*. 2016; 15(1):53. doi:10.1186/s12933-016-0372-y
32. Botto N., Berti S., Manfredi S., Al-Jabri A., Federici C., Clerico A., Andreassi M.G. Detection of mtDNA with 4977bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005; 570(1):81-88. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.10.003
33. Vecoli C., Borghini A., Pulignani S., Mercuri A., Turchi S., Carpeggiani C., Picano E., Andreassi M.G. Prognostic value of mitochondrial DNA 4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018; 276:91-97 doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.015
34. Abu-Amro K.K., Al-Boudari O.M., Mousa A., Gonzalez A.M., Larruga J.M., Cabrera V.M., Dzimir N. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(1):43-47. doi: 10.1089/gtmb.2009.0095
35. Mueller E.E., Eder W., Ebner S., Schwaiger E., Santic D., Kreindl T., Stanger O., Paulweber B., Iglseder B., Oberkofler H., Maier R., Mayr J.A., Krempler F., Weitgasser R., Patsch W., Sperl W., Kofler B. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS ONE*. 2011; 6(1): e16455. doi: 10.1371/journal.pone.0016455
36. Nishigaki Y., Yamada Y., Fuku N., Matsuo H., Segawa T., Watanabe S., Kato K., Yokoi K., Yamaguchi S., Nozawa Y., Tanaka M. Mitochondrial haplogroup N9b is protective against myocardial infarction in Japanese males. *Hum Genet*. 2007; 120(6):827-836. doi: 10.1007/s00439-006-0269-z.
37. Sawabe M., Tanaka M., Chida K., Arai T., Nishigaki Y., Fuku N., Mieno M.N., Kuchiba A., Tanaka N. Mitochondrial haplogroups A and M7a confer a genetic risk for coronary atherosclerosis in the Japanese elderly: an autopsy study of 1,536 patients. *J AtherosclerThromb*. 2011;18(2):166-75 https://doi.org/10.5551/jat.6742
38. Bilal E., Rabadan R., Alexe G., Fuku N., Ueno H., Nishigaki Y., Fujita Y., Ito M., Arai Y., Hirose N., Ruckenstein A., Bhanot G., Tanaka M. Mitochondrial DNA haplogroup D4a is a marker for extreme longevity in Japan. *PLoS ONE*. 2008;3(6): e2421. doi: 10.1371/journal.pone.0002421
39. Palacín M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011;11(1):176-181. doi: 10.1016/j.mito.2010.09.004
40. M.V. Golubenko, R.R. Salakhov, O.A. Makeeva, I.A. Goncharova, V.V. Kashtalov, O.L. Barbarash, V.P. Puzyrev Association of mitochondrial DNA polymorphism with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis. *Molecular Biology*. 2015;49(6): 968-977 doi: 10.7868/S0026898415050080 (In Russian).
41. Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B., Díaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodríguez I., López-Larrea C., Cannata-Andía J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martínez-Camblor P., Coto E. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011; 11(1):176-181. doi:10.1016/j.mito.2010.09.004
42. Kazachkova N., Ramos A., Santos C., Lima M. Mitochondrial DNA damage patterns and aging: revising the evidences for humans and mice. *Aging and disease*. 2013; 4(6): 337-350. doi: 10.14336/AD.2013.0400337
43. Frahm T., Mohamed S.A., Bruse P., Gemünd C., Oehmichen M., Meissner C. Lack of age-related increase of mitochondrial DNA amount in brain, skeletal muscle and human heart. *Mechanisms of ageing and development*. 2005;126:1192-1200 .
44. Liu L-P, Cheng K., Ning M-A, Li H-H, Wang H-C, Li F, Chen S-Y, Qu F-L, Guo W-Y. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2017; 261:105-110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.013
45. Zhang Y, Guallar E., Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ilkhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur. Heart J.* 2017; 38(46):3443-3448. doi:10.1093/eurheartj/ehx354
46. Wang, L., Xie, L., Zhang, Q., Cai, X., Tang, Y., Wang, L., Gong, J. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in acute myocardial infarction patients. *CoronaryArtery Disease*. 2015; 26(4): 296-300. doi: 10.1097/MCA.0000000000000244
47. Yousefi S., Gold J.A., Andina N., Lee J.J., Kelly A.M., Kozłowski E., Schmid I., Straumann A., Reichenbach J., Gleich G.J., Simon H.U. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nature medicine*. 2008;14(9):949-953. doi: 10.1038/nm.1855.
48. Grishko V., Solomon M., Wilson G.L., LeDoux S.P., Gillespie M.N. Oxygen radical-induced mitochondrial DNA damage and repair in pulmonary vascular endothelial cell phenotypes. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2001;280(6):1300-1308. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1300 .

Для цитирования: А.В. Понасенко, А.В. Цепкина, Б.А.Тхоренко, М.В. Голубенко, Е.К. Губиева, Л.П. Трефилова. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 75-85. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85

To cite: A.V. Ponasenko, A.V. Tsepokina, B.A. Tkorenko, E.K. Gubieva, L.P. Trephilova. Variability of mitochondrial DNA in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 75-85. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85