<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77>
УДК 575.174.015.3:616.127-005.4

Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы Н с сердечной недостаточностью

М.В. Голубенко¹, Т.В. Шумакова¹, О.А. Макеева¹, Н.В. Тарасенко¹,
Р.Р. Салахов¹, В.М. Шипулин², М.С. Назаренко¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634050, Российская Федерация, Томск, наб. реки Ушайки, 10

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Патогенез атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) в значительной мере связан с окислительным стрессом и дисфункцией митохондрий. Митохондриальная ДНК, характеризующаяся высоким уровнем полиморфизма в популяциях человека, кодирует субъединицы дыхательной цепи митохондрий. Таким образом, митохондриальная ДНК может рассматриваться как кандидатный локус предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Цель исследования: провести анализ ассоциаций полиморфизма митохондриального генома с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) у пациентов с ИБС.

Материал и методы. Исследование проведено в двух группах индивидов: в группе пациентов с сочетанием ИБС и ХСН (175 человек) и в популяционной выборке жителей г. Томска (424 человека). Пациенты со II, III и IV функциональным классом ХСН, согласно классификации NYHA, составили 37, 50 и 13% соответственно. У всех пациентов проведено эхокардиографическое обследование, определен индекс массы тела и содержание липидных фракций в сыворотке крови. Средний возраст в группе пациентов составил 55,4 года, в популяционной выборке – 47,6 лет. Полиморфизм мтДНК изучали с помощью секвенирования гипервариабельного сегмента D-петли мтДНК и последующей классификации гаплотипов мтДНК по известным гаплогруппам. Сравнение частот гаплогрупп мтДНК в выборках проводили с помощью критерия χ^2 . Анализ ассоциаций генотипа с изменчивостью количественных признаков осуществляли с помощью дисперсионного анализа.

Результаты. У пациентов мужского пола выявлена более высокая по сравнению с популяцией частота гаплогруппы Н (45,86% – в группе пациентов и 35,4% – в популяции), а также суммарная частота ее подгрупп за вычетом наиболее частой подгруппы Н1 (36,94 и 25,22% соответственно). Для гаплогруппы Н в целом уровень значимости различий $p = 0,04$; отношение шансов OR = 1,55 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–2,34). Для гаплогруппы Н без подгруппы Н1 $p = 0,02$; OR = 1,74 (95% ДИ 1,12–2,70). Анализ количественных признаков выявил ассоциацию того же генетического маркера (гаплогруппа Н мтДНК) с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p = 0,03$) и уровнем триглицеридов (ТГ) ($p = 0,02$) в сыворотке крови у мужчин в популяционной выборке.

Заключение. Полученные результаты показывают, что принадлежность мтДНК к самой частой «европейской» гаплогруппе Н у мужчин может являться фактором риска для осложненного течения ИБС.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, митохондриальная ДНК, генетический полиморфизм.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН при частичной поддержке гранта РФФИ № 19-04-01322-А. Исследование выполнено с использованием образцов ДНК из биобанка «Биобанк населения Северной Евразии» и оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 2 от 26.03.2013 г.).
Для цитирования:	Голубенко М.В., Шумакова Т.В., Макеева О.А., Тарасенко Н.В., Салахов Р.Р., Шипулин В.М., Назаренко М.С. Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы H с сердечной недостаточностью. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):70–77. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77 .

Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: Association of haplogroup H with heart failure

Maria V. Golubenko¹, Tatyana V. Shumakova¹, Oksana A. Makeeva¹,
Nataliia V. Tarasenko¹, Ramil R. Salakhov¹, Vladimir M. Shipulin²,
Maria S. Nazarenko¹

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The pathogenesis of atherosclerosis and ischemic heart disease is associated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Mitochondrial DNA encodes subunits of mitochondrial respiratory chain and is highly polymorphic in human populations. Mitochondrial DNA can be considered a candidate genetic locus for predisposition to cardiovascular diseases.

Aim. To analyze the associations of the mitochondrial genome polymorphism and chronic heart failure in ischemic heart disease.

Material and Methods. The study included two groups of individuals: patients with a combination of ischemic heart disease and chronic heart failure ($n = 175$) and a population sample of residents of Tomsk ($n = 424$). Percentages of patients with chronic heart failure of NYHA classes II, III, and IV were 37%, 50%, and 13%, respectively. All patients underwent echocardiographic examination; body mass index and the lipid fractions in blood serum were determined. The average was 55.4 years in patients and 47.6 years in the population sample. Polymorphism of mtDNA was studied by sequencing the hypervariable segment of D-loop of mtDNA and subsequent classification of mtDNA haplotypes into the known haplogroups. The mtDNA haplogroup frequencies were compared between the samples using the Chi-square test. The associations of genotype with quantitative trait variability were analyzed by variance analysis.

Results. Male patients showed a higher frequency of haplogroup H compared to the population (45.86% in patients and 35.4% in population) and a higher total frequency of haplogroup H subgroups except the most frequent subgroup H1 (36.94% and 25.22%, respectively). The values of significance level (p -value) and odds ratio (OR) were determined as follows: $p = 0.04$; odds ratio OR = 1.55 (95% confidence interval (CI) 1.02–2.34) for haplogroup H as a whole; $p = 0.02$; OR = 1.74 (95% CI 1.12–2.70) for haplogroup H without subgroup H1. Analysis of quantitative traits revealed the associations of the same genetic marker (mtDNA haplogroup H) with the levels of high-density lipoproteins ($p = 0.03$) and triglycerides ($p = 0.02$) in blood serum of men in the population sample.

Conclusion. The obtained results suggested that the most frequent European mtDNA haplogroup H may be a risk factor for the complications of ischemic heart disease in men.

Keywords:	ischemic heart disease, chronic heart failure, mitochondrial DNA, genetic polymorphism.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was performed in a framework of Basic Research Program of the Russian Academy of Sciences and was supported, in part, by RFBR grant to the project No. 19-04-01322-A. The study was performed using DNA samples from the biocollection "Biobank of the North Eurasia population" and equipment of the Core Facility "Medical Genomics" in the Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRC (protocol No. 2 from 26.03.2013).

For citation:

Golubenko M.V., Shumakova T.V., Makeeva O.A., Tarasenko N.V., Salakhov R.R., Shipulin V.M., Nazarenko M.S. Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: Association of haplogroup H with heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):70–77. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77>.

Введение

Исследование генетической основы многофакторных заболеваний представляет собой сложную проблему, в первую очередь, из-за высокой гетерогенности как со стороны фенотипа, так и со стороны генотипа, а также из-за того, что в формировании подверженности многофакторным болезням ненаследственные факторы (окружающая среда и образ жизни) играют не меньшую роль, чем генотип. Тем не менее исследования в этой области идентифицируют все новые гены и генные варианты, влияющие на риск развития отдельных фенотипов и их сочетаний. Каждый из этих вариантов обычно имеет небольшой эффект, однако их совместное использование в мультигенных шкалах оценки риска помогает выявить индивидов со значительно повышенным наследственно обусловленным риском развития заболевания [1].

В патогенезе заболеваний сердечно-сосудистого континуума, в частности атеросклероза, существенную роль играет окислительный стресс, который, в свою очередь, возникает как результат действия различных физиологических факторов, одним из которых является производство активных форм кислорода в митохондриях. Окислительный стресс может приводить к эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [2–4]. Митохондриальный геном кодирует белки комплексов дыхательной цепи и, соответственно, задействован в фундаментальных процессах энергетического обмена. Таким образом, митохондриальная ДНК может рассматриваться как кандидатный локус предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Высокий уровень полиморфизма мтДНК в популяциях и его географическая дифференциация, а также особенности митохондриальной генетики, такие как наследование по материнской линии и многокопийность митохондриального генома, усложняют задачу поиска функционально значимых вариантов. Наследование мтДНК по материнской линии в отсутствие рекомбинации приводит к последовательному накоплению мутаций в гаплотипах, что позволяет построить родословное (филогенетическое) древо этих гаплотипов. Отдельные ветви этого древа обозначены как гаплогруппы. Генотипирование мтДНК позволяет локализовать индивидуальные гаплотипы на родословном древе мтДНК человека, и принадлежность мтДНК индивида к какой-либо гаплогруппе означает, что она несет набор вариантов по сравнению с предковой последовательностью мтДНК, характерных для всех мтДНК этой гаплогруппы.

Цель исследования: анализ ассоциаций полиморфизма митохондриального генома с таким патологическим фенотипом сердечно-сосудистого континуума, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Группа 175 пациентов с сочетанием ИБС и ХСН не ниже II класса по классификации NYHA (New York Heart Association) была сформирована по мере поступления больных на оперативное лечение в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Диагноз ИБС ставили на основании результатов клинко-инструментального обследования в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. В выборке преобладали мужчины (90%), средний возраст составил $55,4 \pm 7,8$ лет. У 94% пациентов в анамнезе были перенесенные инфаркты миокарда (один или несколько). Аортокоронарное шунтирование (АКШ) проведено у 87% пациентов, в том числе АКШ в сочетании с резекцией аневризмы левого желудочка – у 31% пациентов. У 50% пациентов выявлена ХСН III функционального класса, у 37% – ХСН II функционального класса, у 13% – ХСН IV функционального класса. У 41% пациентов был диагностирован сахарный диабет 2-го типа, 86% пациентов имели дислипидемию, 82% – артериальную гипертензию. У всех пациентов проведено эхокардиографическое обследование, определены индекс массы тела и содержание липидных фракций в сыворотке крови.

В качестве контрольной группы была использована популяционная выборка, сформированная из жителей г. Томска в возрасте от 22 до 74 лет численностью 424 человека (средний возраст – 47 ± 10 лет, 54% мужчин и 46% женщин). Выборка сформирована на основе образцов из биобанка НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ «Биобанк населения Северной Евразии». У всех индивидов было проведено эхокардиографическое исследование, определены липидный спектр в сыворотке крови и уровень глюкозы натощак, рассчитан индекс массы тела, измерено артериальное давление.

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 2 от 26.03.2013 г.).

Для определения и классификации генотипа мтДНК осуществляли секвенирование первого гипервариабельного сегмента D-петли мтДНК (позиции 16024–16400 по референсной последовательности) методом Сэнгера на автоматическом ДНК-анализаторе (Life Technologies) в центре коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Реакцию секвенирования проводили с набором флуоресцентно меченных ddNTP (Big Dye Terminators v.3.1 RR kit) по протоколу производителя (Life Technologies). После этого выполняли сравнение последовательностей ДНК обследованных индивидов с референсной последовательностью митохондриального генома человека [5] и на основе отличий от референсной последовательности определяли принадлежность выявленных гаплотипов мтДНК (митотипов) к отдельным

гаплогруппам мтДНК в соответствии с принятой классификацией мтДНК [6]. Затем осуществляли генотипирование отдельных полиморфных сайтов мтДНК, приводящих к изменению сайтов рестрикции для эндонуклеаз, чтобы подтвердить принадлежность индивидуальных гаплотипов к данным гаплогруппам. Использовали последовательности праймеров и эндонуклеазы из статьи А. Torroni и соавт. [7].

В качестве митохондриальных генетических маркеров для анализа ассоциаций с фенотипами сердечно-сосудистого континуума использовали принадлежность мтДНК индивидов к основным распространенным у европеоидов гаплогруппам мтДНК (Н и ее подгруппа Н1, Н без Н1, HV0, J, T, U и ее подгруппы U2e, U4, U5, U-K). Сравнение частот анализируемых маркеров между больными и контролем, а также между подгруппами пациентов было проведено с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Анализ ассоциаций генетических маркеров с количественными признаками (индекс массы тела, липидный спектр крови, эхокардиографические параметры, артериальное давление) осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, отдельно у мужчин и женщин. Если распределение отклонялось от нормального, проводили предварительное логарифмирование значений признака.

Результаты и обсуждение

Данные о распределении генотипов мтДНК, принадлежащих к различным гаплогруппам в исследованных выборках, представлены в таблице 1. Частоты гаплогрупп мтДНК приведены как в общих выборках, так и отдельно для мужчин и женщин (в связи с тем, что пациентов с ИБС женского пола было всего 18 человек, расчеты для этой группы не проводили).

Таблица 1. Частоты гаплогрупп мтДНК в исследованных выборках (%)

Table 1. MtDNA haplogroup frequencies in the studied groups (%)

Выборка Sample	Н (общая) Total	Н* (-Н1)	Н1	HV0	J	T	U (общая) Total	U2e	U4	U5	U-K
Популяция, общая, n = 424 Population, total, n = 424	38,68	26,65	12,03	3,07	7,31	9,91	24,76	1,42	2,59	12,26	4,71
Популяция, мужчины, n = 226 Population, males, n = 226	35,40	25,22	10,18	2,21	8,41	11,06	27,43	0,88	3,54	11,95	5,75
Популяция, женщины, n = 198 Population, females, n = 198	42,42	28,28	14,14	4,04	6,06	8,59	21,72	2,02	1,52	12,63	3,54
Больные ИБС, общая, n = 175 IHD patients, total, n = 175	44,57	35,43	9,14	1,14	7,43	7,43	23,43	1,14	2,29	10,86	4,57
Больные ИБС, мужчины, n = 157 IHD patients, males, n = 157	45,86	36,94	8,92	0,64	6,37	7,01	22,93	1,27	1,91	11,46	4,46

Примечание: частоты отдельных гаплогрупп приведены в процентах от общей численности выборки. Жирным шрифтом выделены значения, статистически отличающиеся ($p < 0,05$) от значений в выборке мужчин из популяции.

Note: haplogroup frequencies are given as a percentage of the total sample size. The values, which statistically differ ($p < 0.05$) from the values in males from the population sample are highlighted in bold.

Наиболее частой гаплогруппой мтДНК в изученных группах, как и в большинстве популяций европейского происхождения, является гаплогруппа Н: в среднем около 40% от выборки. Гаплогруппа Н далее может быть разделена на большое число подгрупп, самой частой из которых является Н1 (около 10%). В таблице 1 кроме общей частоты гаплогруппы Н приведены отдельно данные для гаплогруппы Н1 и суммарная частота остальных подгрупп Н.

Вторая по распространенности гаплогруппа мтДНК в европейских популяциях – это гаплогруппа U. Ее общая частота у русских составляет около 25%, и полученные нами данные согласуются с этими значениями. В гаплогруппе U также можно выделить отдельные гаплогруппы, самая частая из которых встречается у русских – U5 (более 10%). В таблице 1 отдельно приведены данные о субгаплогруппах U2e, U4, U5 и U-K.

Следующие по распространенности в популяциях Европы, в частности у русских, – это гаплогруппы J и T,

которые являются ветвями одного кластера и вместе составляют до 20% от численности выборок. Относительно редкой является гаплогруппа HV0, частота которой обычно не превышает 5%. Кроме этих гаплогрупп в выборках были зарегистрированы в единичных случаях редкие гаплогруппы W, I, X, а также в небольшом количестве (в сумме около 6%) различные гаплогруппы мтДНК восточноевразийского («монголоидного») происхождения: A, C, D, F, G, Z. Данные по этим редким линиям не приведены в таблице 1.

Сравнение частот гаплогрупп в общей группе пациентов и в популяционной выборке, а также в подгруппах мужчин выявило единственное статистически значимое различие: общая частота гаплогруппы Н, а также суммарная частота ее подгрупп за вычетом Н1 (обозначена в таблице как Н*) у пациентов мужчин была выше (45,86 и 36,94% соответственно), чем у мужчин в общей популяции (35,40 и 25,22% соответственно). Для гаплогруппы Н в целом значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса

составило 4,21 ($p = 0,04$); отношение шансов OR = 1,55 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–2,34). Для гаплогруппы Н без подгруппы Н1 $\chi^2 = 5,51$ ($p = 0,02$); OR = 1,74 (95% ДИ 1,12–2,70). При этом частота субгаплогруппы Н1 практически не различалась между группой пациентов и популяцией. Таким образом, принадлежность генотипа мтДНК пациента к гаплогруппе Н, за исключением Н1, можно рассматривать как возможный фактор риска развития тяжелой ХСН у мужчин с ИБС после инфаркта миокарда.

Анализ ассоциаций изменчивости количественных показателей с генотипом проводили в группе пациентов мужчин. Были проанализированы эхокардиографические параметры миокарда (толщина стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, конечный систолический и диастолический размер левого желудочка, фракция выброса левого желудочка), а также индекс массы миокарда, индекс массы тела, уровень общего холестерина и липидных фракций в сыворотке крови. Проведенный анализ не выявил статистически значимых ассоциаций генотипа мтДНК ни с одним из исследованных показателей.

Анализ ассоциаций в популяционной выборке отдельно для мужчин и женщин был проведен для тех же показателей, а также для уровня глюкозы натощак. Было выявлено две статистически значимые ассоциации для показателей липидного спектра, которые проявлялись только у мужчин: индивиды с мтДНК, принадлежащей к гаплогруппе Н (но не Н1) имели несколько более высокое значение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и несколько более низкое значение уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови по сравнению с представителями всех остальных гаплогрупп мтДНК (табл. 2). Отсутствие ассоциаций в группе пациентов может быть обусловлено тем, что большинство пациентов с ИБС принимают липидснижающие лекарственные препараты. Также следует отметить, что мы не можем исключить аналогичного эффекта для женщин, но небольшое число женщин в группе пациентов не позволило провести для них анализ ассоциаций с генотипом мтДНК.

Таблица 2. Ассоциации полиморфизма мтДНК с показателями липидного спектра у мужчин популяционной выборки

Table 2. Associations of mtDNA polymorphism with the parameters of blood lipid profile in men from the population sample

Показатели Trait	Гаплогруппа Н* (без Н1), $n = 80$ Haplogroup Н* (except Н1), $n = 80$	Остальные генотипы мтДНК, $n = 125$ All other mtDNA genotypes, $n = 125$	Уровень значимости p -value (p)
ЛПВП HDL	1,39 ± 0,34	1,28 ± 0,35	0,03
ТГ TG	5,09 ± 0,16	5,15 ± 0,18	0,02

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при проведении дисперсионного анализа, показатель триглицеридов был логарифмирован.

Note: p – p -value for analysis of variance, HDL – high-density lipoproteins, TG – triglycerides. The TG values were in logarithmic form.

Выявленные различия в уровне липидных фракций между разными гаплогруппами мтДНК невелики, и это говорит о малой величине эффекта митохондриального генотипа в отношении изменчивости данных количественных признаков. Тем не менее, интересно, что ассоциация

была выявлена с тем же генотипом (гаплогруппа Н*), что и при сравнении частот гаплогрупп в дизайне «случай – контроль». Однако в случае липидного спектра этот генотип имеет скорее благоприятный «антиатерогенный» эффект. Объяснение этого противоречия может быть связано с особенностями функционирования дыхательной цепи митохондрий. Известно, что у носителей гаплогруппы Н выше уровень поглощения кислорода, т. е. более эффективно работает дыхательная цепь, однако при этом производство активных форм кислорода тоже увеличивается и, как следствие, усиливается окислительный стресс [8]. ТГ являются основным источником энергии (энергетическим субстратом) в организме. ЛПВП, с другой стороны, могут обладать не только непосредственно антиатерогенным, но и антиоксидантным эффектом благодаря наличию в их составе параоксоназы и витамина Е [9]. Таким образом, выявленные ассоциации могут косвенно свидетельствовать об изменении липидного спектра при более интенсивной работе дыхательной цепи вследствие ускоренного потребления ТГ тканями и повышения уровня ЛПВП в ответ на окислительный стресс.

Обращает на себя внимание тот факт, что ассоциация патологического фенотипа с полиморфизмом мтДНК была выявлена для гаплогруппы мтДНК (Н), которая является самой частой в европейских популяциях. При этом она одна из самых эволюционно молодых: оценка возраста этой гаплогруппы составляет около 25 тыс. лет, и считается, что она была распространена в Европе еще до последнего ледникового периода. Предполагается, что носители гаплогруппы Н, пережившие этот период в «рефугиуме» на юге Европы, затем расселились по освободившейся от ледника территории [10].

Гаплогруппа Н принадлежит к крупной ветви HV на родословном древе мтДНК человека, и все мтДНК этой ветви несут нуклеотидную замену T14766C, приводящую к замене аминокислоты Thr7Ile в цитохроме b, который входит в состав комплекса III дыхательной цепи. Гаплогруппа Н далее характеризуется заменой G2706A в гене 16S рРНК. Гаплогруппа Н1 определяется заменой G3010A в том же гене, то есть мтДНК, принадлежащие к гаплогруппе Н1, имеют обе эти замены. Сочетание этих вариантов (или каждый из них по отдельности) может оказывать влияние на вторичную структуру 16S рРНК. В частности, позиция 3010 в геномной последовательности мтДНК соответствует нуклеотиду 1340 в 16S рРНК, который образует водородную связь с нуклеотидом 1357 в одной из шпилек [11].

Кроме того, нуклеотиды 2706 и 3010 находятся в участках, кодирующих митохондриальные пептиды – сигнальные молекулы, обладающие нейропротекторными и кардиопротекторными свойствами [12]. В частности, замена G2706A в гене хуманина (24 аминокислоты, кодируется нуклеотидами 2634–2707) приводит к образованию стоп-кодона, общего с универсальным генетическим кодом, что делает возможной трансляцию этого пептида в цитоплазме (без этой замены стоп-кодон распознается только митохондриальными рибосомами). Замена G3010A входит в ген пептида SHLP6 (20 аминокислот, кодируется нуклеотидами 2992–3051), хотя она и не меняет аминокислотной последовательности этого пептида, но элиминирует CpG сайт, т. е. может иметь значение для метилирования мтДНК. Таким образом, мы видим, что частые, распространенные в европейской популяции варианты мтДНК потенциально могут влиять на

функцию митохондриального генома и кодируемых им белков. Очевидно, что эффект этих вариантов не может быть большим, так как правильное функционирование митохондрий критически важно для жизни клетки. Однако даже небольшие флуктуации в клеточном гомеостазе могут иметь значение для модуляции процессов более высокого уровня.

Результаты ассоциативных и функциональных исследований подтверждают эту гипотезу. Показано, что в клетках, содержащих мтДНК гаплогруппы Н, выше продукция АТФ и АФК [13]. Отмечено, что у носителей гаплогруппы Н значительно выше уровень окислительных повреждений мтДНК [8]. В российской популяции отмечено, что гаплогруппа Н встречалась статистически значимо чаще у больных ИБС по сравнению с контрольной группой [14]. Ранее была выявлена ассоциация гаплогруппы Н с инфарктом миокарда в молодом возрасте (до 55 лет) у курящих мужчин [15]. Более того, лица с гаплогруппой Н1 имели более высокую вероятность развития повторных сердечно-сосудистых катастроф в течение года после эпизода острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [16]. Н1 может быть также фактором риска ранней внезапной сердечной смерти (до 55 лет) [17]. Также была показана ассоциация гаплогруппы Н с ишемической и дилатационной кардиомиопатиями [18, 19].

В популяции Финляндии в группе долгожителей гаплогруппа Н встречалась статистически значимо реже, чем в группе лиц среднего возраста и в группе несовершеннолетних [20]. Также было отмечено, что среди лиц старческого возраста у татар частота гаплогруппы Н была значимо ниже [21]. Как и упомянутые исследования, полученные нами результаты свидетельствуют о неблагоприятном эффекте гаплогруппы Н мтДНК в отношении сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом и пожилом возрасте.

В эволюционной медицине, рассматривающей болезнь как результат конфликта между современными условиями среды и геномом, несущим варианты, имев-

шие селективное преимущество в прошлом, существует гипотеза так называемых «экономных» генотипов, предложенная Дж. Нилом, согласно которой генотипы, обладающие большей приспособленностью на ранних этапах эволюции человека, стали невыгодными в современном обществе, в котором нет недостатка пищи, а физическая активность у многих людей снижена. В частности, этим объясняют рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа в современных популяциях [22]. К полиморфизму мтДНК, непосредственно связанной с энергетическим, углеводным и липидным обменом, также можно применить эту гипотезу: более эффективная работа дыхательной цепи, выгодная на раннем этапе развития человечества, становится фактором риска в современных условиях, для которых характерен избыток калорий в пище и недостаток физической активности [23]. Кроме того, увеличение средней продолжительности жизни способствует повышению заболеваемости, связанной с «болезнями позднего возраста», в патогенезе которых задействован окислительный стресс, и к которым относятся в том числе сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, преобладание гаплогруппы Н в современных европейских популяциях может быть результатом селективного преимущества в прошлом, обусловленного более эффективной работой митохондрий. Однако теперь, с изменением условий жизни, на первый план выходят отрицательные побочные эффекты этого генотипа, связанные с окислительным стрессом.

Заключение

Проведенное исследование показало, что принадлежность мтДНК к гаплогруппе Н у мужчин может являться фактором риска для осложненного течения ИБС. Таким образом, самый частый генотип мтДНК европейцев – гаплогруппа Н (за исключением Н1), по-видимому, вносит небольшой, но значимый вклад в подверженность ИБС и ее осложнению – ХСН.

Литература

1. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat. Genet.* 2018;50(9):1219–1224. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z.
2. Fearon I.M., Faux S.P. Oxidative stress and cardiovascular disease: Novel tools give (free) radical insight. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2009;47(3):372–381. DOI: 10.1016/j.jmcc.2009.05.013.
3. Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Therapeutic implications. *Ann. Med.* 2011;43(4):259–272. DOI: 10.3109/07853890.2010.543920.
4. Mohammed S.A., Ambrosini S., Lüscher T., Paneni F., Costantino S. Epigenetic control of mitochondrial function in the vasculature. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:28. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00028.
5. 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: 10.1038/13779.
6. Van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat.* 2009;30(2):E386–394. DOI: 10.1002/humu.20921.
7. Torroni A., Huoponen K., Francalacci P., Petrozzi M., Morelli L., Scozzari R. et al. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. *Genetics.* 1996;144(4):1835–1850. DOI: 10.1093/genetics/144.4.1835.
8. Martínez-Redondo D., Marcuello A., Casajús J.A., Ara I., Dahmani Y., Montoya J. et al. Human mitochondrial haplogroup H: The highest VO₂max consumer – is it a paradox? *Mitochondrion.* 2010;10(2):102–107. DOI: 10.1016/j.mito.2009.11.005.
9. Kudinov V.A., Alekseeva O.Y., Torkhovskaya T.I., Baskaev K.K., Artyushev R.I., Saburina I.N. et al. High-density lipoproteins as homeostatic nanoparticles of blood plasma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8737. DOI: 10.3390/ijms21228737.
10. Achilli A., Rengo C., Magri C., Battaglia V., Olivieri A., Scozzari R. et al. The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *Am. J. Hum. Genet.* 2004;75(5):910–918. DOI: 10.1086/425590.
11. Elson J.L., Smith P.M., Greaves L.C., Lightowlers R.N., Chrzanoska-Lightowlers Z.M., Taylor R.W. et al. The presence of highly disruptive 16S rRNA mutations in clinical samples indicates a wider role for mutations of the mitochondrial ribosome in human disease. *Mitochondrion.* 2015;25:17–27. DOI: 10.1016/j.mito.2015.08.004.
12. Minasyan L., Sreekumar P.G., Hinton D.R., Kannan R. Protective mechanisms of the mitochondrial-derived peptide humanin in oxidative and endoplasmic reticulum stress in RPE cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017;2017:1675230. DOI: 10.1155/2017/1675230.
13. Arning L., Haghikia A., Taherzadeh-Fard E., Saft C., Andrich J., Pula B. et al. Mitochondrial haplogroup H correlates with ATP levels and age at onset in Huntington disease. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010;88(4):431–436. DOI: 10.1007/s00109-010-0589-2.
14. Майкова Е.В. Биохимические и генетические маркеры изменения активности антиоксидантной системы крови при ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань; 2012:24.
15. Palacín M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B. et al. 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.

16. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О. А., Гончарова И.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. и др. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. *Молекулярная биология*. 2015;49(6):968–976. DOI: 10.7868/S0026898415050080.
17. Голубенко М.В., Бабушкина Н.П., Зарубин А.А., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Маркова В.В. и др. Ассоциация вариантов гаплогруппы H1 митохондриальной ДНК с риском сердечно-сосудистых катастроф. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(4):19–31. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2.
18. Fernández-Caggiano M., Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I., Crespo-Leiro M.G., Paniagua M.J., Grille Z. et al. Mitochondrial haplogroups H and J: Risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012;7(8):e44128. DOI: 10.1371/journal.pone.0044128.
19. Govindaraj P., Rani B., Sundaravadivel P., Vanniarajan A., Indumathi K.P., Khan N.A. et al. Mitochondrial genome variations in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mitochondrion*. 2019;48:51–59. DOI: 10.1016/j.mito.2019.03.003.
20. Niemi A.K., Hervonen A., Hurme M., Karhunen P.J., Jylhä M., Majamaa K. Mitochondrial DNA polymorphisms associated with longevity in a Finnish population. *Hum. Genet.* 2003;112(1):29–33. DOI: 10.1007/s00439-002-0843-y.
21. Паук В.В. Молекулярно-генетические основы долголетия по полиморфизму ядерного и митохондриального геномов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа; 2007:23.
22. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека. *Генетика*. 2011;47(12):1573–1585.
23. Wallace D.C. Bioenergetics in human evolution and disease: implications for the origins of biological complexity and the missing genetic variation of common diseases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2013;368(1622):20120267. DOI: 10.1098/rstb.2012.0267.

References

1. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat. Genet.* 2018;50(9):1219–1224. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z.
2. Fearon I.M., Faux S.P. Oxidative stress and cardiovascular disease: Novel tools give (free) radical insight. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2009;47(3):372–381. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.05.013.
3. Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Therapeutic implications. *Ann. Med.* 2011;43(4):259–272. DOI: 10.3109/07853890.2010.543920.
4. Mohammed S.A., Ambrosini S., Lüscher T., Paneni F., Costantino S. Epigenetic control of mitochondrial function in the vasculature. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:28. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00028.
5. 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: 10.1038/13779.
6. Van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat.* 2009;30(2):E386–394. DOI: 10.1002/humu.20921.
7. Torroni A., Huoponen K., Francalacci P., Petrozzi M., Morelli L., Scozzari R. et al. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. *Genetics*. 1996;144(4):1835–1850. DOI: 10.1093/genetics/144.4.1835.
8. Martínez-Redondo D., Marcuello A., Casajús J.A., Ara I., Dahmani Y., Montoya J. et al. Human mitochondrial haplogroup H: The highest VO₂max consumer – is it a paradox? *Mitochondrion*. 2010;10(2):102–107. DOI: 10.1016/j.mito.2009.11.005.
9. Kudinov V.A., Alekseeva O.Y., Torkhovskaya T.I., Baskaev K.K., Artyushov R.I., Saburina I.N. et al. High-density lipoproteins as homeostatic nanoparticles of blood plasma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8737. DOI: 10.3390/ijms21228737.
10. Achilli A., Rengo C., Magri C., Battaglia V., Olivieri A., Scozzari R. et al. The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *Am. J. Hum. Genet.* 2004;75(5):910–918. DOI: 10.1086/425590.
11. Elson J.L., Smith P.M., Greaves L.C., Lightowlers R.N., Chrzanowska-Lightowlers Z.M., Taylor R.W. et al. The presence of highly disruptive 16S rRNA mutations in clinical samples indicates a wider role for mutations of the mitochondrial ribosome in human disease. *Mitochondrion*. 2015;25:17–27. DOI: 10.1016/j.mito.2015.08.004.
12. Minasyan L., Sreekumar P.G., Hinton D.R., Kannan R. Protective mechanisms of the mitochondrial-derived peptide humanin in oxidative and endoplasmic reticulum stress in RPE cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017;2017:1675230. DOI: 10.1155/2017/1675230.
13. Arning L., Haghighi A., Taherzadeh-Fard E., Saft C., Andrich J., Pula B. et al. Mitochondrial haplogroup H correlates with ATP levels and age at onset in Huntington disease. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010;88(4):431–436. DOI: 10.1007/s00109-010-0589-2.
14. Maykova E.V. Biochemical and genetic markers of changing the anti-oxidant system activity in the ischemic heart disease: Abstr. ... Cand. Biol. Nauk. Kazan; 2012:24 (In Russ.).
15. Palacin M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B. et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011;11(1):176–81. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.004.
16. Golubenkov M.V., Salakhov R.R., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. et al. Mitochondrial DNA polymorphism association with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis. *Mol. Biol. (Mosk.)*. 2015;49(6):867–874 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0026893315050088.
17. Golubenkov M.V., Babushkina N.P., Zarubin A.A., Salakhov R.R., Makeeva O.A., Markova V.V. et al. Association of the mitochondrial DNA haplogroup H1 variants with the risk of acute cardiovascular events. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):19–31 (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2.
18. Fernández-Caggiano M., Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I., Crespo-Leiro M.G., Paniagua M.J., Grille Z. et al. Mitochondrial haplogroups H and J: Risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012;7(8):e44128. DOI: 10.1371/journal.pone.0044128.
19. Govindaraj P., Rani B., Sundaravadivel P., Vanniarajan A., Indumathi K.P., Khan N.A. et al. Mitochondrial genome variations in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mitochondrion*. 2019;48:51–59. DOI: 10.1016/j.mito.2019.03.003.
20. Niemi A.K., Hervonen A., Hurme M., Karhunen P.J., Jylhä M., Majamaa K. Mitochondrial DNA polymorphisms associated with longevity in a Finnish population. *Hum. Genet.* 2003;112(1):29–33. DOI: 10.1007/s00439-002-0843-y.
21. Паук В.В. Молекулярно-генетическая основа долголетия по полиморфизму ядерного и митохондриального геномов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа; 2007:23 (In Russ.).
22. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека. *Russian Journal of Genetics*. 2011;47(12):1395–1405 (In Russ.).
23. Wallace D.C. Bioenergetics in human evolution and disease: implications for the origins of biological complexity and the missing genetic variation of common diseases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2013;368(1622):20120267. DOI: 10.1098/rstb.2012.0267.

Информация о вкладе авторов

Голубенко М.В. – концепция исследования, анализ данных, написание и доработка текста рукописи.

Шумакова Т.В. – выполнение экспериментальной работы по генотипированию мтДНК, анализ данных, участие в написании статьи.

Макеева О.А. – формирование групп для исследования, участие в обсуждении результатов.

Тарасенко Н.В. – проведение статистических расчетов, участие в обсуждении результатов и подготовке рукописи.

Information on author contributions

Golubenkov M.V. – study design, data analysis, writing, and revising the manuscript.

Shumakova T.V. – performing experiments on mtDNA genotyping, data analysis, and contribution to writing the manuscript.

Makeeva O.A. – assignment of study groups and contribution to the discussion of results.

Tarasenko N.V. – carrying out statistical calculations and contributing to the discussion of results and manuscript preparation.

Салахов Р.Р. – участие в интерпретации и обсуждении результатов, подготовка окончательного варианта рукописи.

Шипулин В.М. – организация и проведение обследования пациентов, формирование выборки для исследования.

Назаренко М.С. – обсуждение результатов, участие в написании текста статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за полученные результаты.

Salakhov R.R. – contributing to data interpretation, discussion of results, and preparing the final version of the manuscript.

Shipulin V.M. – organizing and performing patient examination and forming the study sample.

Nazarenko M.S. – discussion of results and contribution to writing the manuscript.

All authors have given their consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for the results.

Сведения об авторах

Голубенко Мария Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7692-9954.

E-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru.

Шумакова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2057-5923.

E-mail: tv.shumakova@mail.ru.

Макеева Оксана Алексеевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория наследственной патологии, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0719-9732.

E-mail: oksana.makeeva@medgenetics.ru.

Тарасенко Наталия Викторовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3605-5009.

E-mail: nataly.tarasenko@medgenetics.ru.

Салахов Рамиль Ринатович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9789-9555.

E-mail: ramil.salakhov@medgenetics.ru.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1956-0692, 0000-0001-9887-8214.

E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru.

Назаренко Мария Сергеевна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Голубенко Мария Владимировна, e-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru.

Information about the authors

Maria V. Golubenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7692-9954.

E-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru.

Tatyana V. Shumakova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2057-5923.

E-mail: tv.shumakova@mail.ru.

Oksana A. Makeeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Hereditary Pathology, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0719-9732.

E-mail: oksana.makeeva@medgenetics.ru.

Natalia V. Tarasenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3605-5009.

E-mail: nataly.tarasenko@medgenetics.ru.

Ramil R. Salakhov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9789-9555.

E-mail: ramil.salakhov@medgenetics.ru.

Vladimir M. Shipulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1956-0692, 0000-0001-9887-8214.

E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru.

Maria S. Nazarenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Maria V. Golubenko, e-mail maria.golubenko@medgenetics.ru.

Received October 13, 2021

Поступила 13.10.2021