



УДК 61:575, 616.1(047.31)

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2

М.В. Голубенко<sup>1,2</sup>,  
Н.П. Бабушкина<sup>1</sup>,  
А.А. Зарубин<sup>1</sup>,  
Р.Р. Салахов<sup>1</sup>,  
О.А. Макеева<sup>1</sup>,  
В.В. Маркова<sup>1</sup>,  
С.А. Афанасьев<sup>3</sup>,  
А.В. Понасенко<sup>2</sup>,  
В.П. Пузырев<sup>1</sup>

Ассоциация вариантов гаплогруппы Н1  
митохондриальной ДНК  
с риском сердечно-сосудистых катастроф

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), ул. Набережной реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация

<sup>3</sup> НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, д. 111-А, г. Томск, 634012, Российская Федерация.

Автор для переписки: М.В. Голубенко ([maria.golubenko@medgenetics.ru](mailto:maria.golubenko@medgenetics.ru))

#### Аннотация

**Актуальность:** Митохондрии играют главную роль в обеспечении клетки энергией, но в то же время являются источником свободных радикалов, увеличивающих окислительный стресс. Известно, что генотип митохондриальной ДНК может влиять на эффективность поглощения кислорода и синтеза АТФ. В предыдущих исследованиях было показано, что гаплогруппа Н1 мтДНК может являться фактором риска развития жизнеугрожающих состояний при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. **Цель исследования:** Выявить варианты мтДНК гаплогруппы Н1, влияющие на риск развития сердечно-сосудистых катастроф. **Материалы и методы** Проведено секвенирование полной последовательности мтДНК, принадлежащих к гаплогруппе Н1, в двух выборках: (1) индивиды, умершие от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет, либо имевшие повторные инфаркты миокарда или резкое прогрессирование сердечной недостаточности в течение года наблюдения после инфаркта миокарда; (2) индивиды старше 60 лет без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, либо дожившие до 90 лет. Выявленные гаплотипы мтДНК были классифицированы по субгаплогруппам Н1. Медианная сеть гаплотипов была построена в программе Network v5.0. **Результаты:** В исследованных группах было выявлено 13 различных субгаплогрупп мтДНК. В группе с сердечно-сосудистыми катастрофами частота встречаемости полиморфизма Т16189С составила 18,75%, по сравнению с выборкой долгожителей и индивидов без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (62,5%). Уровень значимости для

двустороннего точного критерия Фишера был равен 0,029. Других статистически значимых различий между группами не было выявлено. **Заключение:** Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфизм T16189C на фоне гаплогруппы H1 мтДНК может оказывать протективный эффект в отношении развития жизнеугрожающих состояний при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** митохондриальная ДНК; сердечно-сосудистые заболевания; генетический полиморфизм

**Благодарности:** Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН П.1 «Митохондриальная дисфункция и изменчивость митохондриального генома в развитии инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти». Для выполнения работы использованы образцы ДНК из биобанка населения Северной Евразии». Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

**Для цитирования:** Голубенко МВ, Бабушкина НП, Зарубин АА, 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

Maria V. Golubenko<sup>1,2</sup>,  
Nadezhda P. Babushkina<sup>1</sup>,  
Aleksei A. Zarubin<sup>1</sup>,  
Ramil R. Salakhov<sup>1</sup>,  
Oksana A. Makeeva<sup>1</sup>,  
Valentina V. Markova<sup>1</sup>,  
Sergei A. Afanasiev<sup>3</sup>,  
Anastasia V. Ponasenko<sup>2</sup>,  
Valery P. Puzyrev<sup>1</sup>

**Association of the mitochondrial DNA  
haplogroup H1 variants with the risk  
of acute cardiovascular events**

<sup>1</sup> Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Center,  
10 Ushayki River Embankment St., Tomsk, 634050, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,  
6 Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russia

<sup>3</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy  
of Sciences,  
111a Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia

Corresponding author: Maria V. Golubenko (maria.golubenko@medgenetics.ru)

## Abstract

**Background:** Mitochondria play a major role in providing cells with energy, but at the same time they are a source of free radicals that increase oxidative stress. It is known that the mitochondrial DNA genotype can affect the efficiency of oxygen uptake and ATP synthesis. In previous studies, it was shown that haplogroup H1 mtDNA may be a risk factor for the development of life-threatening conditions in cardiovascular diseases. **The aim of the study:** To identify mtDNA variants of the haplogroup H1 affecting the risk of acute cardiovascular events. **Materials and methods:** The complete sequence of mtDNAs belonging to the H1 haplogroup was

sequenced in two groups: (1) individuals who died of heart disease before the age of 55 years, or who had repeated myocardial infarction or heart failure progression within one year of follow-up after myocardial infarction; (2) individuals over 60 years without symptoms of cardiovascular disease, or surviving to 90 years. MtDNA haplotypes were revealed and classified by belonging to H1 subhaplogroups. Median-joining network was constructed in the program Network v5.0. **Results:** 13 different H1 subhaplogroups were identified in the studied samples. In the group with acute cardiovascular events, the incidence of T16189C polymorphism was 18.75%, compared with a sample of long-livers and individuals without symptoms of cardiovascular disease (62.5%). The significance level for the two-sided Fisher's exact test was 0.029. There were no other statistically significant differences between the groups. **Conclusion:** The results suggest that in case of mtDNA haplogroup H1 background, T16189C polymorphism can have a protective effect on the risk of life-threatening conditions in cardiovascular diseases.

**Keywords:** mitochondrial DNA; cardiovascular diseases; genetic polymorphism

**Acknowledgements:** The study was supported by the Complex Program for Basic Research of SB RAS, «Mitochondrial dysfunction and mitochondrial genome variability in the development of myocardial infarction and sudden cardiac death». For the study, the DNA samples from the collection «Biobank of Northern Eurasia population» were used. The study was performed using the equipment of the Tomsk NRMC Center for the common use of scientific facilities «Medical Genomics».

**For citation:** Golubenko MV, Babushkina NP, Zarubin AA, 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 Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2

**Введение.** Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере связано с функциональным состоянием митохондрий, которые должны обеспечивать энергетические потребности мышц (в том числе миокарда) и в то же время являются источником свободных радикалов, усиливающих окислительный стресс в клетке. Митохондрии обладают собственным генетическим аппаратом – митохондриальным геномом, который кодирует субъединицы комплексов дыхательной цепи, а также РНК, необходимые для процесса трансляции внутри митохондрий. Будучи подвержена воздействию активных форм кислорода, образующихся как побочные продукты окислительного фосфорилирования, мтДНК характеризуется высокой скоростью мутирования и, как следствие, высоким уровнем популяционного полиморфизма. В настоящее время на основе десятков тысяч полных последовательностей мтДНК человека

реконструировано родословное древо гаплотипов мтДНК (митотипов), «ветви» которого называются гаплогруппами. Каждая гаплогруппа характеризуется набором накопленных в процессе микроэволюции нуклеотидных замен, в том числе аминокислотных, а также замен в рибосомных и транспортных РНК, которые могут влиять и на эффективность белкового синтеза в митохондриях, и на функцию субъединиц дыхательной цепи, кодируемых мтДНК. Несмотря на то, что эти варианты являются нормальным популяционным полиморфизмом, т.е. не приводят к развитию наследственных митохондриальных заболеваний, в многочисленных работах было показано, что они могут в некоторой степени снижать или повышать эффективность синтеза АТФ и продукцию активных форм кислорода. В частности, были проведены эксперименты на гибридных клеточных линиях (в которых митохондрии были заменены на митохондрии с определенным

генотипом), которые продемонстрировали, что в клеточных культурах с мтДНК гаплогруппы J уровень продукции АТФ и активных форм кислорода был несколько ниже по сравнению с культурами, имевшими тот же самый ядерный геном, но содержащих мтДНК гаплогруппы H [1]. Также было показано, что гибридные линии с гаплогруппой J имели более высокую скорость роста при воздействии сублетальных доз ультрафиолетового излучения, по сравнению с H [2]. Сравнение гибридных культур с гаплогруппами T и H выявило более высокое число копий мтДНК в клетке, большую скорость роста культуры и меньшую чувствительность к окислительному стрессу у культур с гаплогруппой T [3].

Митохондриальные заболевания, вызванные мутациями мтДНК, зачастую имеют среди своих симптомов нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Например, одним из основных симптомов синдрома Кернса-Сейра является атрио-вентрикулярная блокада, и при этом заболевании высок риск внезапной сердечной смерти [4]. Другой митохондриальный синдром – MELAS, вызываемый наиболее частой митохондриальной мутацией A2343G, также может приводить к риску развития аритмии и внезапной сердечной смерти [5]. В целом можно сказать, что нарушения ритма сердца и кардиомиопатии довольно часто встречаются при мутациях мтДНК. Также недавно было показано, что если число копий мтДНК на клетку в лейкоцитах крови находится в нижнем 20% квантиле популяционного распределения этого показателя, то такие индивиды имеют более высокий риск внезапной смерти, по сравнению с верхним 20% квантилем (OR=2,24) [6].

Ассоциации полиморфизма мтДНК с многофакторными заболеваниями сердечно-сосудистой системы получены во многих исследованиях. Например, была показана связь атеросклероза и инфаркта миокарда с несколькими гаплогруппами мтДНК, в частности, с гаплогруппой H [7]. При изучении полиморфизма мтДНК в

выборке пациентов с ишемической кардиомиопатией было обнаружено, что гаплогруппа H чаще встречается у пациентов по сравнению с популяцией (фактор риска), а гаплогруппа J – реже, т.е. имеет протективный эффект [8]. В проведенных нами исследованиях, наиболее частая субгаплогруппа H (H1) показала ассоциацию с вероятностью повторных сердечно-сосудистых катастроф в течение года после инфаркта миокарда [9] и со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет [10]. Полиморфизм T16189C был ассоциирован с коронарным атеросклерозом у населения Саудовской Аравии [11] и с вероятностью повторных инфарктов в течение года у русских [9], а для гаплогруппы D в популяции японцев выявлен протективный эффект в отношении инфаркта миокарда [12]. Гаплогруппа H была также ассоциирована с гипертрофической кардиомиопатией в выборке датчан [13]. Эти факты свидетельствуют о том, что полиморфизм мтДНК вносит определенный вклад в предрасположенность к развитию критических состояний в сердечно-сосудистом континууме. Исходя из приведенных данных, наиболее интересной для исследования в этом направлении является гаплогруппа H1 – самая распространенная ветвь гаплогруппы H (около 10% в европейских популяциях), которая в наших предыдущих исследованиях была ассоциирована с сердечно-сосудистыми катастрофами [9, 14]. Учитывая, что в мтДНК отсутствует мейотическая рекомбинация, все возникшие мутации наследуются совместно в ряду поколений, и поэтому вновь возникающие варианты могут либо усиливать, либо ослаблять эффект «предыдущих» мутаций – такое взаимодействие можно назвать эпистазом.

**Целью данного исследования** было выявление возможных вариантов в «рисковой» гаплогруппе H1, которые позволили бы далее стратифицировать риск развития сердечно-сосудистых катастроф у обладателей мтДНК, принадлежащих к этой гаплогруппе.

### Материал и методы исследования.

Группа для анализа полной последовательности митохондриальной ДНК с помощью высокопроизводительного секвенирования была сформирована на основе коллекции образцов ДНК НИИ медицинской генетики «Биобанк населения Северной Евразии». Всего были исследованы образцы ДНК от 32 человек, мтДНК которых принадлежит к гаплогруппе Н1. В том числе, в группу с «неблагоприятным» течением сердечно-сосудистых заболеваний вошли 16 образцов ДНК от индивидов, имевших в анамнезе 2 инфаркта миокарда в течение года либо умерших от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет. «Контрольную» группу составили 16 образцов ДНК от индивидов, либо не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (в возрасте старше 55 лет), либо являвшихся долгожителями (старше 90 лет).

Для проведения высокопроизводительного секвенирования готовили ДНК-библиотеки на основе ПЦР-продуктов, охватывающих полную последовательность митохондриального генома. МтДНК амплифицировали в двух длинных фрагментах (9065 п.о. и 11170 п.о.) с использованием праймеров, описанных H. Stawski с соавт. [15], с помощью набора для long-range ПЦР «БиоМастер LR HS-ПЦР» (ООО «Биолабмикс», г. Новосибирск). ДНК-библиотеки готовили с помощью набора для ДНК-библиотек Nextera XT (Illumina), согласно экспериментальному протоколу Illumina (Human mtDNA Genome for the Illumina sequencing platform). Оценку качества ДНК-библиотек проводили с помощью прибора BioAnalyzer (Agilent). Высокопроизводительное секвенирование по технологии Illumina проводили на приборе MiSeq (MiSeq Micro Kit v.2 300 cycles).

Файлы в формате \*.fastq, сгенерированные в результате запуска прибора, анализировали с помощью программы для

анализа данных мтДНК mtDNA-server [16, 17]. После загрузки файлов программа самостоятельно выравнивает полученные прочтения на последовательность митохондриального генома и выявляет замены относительно референсной последовательности, классифицируя образцы по принадлежности к гаплогруппам мтДНК в соответствии с принятой в настоящее время номенклатурой [18, 19], а также оценивает возможную кросс-контaminaцию образцов.

**Результаты и их обсуждение.** В результате секвенирования были получены данные о полной последовательности мтДНК 32 образцов, принадлежащих к гаплогруппе Н1 мтДНК, в том числе 16 индивидов, имевших в анамнезе 2 инфаркта в течение года (10 человек) или умерших от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет (6 человек), и 16 образцов ДНК от индивидов, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (7 человек) или являвшихся долгожителями (7 человек) – условно «контрольная» группа. На основе этих данных была определена принадлежность всех выявленных гаплотипов мтДНК к определенным гаплогруппам, согласно принятой классификации [19]. Список нуклеотидных замен в исследованных образцах по сравнению с референсной последовательностью мтДНК [20] приведен в таблице. Кроме перечисленных в таблице замен, во всех образцах присутствовали также замены A263G, A750G, A1438G, A4769G, A8860G, A15326G, которые отличают референсную последовательность (H2a2) от «корневой» последовательности гаплогруппы Н. Только в одном образце (S12) в позиции 263 находился аденин – вероятно, вследствие повторной мутации. Неоднократное появление одинаковых нуклеотидных замен на разных ветвях филогении называется гомоплазией и связано с высокой скоростью мутирования мтДНК.

Таблица  
**Отличия исследованных образцов ДНК от референсной последовательности мтДНК  
и их принадлежность к субгаплогруппам H1**

Table

**Differences of the studied samples with the reference mtDNA sequence, and their H1  
subhaplogroups affiliation**

Обра- зец	Группа*	Нуклеотидные замены по сравнению с референсной последовательностью	Субгаплог- группа
S01	1	T195C, T292C, T477C, G3010A, T6671C, T16519C	H1c
S02	0	A249G, G3010A, A3796G, A8348G, C13027T, T16189C, T16356C, T16362C, T16519C	H1b1a
S03	0	G3010A, A14527G, T16519C	H1
S04	0	T152C, G3010A, T8538C, A16183C, T16189C, T16519C	H1
S05	0	G3010A, G5147A, G9026A, T16519C	H1
S06	0	T477C, G3010A, T16519C	H1c
S07	0	G3010A, G5460A, T16209C, C16256T, T16519C	H1e5
S08	0	G3010A, G5460A, G8251A, A16080G, T16189C, C16233T, T16356C	H1b2
S10	1	T146C, T152C, T477C, G3010A, T16519C	H1c
S11	1	T152C, T477C, G3010A, T16519C	H1c
S12	1	G3010A, A3796G, T16189C, T16356C, T16519C	H1b1
S13	1	A73G, A2581G, G3010A, A8271T, A16162G, T16519C	H1a2
S14	1	T152C, T477C, G3010A, C11516T, T16519C	H1c
S15	1	T146C, G3010A, T9631C, A16080G, A16183C, T16189C, T16356C	H1b2
S16	1	G3010A, A11930G, T16519C	H1
S17	1	T146C, G3010A, G7013A, G11914A, C14482T, A14564G, T16519C	H1h1
S18	1	A73G, G3010A, T6365C, T16209C, G16255A, T16519C	H1a1
S19	0	T146C, G3010A, G8251A, A16080G, T16189C, T16356C, T16519C	H1b2
S20	1	T477C, T650C, G3010A, A3282G, A10397G, G15930A, T16519C	H1c
S21	1	T146C, G2098A, G3010A, A7076G, G11914A, T16519C	H1n4
S22	1	G3010A, G3483A, G8573A, C9923T, C16320T, T16519C	H1u2
S23	1	C150T, G3010A, T11878C, C14097T, C14136T, G15323A, C16291T, A16299G, T16519C	H1m
S24	0	T152C, G3010A, G5780A, C8410T, G13708A, T16189C, T16519C	H1ap
S25	0	G709A, G3010A, A3796G, T16189C, T16356C, T16362C, T16519C	H1b1
S26	0	G3010A, A13716T, T16075C, C16111T, A16183C, T16189C, T16209C, T16356C, T16519C	H1b3
S27	0	T477C, G3010A, T16519C	H1c
S28	0	C150T, G3010A, G15323A, T16519C	H1m
S29	1	G3010A, T4859C, G7444A, C16188G, T16519C	H1q
S30	0	T146C, G3010A, T6221C, G8251A, A16080G, T16189C, T16356C	H1b2
S31	0	G3010A, A16183C, T16189C, T16519C	H1
S33	0	T152C, G3010A, A3796G, A8348G, A9667G, T16189C, T16356C, T16362C, T1619C	H1b1A
S34	1	T152C, G3010A, G8251A, T12408C, A16080G, C16179T, T16189C, G16196A, C16261T, T16356C	H1b2

Примечание: «0» – «здоровые» индивиды или долгожители; «1» – индивиды с повторными инфарктами или умершие от сердечно-сосудистых заболеваний.

Note: "0" – "healthy" individuals or centenarians; "1" – individuals with recurrent heart attacks or who have died from cardiovascular disease

Все образцы ДНК имели замену G3010A в гене 16S рибосомной РНК, которая определяет гаплогруппу H1 на филогенетическом древе мтДНК человека. Таким образом, мы сравнивали изменчивость мтДНК в пределах одного филогенетического кластера в группах лиц с «контрастными» фенотипами сердечно-сосудистой системы.

Анализ полученных последовательностей не выявил значительного преобладания какой-либо субгаплогруппы H1. Также не было показано различий между группами в количестве мутаций, приводя-

щих к заменам аминокислот в кодируемых мтДНК белках. Можно отметить, что субгаплогруппа H1c несколько чаще выявлялась в группе с неблагоприятным фенотипом (5 чел. из 16, по сравнению с 2 из 16 в «контрольной» группе), тогда как в «контроле» более часто были выявлены субгаплогруппы H1b: H1b1, H1b2 и H1b3 (7 чел. из 16, по сравнению с 3 чел. из 16 в группе с сердечно-сосудистыми катастрофами) (рисунок). Частота аллеля С в гипервариабельном сайте 16519 составила 75% в группе «ССЗ» (12 образцов из 16) и 87,5% в контроле (14 образцов из 16).

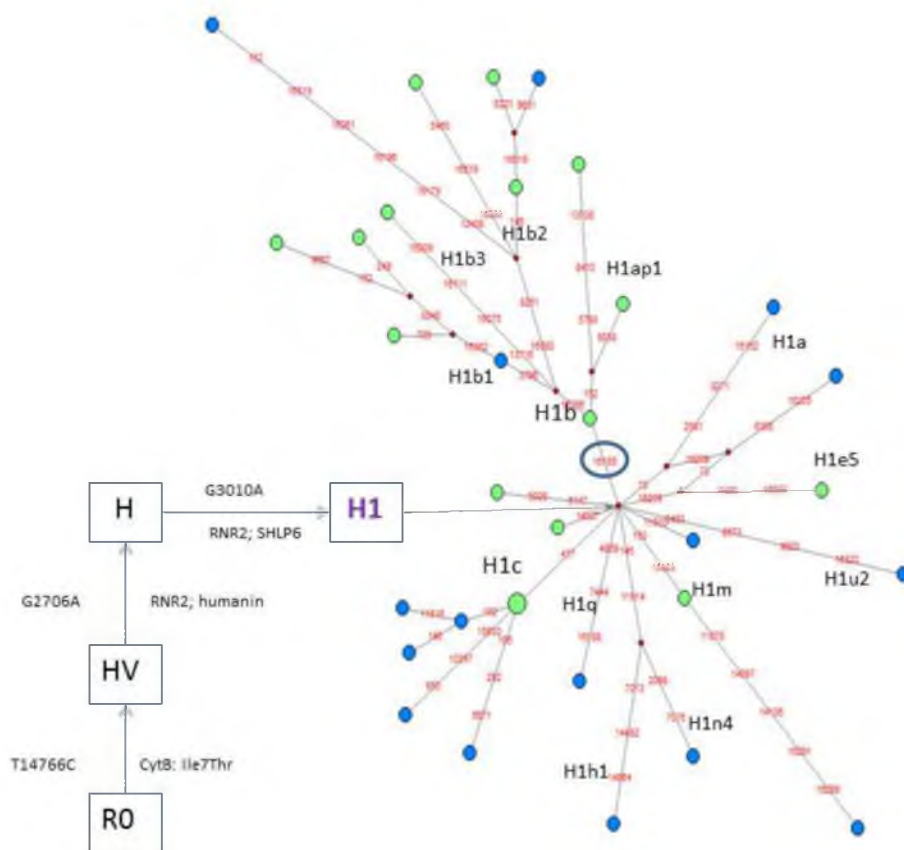


Рис. Медианная сеть выявленных гаплотипов мтДНК  
Fig. Median-joining network of identified mtDNA haplotypes

Частота аллеля С в гипервариабельном сайте 16189 была намного выше в «контрольной» группе (62,5%) по сравнению с выборкой «ССЗ» (18,75%). Несмотря на небольшой объем выборок, эти различия были статистически значимы: уровень значимости для двустороннего точно-

го критерия Фишера равнялся 0,029. Полиморфизм T16189C является общим для ветвей субгаплогруппы H1b, однако в «контрольной» группе он встретился также на фоне других субгаплогрупп H1. Таким образом, можно говорить о вероятном протективном эффекте этого варианта «на

фоне» гаплогруппы H1 в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Интересно, что в научных публикациях этот полиморфизм чаще ассоциирован с неблагоприятным эффектом – в частности, со сниженным количеством копий мтДНК [21]. Также полиморфизм T16189C известен как фактор риска для сахарного диабета 2 типа в европеоидных и монголоидных популяциях [22, 23]. Есть данные об ассоциации данной замены и полицитозинового тракта с коронарным атеросклерозом [11, 24]. Кроме того, вариант 16189C представляет собой по сути обратную мутацию, так как является «предковым» для всего человеческого вида: замена C16189T произошла на ранних этапах развития человечества и маркирует кластер L2'3'4'6, в который входит и супергаплогруппа L3, ставшая родоначальницей всех не-африканских мтДНК [25].

Гаплогруппа H1c (31% в группе больных и 14% в контрольной группе), с другой стороны, не имеет замены T16189C и определяется полиморфизмом T477C в главном некодирующем регионе митохондриального генома, на расстоянии примерно 300 п.н. от сайта связывания митохондриального фактора транскрипции mtTF1 (позиции 418-445), промотора L-цепи мтДНК (445-391) и origin репликации H-цепи (110-441). Стоит отметить тот факт, что в филогении мтДНК человека замена T477C встречается только один раз (а именно в гаплогруппе H1c), в то время как многие другие варианты, особенно в некодирующих регионах, встречаются на родословном древе мтДНК более одного раза. Это может быть косвенным доказательством неблагоприятного эффекта замены T477C. На настоящий момент неизвестно, входит ли этот нуклеотид в сайт связывания каких-либо регуляторных белков и влияет ли он на вторичную структуру области D-петли, однако недавно было показано, что область D-петли мтДНК связывает не только митохондриальные, но и ядерные факторы транскрипции [26].

Гаплогруппа H1 определяется заменой G3010A в гене 16S рРНК. Учитывая,

что гаплогруппа H в целом определяется в том числе заменой G2706A в том же гене, можно предположить, что сочетание этих вариантов может оказывать влияние на вторичную структуру 16S рРНК. Кроме того, известно, что эти нуклеотиды находятся в участках, кодирующих митохондриальные пептиды – сигнальные молекулы, обладающие кардиопротекторными свойствами [27]. В частности, замена G2706A в гене хуманина (2634-2707) приводит к образованию стоп-кодона, общего с универсальным генетическим кодом, что делает возможным трансляцию этого пептида не только в митохондриальном матриксе, но и в цитоплазме. Замена G3010A в гене SHLP6 (2992-3051), хотя и не меняет аминокислотной последовательности этого пептида, но убирает из нее CpG сайт, т.е. может иметь значение при условии метилирования мтДНК.

**Заключение.** В результате подробного анализа полных последовательностей мтДНК, принадлежащих к гаплогруппе H1, в группе индивидов с неблагоприятным течением сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркты в возрасте до 55 лет, а также повторные инфаркты в течение года, в том числе фатальные) в сравнении с группой долгожителей и индивидов, которые в пожилом возрасте не имели симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, нами выявлено неравномерное распределение индивидуальных гаплотипов мтДНК на филогенетическом древе. В группе «контроля», по сравнению с пациентами, преобладают гаплотипы H1, имеющие замену T16189C. Таким образом, хотя в целом гаплогруппа H1, как было показано ранее, может быть ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф, равно как и в целом вариант 16189C [9], сочетание H1 (т.е. варианта 3010A) и варианта 16189C на одном гаплотипе мтДНК можно рассматривать как фактор, снижающий этот риск. Гаплогруппа H1c, определяемая полиморфизмом T477C, напротив, может быть ассоциирована с повышенным риском. Для подтверждения этих ассоциаций, однако, требуются дополни-



тельные исследования на выборках большего объема. Полученные результаты подчеркивают возможность функциональной значимости некодирующих участков митохондриального генома, а также необходимость детального рассмотрения генотипа мтДНК в целом (как гаплотипа) в исследованиях ассоциаций с заболеваниями.

*В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.*

### Список литературы

1. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases / M.C. Kenney [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1842(2). P. 208-219. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.10.016
2. Human retinal transmitochondrial cybrids with J or H mtDNA haplogroups respond differently to ultraviolet radiation: implications for retinal diseases [Electronic] / D. Malik [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 2. Art. e99003. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099003> (дата обращения 20.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0099003
3. Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells [Electronic] / E.E. Mueller [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 12. Art. e52367. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052367#targetText=Mitochondrial%20haplogroup%20H%20and%20T,individuals%20with%20the%20respective%20haplogroup> (дата обращения 20.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0052367
4. Васильев В.Б. Генетические основы митохондриальных болезней. Санкт-Петербург: Нестор-История, 2006. 146 с.
5. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults / Y.S. Ng [et al.] // *Eur. Heart J*. 2016. Vol. 37. N 32. P. 2552-2559. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv306
6. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) / Y. Zhang [et al.] // *Eur. Heart J*. 2017. Vol. 38. N 46. P. 3443-3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354
7. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H / M. Palacin [et al.] // *Mitochondrion*. 2011. Vol. 11. N 1. P. 176-181. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.004
8. Mitochondrial Haplogroups H and J: Risk and Protective Factors for Ischemic Cardiomyopathy [Electronic] / M. Fernandez-Caggiano [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 8. Art. e44128. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044128> (дата обращения 20.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0044128
9. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза / М.В. Голубенко [и др.] // *Молекул. биол.* 2015. Т. 49. N 6. С. 968-976. DOI: 10.7868/S0026898415050080
10. Полиморфизм митохондриальной ДНК и заболевания сердечно-сосудистого континуума / М.В. Голубенко [и др.] // *Медицинская генетика*. 2018. Т. 17. N 1. С. 9-13. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.01.9-13
11. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs / K.K. Abu-Amro [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2010. Vol. 14. N 1. P. 43-47. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0095
12. Association of a 5178C-->A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals / K. Takagi [et al.] // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 175. N 2. P. 281-286. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008
13. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population [Electronic] / C.M. Hagen [et al.] // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 8. Art. e71904. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071904> (дата обращения 15.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0071904
14. Жейкова Т.В. Генетическая основа регуляции окислительного стресса: связь с продолжительностью жизни и ишемической болезнью сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2013. 24 с.
15. Preparing Whole Genome Human Mitochondrial DNA Libraries for Next Generation Sequencing (NGS) Using Illumina Nextera XT /

H. Stawski [et al.] // Poster presentation at the 65th Annual American Academy of Forensic Sciences Conference. In: Proceedings of the American Academy of Forensic Sciences. Washington, D.C., 2013.

16. mtDNA-Server v 1.0.7. [Electronic]. 2016. URL: <http://mtdna-server.uibk.ac.at/index.html> (дата обращения 01.12.2018)

17. mtDNA-Server: Next-Generation Sequencing Data Analysis of Human Mitochondrial DNA in the Cloud / W. Hansi [et al.] // *Nucleic Acids Research*. 2016. Vol. 8. N 44(W1). P. W64-69.

18. PhyloTremt. [Electronic]. URL: <https://phyloTremt.org> (дата обращения 01.12.2018).

19. van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation // *Hum Mutat*. 2009. Vol. 30. N 2. P. E386-E394. DOI: 10.1002/humu.20921

20. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA / R.M. Andrews [et al.] // *Nat Genet*. 1999. Vol. 23. N 2. P. 147. DOI: 10.1038/13779

21. Association between a common mitochondrial DNA D-loop polycytosine variant and alteration of mitochondrial copy number in human peripheral blood cells / C.W. Liou [et al.] // *J. Med. Genet*. 2010. Vol. 47. P. 723-728. DOI: 10.1136/jmg.2010.077552

22. A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians / K.S. Park [et al.] // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 602-608. DOI: 10.1007/s00125-008-0933-z

23. The association of the mitochondrial DNA OriB variant (16184-16193 polycytosine tract) with type 2 diabetes in European populations / Z. Ye [et al.] // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. P. 1907-1913. DOI: 10.1007/s00125-013-2945-6

24. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations [Electronic] / E.E. Mueller [et al.] // *PLoS One*. 2011. Vol. 26. N 6(1). Art. e16455. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016455> (дата обращения 15.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0016455

25. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root / D.M. Behar [et al.] // *Am J Hum Genet*. 2012.

Vol 90. N 4. P.675-84. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.002

26. Evidence for site-specific occupancy of the mitochondrial genome by nuclear transcription factors [Electronic] / G.K. Marinov [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 1. Art. e84713. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084713> (дата обращения 15.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0084713

27. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers / L.J. Cobb [et al.] // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8. N. 4. P.796-809. DOI: 10.18632/aging.100943

### References

1. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Feb;1842(2):208-19. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.10.016

2. Malik D, Hsu T, Falatoonzadeh P, et al. Human retinal trans-mitochondrial cybrids with J or H mtDNA haplogroups respond differently to ultraviolet radiation: implications for retinal diseases. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 20];9(2):e99003. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099003>. DOI: 10.1371/journal.pone.0099003

3. Mueller EE, Brunner SM, Mayr JA, et al. Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 20];7(12):e52367. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052367>. DOI: 10.1371/journal.pone.0052367.

4. Vasiliev VB. [Genetic basis of mitochondrial diseases]. S-Petersburg: Nestor-Istoriya; 2006. Russian.

5. Ng YS, Grady JP, Lax NZ, et al. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults. *Eur Heart J*. 2016 Aug 21;37(32):2552-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv306

6. Zhang Y, Guallar E, Ashar FN, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study

(ARIC). *Eur Heart J*. 2017 Dec 7;38(46):3443-3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354

7. Palacin M, Alvarez V, Martin M, et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011 Jan;11(1):176-81. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.004

8. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J, Rego-Pérez I, et al. Mitochondrial haplogroups H and J: risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2019 sep 20];7(8):e44128. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044128>. DOI: 10.1371/journal.pone.0044128

9. Golubenko MV, Salakhov RR, Makeeva OA, et al. [Mitochondrial DNA polymorphism association with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis]. *Mol Biol (Mosk)*. 2015 Nov-Dec;49(6):968-76. Russian. DOI: 10.7868/S0026898415050080

10. Golubenko MV, Salakhov RR, Shumakova TV, et al. [Mitochondrial DNA polymorphism and cardiovascular continuum diseases]. *Medical Genetics*. 2018;17(1):9-13. Russian. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.01.9-13

11. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mousa A, et al. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010 Feb;14(1):43-7. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0095

12. Takagi K, Yamada Y, Gong JS, et al. Association of a 5178C->A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2004 Aug;175(2):281-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008

13. Hagen CM, Aidt FH, Hedley PL, et al. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 15];8(8):e71904. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071904>. DOI: 10.1371/journal.pone.0071904

14. Zheikova TV. [The genetic basis for the regulation of oxidative stress: a relationship with ongoing life and coronary heart disease] [dissertation]. Tomsk: Research Institute of Medical Genetics; 2013. Russian.

15. Stawski H, Bintz BJ, Burnside ES, et al. Preparing Whole Genome Human Mitochondrial DNA Libraries for Next Generation Sequencing (NGS) Using Illumina Nextera XT. Poster presentation at the 65th Annual American Academy of Forensic Sciences Conference. In: *Proceedings of the American Academy of Forensic Sciences*. Washington, D.C.; 2013.

16. mtDNA-Server v 1.0.7. 2016: [updated 05 Dec 2017; cited 2018 Dec 01]. Available from: <http://mtdna-server.uibk.ac.at/index.html>.

17. Hansi W, Forer L, Fuchsberger C, et al. mtDNA-Server: Next-Generation Sequencing Data Analysis of Human Mitochondrial DNA in the Cloud. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jul 8;44(W1):W64-9.

18. PhyloTree mt [Internet]. mtDNA tree Build 17: [updated 18 Feb 2016; cited 2018 Jan 12]. Available from: <https://phyloree.org>.

19. van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. 2009 Feb;30(2):E386-94. DOI: 10.1002/humu.20921

20. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999 Oct;23(2):147. DOI: 10.1038/13779

21. Liou CW, Lin TK, Chen JB, et al. Association between a common mitochondrial DNA D-loop polycytosine variant and alteration of mitochondrial copy number in human peripheral blood cells. *J Med Genet*. 2010 Nov;47(11):723-8. DOI: 10.1136/jmg.2010.077552

22. Park KS, Chan JC, Chuang LM, et al. A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians. *Diabetologia*. 2008 Apr;51(4):602-8. DOI: 10.1007/s00125-008-0933-z

23. Ye Z, Gillson C, Sims M, et al. The association of the mitochondrial DNA OriB variant (16184-16193 polycytosine tract) with type 2 diabetes in European populations. *Diabetologia*. 2013 Sep;56(9):1907-13. DOI: 10.1007/s00125-013-2945-6

24. Mueller EE, Eder W, Ebner S, et al. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS One* [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 15];6(1):e16455. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016455>. DOI: 10.1371/journal.pone.0016455

25. Behar DM, van Oven M, Rosset S, et al. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am J Hum Genet.* 2012 Apr 6;90(4):675-84. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.002

26. Marinov GK, Wang YE, Chan D, et al. Evidence for site-specific occupancy of the mitochondrial genome by nuclear transcription factors. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 15];9(1):e84713. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084713>. DOI: 10.1371/journal.pone.0084713

27. Cobb LJ, Lee C, Xiao J, et al. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging (Albany NY).* 2016 Apr;8(4):796-809. DOI: 10.18632/aging.100943

#### Информация об авторах

**Мария Владимировна Голубенко**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: [maria.golubenko@medgenetics.ru](mailto:maria.golubenko@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0002-7692-9954.

**Надежда Петровна Бабушкина**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: [nad.babushkina@medgenetics.ru](mailto:nad.babushkina@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0001-6133-8986.

**Алексей Андреевич Зарубин**, младший научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: [aleksei.zarubin@medgenetics.ru](mailto:aleksei.zarubin@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0001-6568-6339.

**Рамиль Ринатович Салахов**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: [ramil.salakhov@medgenetics.ru](mailto:ramil.salakhov@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0002-9789-9555.

**Оксана Алексеевна Макеева**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: [oksana.makeeva@medgenetics.ru](mailto:oksana.makeeva@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0002-0719-9732.

**Валентина Валериевна Маркова**, младший научный сотрудник группы организаций научных исследований и образовательной деятель-

ности, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: [markovavalentinav@gmail.com](mailto:markovavalentinav@gmail.com), ORCID: 0000-0002-0294-7711.

**Сергей Александрович Афанасьев**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, E-mail: [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru), ORCID: 0000-0001-6066-3998.

**Анастасия Валериевна Понасенко**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией геномной медицины, ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, E-mail: [ponaav@kemcardio.ru](mailto:ponaav@kemcardio.ru), ORCID: 0000-0002-3002-2863.

**Валерий Павлович Пузырев**, доктор медицинских наук, академик РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: [p.valery@medgenetics.ru](mailto:p.valery@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0002-2113-4556.

#### Information about the authors

**Maria V. Golubenko**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: [maria.golubenko@medgenetics.ru](mailto:maria.golubenko@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0002-7692-9954.

**Nadezhda P. Babushkina**, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: [nad.babushkina@medgenetics.ru](mailto:nad.babushkina@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0001-6133-8986.

**Aleksei A. Zarubin**, Junior Researcher, Laboratory of Evolutionary Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: [aleksei.zarubin@medgenetics.ru](mailto:aleksei.zarubin@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0001-6568-6339.

**Ramil R. Salakhov**, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: [ramil.salakhov@medgenetics.ru](mailto:ramil.salakhov@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0002-9789-9555.

**Oksana A. Makeeva**, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: [oksana.makeeva@medgenetics.ru](mailto:oksana.makeeva@medgenetics.ru), ORCID: 0000-0002-0719-9732.

**Valentina V. Markova**, Junior Researcher, Organizing Group for Research and Education, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: markovavalentinav@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0294-7711.

**Sergei A. Afanasiev**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru ORCID: 0000-0001-6066-3998.

**Anastasia V. Ponasenko**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, E-mail:

ponaav@kemcardio.ru, ORCID: 0000-0002-3002-2863.

**Valery P. Puzyrev**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, Scientific Director, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: p.valery@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

Статья поступила в редакцию 4 июля 2019 г.  
Receipt date 2019 July 4.

Статья принята к публикации 2 октября 2019 г.  
Accepted for publication 2019 October 2.