

© Коллектив авторов, 2017
УДК 575.133

Синёв В.В.¹, Карагодин В.П.², Собенин И.А.^{1,2}, Постнов А.Ю.¹, Сазонова М.А.^{1,2}, Орехов А.Н.^{2,3}

Мутационная нагрузка митохондриального генома в различных органах и тканях человека

¹ — ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121500, г. Москва, Россия, Черепковская 3-я ул., 15-а

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

³ — Научно-исследовательский институт атеросклероза Инновационный центр Сколково, 121609, Московская обл., Россия, Сколково, ул. Новая, д. 100

Представлен анализ данных литературы по исследованию уровня гетероплазмии митохондриального генома человека в различных органах (мышцы, печень, почки, мозг, сердце, легкие, волосы, тонкая и толстая кишка, селезенка) и тканях (буккальный эпителий, лейкоциты, эпителиальные клетки мочи). Показаны существенные различия в уровне мутационной нагрузки митохондриального генома между образцами таких органов и тканей. При этом наблюдалась определенная закономерность в распределении уровня гетероплазмии митохондриальных мутаций в данных образцах.

Ключевые слова: митохондриальный геном; мутация; уровень гетероплазмии; мутационная нагрузка; орган человека; ткань человека.

Для цитирования: Синёв В.В., Карагодин В.П., Собенин И.А., Постнов А.Ю., Сазонова М.А., Орехов А.Н. Мутационная нагрузка митохондриального генома в различных органах и тканях человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 114–120.

Для корреспонденции: Синёв Василий Владимирович, мл. науч. сотр. лаб. медицинской генетики отдела сердечно-сосудистой патологии РКНПК Минздрава России, e-mail: centaureaceanus@mail.ru

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 14-14-01038.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.11.2016

Sinyov V.V.¹, Karagodin V.P.², Sobenin I.A.^{1,2}, Postnov A.Yu.¹, Sazonova M.A.^{1,2}, Orekhov A.N.^{2,3}

Mutational burden of mitochondrial genome in different organs and tissues in human

¹ — FSBI «Russian Cardiology Research and Production Complex», Moscow, Russian Federation, 121552, Moscow, Cherepkovskaya 3rd street, 15-a

² — FSBSI Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Baltiyskaya street, 8

³ — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre, 121609, Moscow Region, Skolkovo, Novaya street, 100

In the present article the literature data on studies of the heteroplasmy level of human mitochondrial genome in different organs (muscles, liver, kidneys, brain, heart, lungs, hair, small and large bowel, spleen) and tissues (buccal, leukocytes, ruinous epithelial cells) are analyzed. The difference in mutational burden levels of mitochondrial genome between samples of such organs and tissues is shown. Meanwhile, certain regularity was observed in heteroplasmy level distribution of mitochondrial mutations in these samples.

Keywords: mitochondrial genome; mutation; heteroplasmy level; mutational burden; human organ; human tissue.

For citation: Sinyov V.V., Karagodin V.P., Sobenin I.A., Postnov A. Yu., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Mutational burden of mitochondrial genome in different organs and tissues in human. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2017; 61(1): 114–120. (in Russ.).

For correspondence: Vasiliy V. Sinyov, Junior Research Scientist, Laboratory of Medical Genetics, Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russian Federation, 121552, Moscow, Cherepkovskaya 3rd street, 15-a, e-mail: centaureaceanus@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. This work was supported by the Russian Scientific Foundation (Grant # 14-14-01038).

Information about authors:Sinyov V.V., <http://orcid.org/0000-0001-5105-5763>Karagodin V.P., <http://orcid.org/0000-0003-0501-8499>Sobenin I.A., <http://orcid.org/0000-0003-0978-6444>Postnov A.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-2501-7269>Sazonova M.A., <http://orcid.org/0000-0001-7382-7197>Orekhov A.N., <http://orcid.org/0000-0002-6495-1628>

Received 03.11.2016

Введение

В клетках различных органов и тканей человека содержится различное количество митохондрий, а в данных органеллах — различное количество копий митохондриального генома, присущее определенному типу ткани или органу. Если все копии мтДНК оказываются идентичными, то говорят о гомоплазии митохондриального генома в исследуемых клетках или тканях. Вследствие не очень совершенной работы митохондриальной ДНК-полимеразы и репаративных систем мутации в мтДНК возникают намного чаще, чем в ядерной ДНК. В результате деления клеток, а, следовательно, и митохондрий, мутантная мтДНК попадает в другие клетки, где ее количество, посредством репликации, увеличивается в арифметической прогрессии. Этот процесс распространения мтДНК называют репликативной сегрегацией. Уровень гетероплазии (доля мутантной мтДНК) во время данного процесса может существенно меняться [1]. Таким образом, митохондриальная гетероплазия — это сосуществование в ткани или клетке альтернативных вариантов последовательности митохондриальной ДНК, т.е. одновременное присутствие в митохондриях нормальных и мутантных молекул ДНК [2].

Объяснением возникновению гетероплазии может быть появление морфологических и химических различий между клетками организма, в период эмбрионального развития человека в процессе детерминации клеток и тканей. В результате деления клеток митохондрии распределяются между ними случайно, что обуславливает их различие в соотношении нормальных и мутантных молекул митохондриальной ДНК. Более того, процент гетероплазии заметно варьирует в различных тканях одного и того же организма. Совокупность копий митохондриального генома, имеющих различные мутации, определяет фенотип индивида.

Выявление молекулярно-генетических механизмов возникновения и развития различных патологий является приоритетной задачей медико-биологического направления фундаментальной медицины [3—5]. Основные звенья патогенеза заболеваний до настоя-

щего времени изучены недостаточно. Однако именно они, как полагают, зачастую приводят к необратимым изменениям тканей и органов [6—13].

Согласно данным литературы, мутации митохондриального генома ассоциированы с рядом заболеваний, в том числе, сердечно-сосудистых [14—19]. В основе их развития лежит атеросклероз, поэтому большое значение приобретает ранняя диагностика и семейный анализ атеросклероза, в том числе с помощью методов молекулярной генетики [20, 21]. Полагают, что возможной причиной атеросклероза могут быть соматические мутации митохондриального генома человека [3, 6, 7, 19, 22].

В настоящей обзорной статье предпринята попытка проанализировать сведения, почерпнутые из экспериментальных статей ученых всего мира, посвященных анализу митохондриальных мутаций в различных органах и тканях человека.

Вариабельность мутаций мтДНК в различных типах тканей

Согласно данным литературы, однонуклеотидные полиморфизмы митохондриального генома распределены в тканях и органах неравномерно. Например, соотношение уровня гетероплазии, между лейкоцитами и буккальным эпителием, по одним данным, отличается в 4 раза [23], а по другим — в 1,5 раза [24]. Это может быть обусловлено как популяционными различиями, так и недостаточной статистической значимостью, на что указывают сами авторы данных работ. Однако и в первом, и во втором исследовании уровень гетероплазии в буккальном эпителии был выше аналогичного уровня в клетках лейкоцитов.

В частности, DeLaat P. с сотрудниками, проанализировав точечную мутацию m.3243A>G мтДНК в выборке из 127 чел. обнаружил, что уровень гетероплазии данных мутаций наиболее высок в мышцах и печени (79% и 69% соответственно), немного меньше — в мозге, волосах и сердце (от 36,7% до 30,2%). Более низкий уровень гетероплазии на-

блюдался в костной ткани, крови, легких и буккальном эпителии (19,8—16,2%). Накопление мутантных копий митохондриального генома было обнаружено в мышцах (в позициях 64, 72, 73, 189 и 408), печени (в позиции 72) и мозге (делеция в позиции 71) [25]. При этом возраст участников исследования составлял от 2 мес до 80 лет. Из них 42 человека были мужского пола, а 85 — женского.

Аналогично с предыдущими авторами, учеными из Великобритании было показано, что самый высокий уровень гетероплазмы мутации митохондриального генома m.3243A>G наблюдался в скелетных мышцах, был немного ниже в волосяных фолликулах, еще ниже — в буккальном эпителии, и самым низким — в клетках крови (n=5). Корреляции между мутационной нагрузкой с полом (три женщины и двое мужчин) и возрастом (от 26 до 56 лет) обнаружено не было [26].

Группа исследователей из Кореи анализировала уровень гетероплазмы второго гипервариабельного сегмента (ГВС2) митохондриального генома в клетках крови, мозга, сердца, печени, скелетных мышц и волосяных фолликулов, которые были собраны во время вскрытий 25 умерших, возраст которых варьировал от 5 до 75 лет. Половой состав исследуемой выборки не определялся. Гетероплазмия в клетках крови была обнаружена у 15 из 25 человек (60%). Кроме того, гетероплазмия была обнаружена в тканях мозга, сердца, печени и скелетных мышцах данных людей. У 13 из 15 индивидов была обнаружена гетероплазмия ГВС2 в клетках волосяных фолликулов. Статистически значимых отличий уровня гетероплазмы у индивидов, в зависимости от возраста, обнаружено не было [27].

Датские ученые, проанализировав мутацию m.3243A>G у 65 человек (26 мужчин и 39 женщин) из 9 семей, определили мутационную нагрузку (% мутированных мтДНК) в различных тканях. Возрастной состав членов выборки варьировал от 7 до 74 лет. Следует отметить, что мутационную нагрузку измеряли в различных типах клеток из трех эмбрионных зародышевых листков — лейкоцитах крови, буккальном эпителии, клетках скелетных мышц и эпителиальных клетках мочи. Согласно результатам данного исследования, выявлена статистически значимая корреляция мутационной нагрузки со всеми указанными выше видами тканей ($R = 0,80—0,89$, $p < 0,0001$). По отношению к клеткам крови, выступающим в качестве контроля, мутационная нагрузка в буккальном эпителии увеличилась на 16%, в эпителиальных клетках мочи — на 31%, а в мышцах на 37%. Отмечены значимые различия в мутационной нагрузке митохондриального генома между лейкоцитами крови, буккальным эпителием и эпителиальными

клетками мочи, но не было существенной разницы по данному параметру между мышцами и эпителиальными клетками мочи. Была выявлена отрицательная корреляция между кровью, буккальным эпителием, эпителиальными клетками мочи и возрастом. Статистически значимой корреляции между клетками скелетных мышц и возрастом выявлено не было. Различия по мутационной нагрузке между выборками мужчин и женщин отсутствовали [28].

Немецкие ученые проанализировали полный митохондриальный геном 12 образцов различных тканей, полученных при аутопсии у каждого из 152 индивидов, возраст которых на момент смерти варьировал от 3 сут. до 96 лет. Исследователи не акцентировали внимание на половом составе данной выборки. Был определен уровень гетероплазмы мутаций, локализованных в 393 позициях митохондриального генома. Уровень гетероплазмы некоторых мутаций оказался ассоциирован с определенными видами тканей, показывая именно в них высокие значения. Уровень гетероплазмы мутаций митохондриального генома имел высокую корреляцию с возрастом [29].

Исследователи из США изучили дефекты митохондриальной ДНК 10 видов тканей (почек, легких, печени, тонкой кишки, толстой кишки, скелетных мышц, селезенки, белого вещества мозга, кожи выше пояса и кожи ниже пояса), полученных в 2 аутопсиях лиц, не имевших онкологических заболеваний. Определение ассоциации мутаций мтДНК с полом и возрастом не проводилось. Оба индивида умерли от инфаркта миокарда. Было выявлено 20 мутаций с уровнем гетероплазмы более 1%. В 3 из 10 видов ткани (печень, почки и скелетные мышцы) обнаружены несколько митохондриальных мутаций, которые были общими для данных людей. Мутации митохондриального генома m.60T>C и m.72T>C выявлены в печени и почках обоих индивидов. В то же время однонуклеотидные замены m.94G>A и m.203G>A были обнаружены в печени и/или почках данных людей. Следует подчеркнуть, что мутации m.60T>C, m.72T>C и m.94G>A часто происходят в печени и почках людей. Еще 3 мутации в позициях 64, 189 и 408 были выявлены в скелетных мышцах. Мутация в позиции 67 была найдена только в скелетных мышцах. Уровень гетероплазмы данных мутаций, часто возникающих в печени, почках и скелетных мышцах, варьировал от 1% до 21%. Однако эти однонуклеотидные замены не были обнаружены в других видах тканей. Обращает на себя внимание, что в одних и тех же тканях разных индивидов значения уровня гетероплазмы мутаций были близки [30].

Группа ученых из Германии взяла в качестве материала для исследований клетки периферической крови, буккального эпителия и волосяных фолликулов

30-летней монозиготной тройни. Был изучен уровень гетероплазмы мутаций в гомополимерном участке, состоящем из повторов цитозина в регионе ГВС2. В клетках крови и буккального эпителия выявлено накопление молекул мутантной мтДНК с одной и двумя вставками повторов цитозина, по сравнению с референсной кембриджской последовательностью (CRS). При этом не было никаких статистически значимых различий в уровне гетероплазмы мутаций между клетками крови и буккального эпителия одного и того же индивида, а также между 3 монозиготными братьями. В клетках волосных фолликулов было обнаружено уменьшение количества повторов цитозина, по сравнению с клетками крови и буккального эпителия, у всех троих однояйцовых близнецов [31].

Американские исследователи проанализировали образцы волос у 128 человек, из которых было 59 мужчин и 69 женщин. Возраст индивидов варьировал от 18 до 88 лет. Из 1589 образцов волос 1478 (93%) имели одну или несколько гомоплазмичных мутаций, а 111 (7%) — одну или несколько гетероплазмичных мутаций. 71% (82/116) участников исследования имели гомоплазмичные, а 29% (34/116) — гетероплазмичные мутации, по крайней мере, в одном образце волос. При этом гетероплазмия митохондриального генома в образцах волос составляла от 0 до 90% и ее уровень не зависел от принадлежности к определенной популяционной группе, косметического лечения, возраста, пола, и от того, взяты ли волосы у живого или мертвого человека [32].

Ученые из Эстонии исследовали 16 различных типов ткани у 3 мужчин, возраст которых составлял от 40 до 54 лет. Они обнаружили, что уровень гетероплазмы мутаций митохондриального генома в некоторых типах тканей может быть на очень низком уровне либо вовсе отсутствовать, в то время как в других типах тканей он достаточно высок. Например, уровень гетероплазмы мутации некодирующего региона $m.16093T>C$ варьировал, составляя 5—8% в костном мозге, в аорте — 31—60%, а в мочевом пузыре достигал 62%. Авторы полагают, что это может объясняться возникновением соматических митохондриальных мутаций в онтогенезе человека [33].

Ученые из США провели исследования одной из самых мутабельных областей митохондриального генома человека — ГВС2, с использованием сиквенс-специфических олигонуклеотидных зондов (SSO) у 43 индивидов (34 мужчин и 9 женщин). Возраст участников исследования был от 11 до 85 лет. Были проанализированы ткани мышцы, сердца, мозга и клетки крови. Уровень гетероплазмы ГВС2 отличался в разных типах тканей, будучи выше в мышечной ткани, что подтверждает результаты других исследований. Авторы отмечают, что с возра-

стом у людей уровень гетероплазмы ГВС2 повышается [34].

Исследователи из Китая проанализировали в своей обзорной статье мутационную нагрузку в различных типах клеток, а именно в гранулоцитах, В-лимфоцитах, Т-лимфоцитах и $CD34^+$ клетках. Ими было установлено, что гранулоциты имеют более высокую внутриклеточную гетерогенность по сравнению с В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами и $CD34^+$ клетками. Авторы полагают, что гранулоциты имеют более высокий уровень активных форм кислорода, связанный с их функционированием. Последовательная оценка мутаций мтДНК в популяции одиночных $CD34^+$ клеток, полученных от одного и того же донора в течение определенного времени, свидетельствует о стабильности некоторых соматических мутаций (замена в позициях 227, 309, 541, 16221 и 16272) [35].

Вариабельность мутаций мтДНК в различных типах тканей от здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями

Ряд авторов изучали не только распределение гетероплазмы мутаций митохондриального генома в различных тканях, но сопоставляли полученные данные о мутационной нагрузке с различными заболеваниями человека.

Первая работа на эту тему была опубликована в 1994 г., когда группа британских ученых выявила различия в уровне гетероплазмы мутации $m.3243A>G$ между различными типами тканей у женщины с кардиомиопатией и молочнокислым ацидозом. Более высокий процент гетероплазмы был обнаружен в сердце (49%), скелетных мышцах (56%) и печени (55%), чем, например, в почках (3%). Кроме того, авторы сравнили вариабельность данной митохондриальной мутации у взрослого человека и эмбриона. Результаты исследования показали, отсутствие значимых отличий по уровню гетероплазмы мутации $m.3243A>G$ в различных типах тканей эмбриона. В то же время подобные отличия наблюдались у взрослого человека. Это, по мнению исследователей, может свидетельствовать о неравномерном распределении митохондриальной ДНК между различными тканями в процессе онтогенеза человека [36].

В 1997 г. американские ученые исследовали финскую семью, члены которой имели ряд заболеваний, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией. В их работе был определен уровень гетероплазмы мутации $m.3243A>G$ в образцах цельной крови, буккального эпителия и волосных фолликулов 3 пациентов. Первый пациент, женщина 48 лет, имела инсулиннезависимый сахарный диабет, нейросенсорную

тугоухость и дистрофию пигментного эпителия сетчатки. Второй пациент, мужчина 47 лет, который являлся братом данной женщины, имел инсулиннезависимый сахарный диабет, нейросенсорную тугоухость, но у него отсутствовала дистрофия пигментного эпителия сетчатки. Третий пациент, мужчина 28 лет, являвшийся сыном первой пациентки, не имел вышеупомянутых заболеваний. Распределение уровня гетероплазмы мутации $m.3243A>G$ у троих пациентов в образцах было следующим:

- пациент 1: цельная кровь — 8%, волосяные фолликулы — 6%, буккальный эпителий — 18%;
- пациент 2: цельная кровь — 12%, волосяные фолликулы — 33%, буккальный эпителий — 30%;
- пациент 3: цельная кровь — 23%, волосяные фолликулы — 15%, буккальный эпителий — 16%.

На основании полученных результатов авторы статьи пришли к следующим выводам: тяжесть симптомов заболевания (суммарное наличие или отсутствие установленных заболеваний), по-видимому, не коррелирует со средней степенью гетероплазмы мутационной нагрузки в 3 изученных тканях; исследование подтвердило, что гетероплазмия мтДНК передается по материнской линии [37].

Как показали исследователи из Тайваня, буккальный эпителий и клетки крови часто используются в качестве эталонных образцов при анализе ДНК. Основной целью данной работы было сравнение уровня дефектов митохондриальной ДНК буккального эпителия у лиц, регулярно жевавших бетель и здоровых людей, никогда его не жевавших. Изучены первый и второй гипервариабельные сегменты контрольного региона D-петли митохондриального генома в парных образцах крови и клеток буккального эпителия в трех группах:

- 1) 75 доноров, которые никогда не жевали бетель (контрольная группа). Возраст участников исследования составлял от 21 до 66 лет;
- 2) 60 доноров, жевавших бетель, возраст которых был от 18 до 62 лет;
- 3) 67 пациентов с бетелевым раком. Их возраст составлял от 21 до 80 лет.

Информация о половом составе групп в статье отсутствовала.

Среди этих 3 групп дефекты митохондриальной ДНК обнаружены у 61% (41 из 67) онкобольных. В группе доноров, жевавших бетель, 10% (6 из 60) митохондриальных хромосом имели мутации. В то же время в группе доноров, которые никогда бетель не жевали, дефекты митохондриального генома имелись только у 1,3% (1 из 75) индивидов. Значимой корреляции между возрастом и мутационной нагрузкой выявлено не было [38].

Группа исследователей из Британии обнаружила, что при тяжелом сепсисе в лейкоцитах периферической крови больных (5 мужчин и 6 женщин от 18 до 60 лет), имевших мутацию $m.3243A>G$, снижалось общее количество копий мтДНК. Аналогичное уменьшение копий митохондриального генома было замечено и при других митохондриальных цитопатиях, а также в клеточных линиях (гибридах NT2 тератокарциномы) с мутацией $m.3243A>G$. Ученые предположили, что одной из причин уменьшения количества копий мтДНК при тяжелом сепсисе может быть увеличение в крови количества нейтрофилов, в которых количество копий митохондриального генома в 3 раза меньше, чем в лейкоцитах. Однако при анализе отдельных моноцитов или лимфоцитов также выявлено снижение копий мтДНК, по сравнению с аналогичными отдельными клетками здоровых доноров. В данном исследовании не определялась зависимость мутации $m.3243A>G$ от пола и возраста [39].

Интересные результаты в своей работе получили отечественные ученые. Они сравнили мутационную нагрузку митохондриального генома в клетках крови и буккальном эпителии у 20 пациентов с митохондриальной энцефаломиопатией. Было установлено, что менее половины выявленных вариантов мтДНК встречались в обеих исследованных тканях. В образцах буккального эпителия пациентов была обнаружена мутация $m.3010G>A$, ассоциированная с синдромом циклической рвоты, которая в клетках крови пациентов выявлена не была. В то же время мутации $m.12308A>G$, характерная для СРЕО (хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии, инсульта, кардиомиопатии) и $m.4216 T>C$, встречающаяся при LHON и инсулинорезистентности, были детектированы как в буккальном эпителии, так и в крови пациентов. Авторы полагают, что межтканевые различия выявленных генных вариантов, возможно, связаны с особенностями проявления энергетического дисбаланса. Данные о возрасте и поле пациентов в данной работе не представлены [40].

Заключение

Согласно данным литературы, в различных органах и тканях одного и того же условно здорового человека уровень гетероплазмы мутаций митохондриального генома может существенно различаться. При этом в клетках крови человека уровень гетероплазмы митохондриальных мутаций оказался значительно ниже, по сравнению с другими типами клеток. Наибольший уровень гетероплазмы мутаций мтДНК наблюдался в мышцах, несколько меньший, но также достаточно высокий — в клетках буккального эпителия.

При сравнении выборок индивидов, имевших различные заболевания, и здоровых людей были выявлены статистически значимые отличия в уровне гетероплазмии мутаций митохондриального генома между определенными тканями и органами.

В отдельных источниках литературы отмечается зависимость мутационной нагрузки в исследованных образцах от пола и возраста доноров.

References

- Ginter E.K. *Medical genetics. [Meditsinskaya genetika]*. Moscow: Meditsina; 2003. (in Russian)
- Wallace D.C., Brown M.D., Lott M.T. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene*. 1999; 238(1): 211-30.
- Consigny P.M. Pathogenesis of atherosclerosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 164(3): 553-8.
- Temchenko A.V., Nikiforov N.G., Orekhova V.A., et al. Achievements in therapy of atherosclerosis. *Pathogenesis*. 2013; 11(2): 11-8.
- Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Dendritic cells in atherosclerosis: identification and pathophysiological significance. *Pathogenesis*. 2013; 11(1): 9-17.
- Incalcaterra E, Hoffmann E, Averna M.R., Caimi G. Genetic risk factors in myocardial infarction at young age. *Minerva Cardioangiol*. 2004; 52(4): 287-312.
- Ivashchenko T.E., Strelakov D.L., Soloviev D.V., et al. Testing genetic predisposition to multifactorial diseases and genetic passport. *Molekulayarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike*. 2004; (5): 9-28. (in Russian)
- Miasoedova V.A., Kirichenko T.V., Orekhova V.A., et al. Study of intima-medial thickness (IMT) of the carotid arteries as an indicator of natural atherosclerosis progress in Moscow population. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2012; (3): 104-8. (in Russian)
- Ivanova M.M., Borodachev E.N., Sazonova M.A. Human pathologies associated with mutations of mitochondrial genome. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2012; (3): 115-22. (in Russian)
- Titov V.N. Statin-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis*. 2013; 11(1): 18-26.
- Sobenin I.A., Karagodin V.P., Mel'nichenko A.A., Orekhov A.N. Cholesterol of circulating immune complexes as biomarker of atherosclerosis. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2012; (3): 99-103. (in Russian)
- Sobenin I.A., Korneev N.V., Romanov I.V., Orekhov A.N. Lowering of blood serum atherogenicity as a method of sanogenic prevention of atherosclerosis. *Patogenez*. 2008; 6(1): 33-41. (in Russian)
- Shoibonov B.B., Baronets V.Y., Ontoboev A.N., Panchenko L.F. Inhibition of the classical pathway of complement activation by blocking C1q with gipoxenum. *Pathogenesis*. 2013; 11(2): 51-7.
- Sazonova M.A., Budnikov E.Y., Khasanova Z.B., et al. Studies of the human aortic intima by a direct quantitative assay of mutant alleles in the mitochondrial genome. *Atherosclerosis*. 2009; 204(1): 184-90.
- Ivanova M.M., Sazonova M.A., Orekhov A.N., Sobenin I.A. *Some mutations of human mitochondrial genome, associated with cytopathies*. *www.medline.ru*. 2012; 13(26): 309-30. (in Russian).
- Mazunin I.O., Volodko N.V., Starikovskaya E.B., Sukernik R.I. Mitochondrial genome and human mitochondrial diseases. *Molekularnaya biologiya*. 2010; 44(5): 755-72. (in Russian)
- Sazonova M.A., Nurbaev S.D., Chicheva M.M., et al. Detection of mitochondrial mutations in genes of cytochromes B and C in lipofibrous plaques in intima of human aortas. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2012; (4): 62-5. (in Russian)
- Zhelankin A.V., Sazonova M.A. Association of the mutations in the human mitochondrial genome with chronic non-inflammatory diseases: type 2 diabetes, hypertension and different types of cardiomyopathy. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2012; (3): 123-8. (in Russian)
- Mitrofanov K.I., Sazonova M.A. Association of point mutations in human nuclear and mitochondrial genome with coronary artery disease. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2012; (2): 51-5. (in Russian)
- Sazonova M.A., Postnov A.I., Orekhov A.N., Sobenin I.A. A new method of quantitative estimation of mutant allele in mitochondrial genome. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2011; (4): 81-4. (in Russian)
- Chernova E.V., Sobenin I.A., Melnichenko A.A., Karagodin A.P., Orekhov A.N. Serum atherogenicity as a pathogenetic target for direct anti-atherosclerotic therapy. *Pathogenesis*. 2013; 11(2): 28-41.
- Sinyov V.V., Malyar N.L., Kosogorova S.A., et al. Mitochondrial genome variability in different types of human blood cells. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2013; 12(19): 58-61. (in Russian)
- Naue J., Horer S., Sanger T., et al. Evidence for frequent and tissue-specific sequence heteroplasmy in human mitochondrial DNA. *Mitochondrion*. 2015; 20: 82-94.
- Chinnery P.F., Zwijnenburg P.J., Walker M., et al. Nonrandom tissue distribution of mutant mtDNA. *Am J Med Genet*. 1999; 85(5): 498-501.
- De Laat P., Koene S., van den Heuvel L.P., Rodenburg R.J., Janssen M.C., Smeitink J.A. Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation. *J Inher Metab Dis*. 2012; 35(6): 1059-69.
- Spyropoulos A., Manford M., Horvath R., et al. Near-identical segregation of mtDNA heteroplasmy in blood, muscle, urinary epithelium, and hair follicles in twins with optic atrophy, ptosis, and intractable epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013; 70(12): 1552-5.
- Lee H.Y., Chung U., Park M.J., Yoo J-E., Han G-R., Shin K-J. Differential distribution of human mitochondrial DNA in somatic tissues and hairs. *Ann Hum Genet*. 2006; 70(1): 59-65.
- Frederiksen A.L., Andersen P.H., Kyvik K.O., Jeppesen T.D., Vissing J., Schwartz M. Tissue specific distribution of the 3243A->G mtDNA mutation. *J Med Genet*. 2006; 43(8): 671-7.
- Li M., Schroder R., Ni S., Madea B., Stoneking M. Extensive tissue-related and allele-related mtDNA heteroplasmy suggests positive selection for somatic mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(8): 2491-6.
- Samuels D.C., Li C., Li B., et al. Recurrent tissue-specific mtDNA mutations are common in humans. *PLoS Genet*. 2013; 9(11): e1003929.
- Pfeiffer H., Lutz-Bonengel S., Pollak S., Fimmers R., Baur M.P., Brinkmann B. Mitochondrial DNA control regi-

on diversity in hairs and body fluids of monozygotic triplets. *Int J Legal Med.* 2004; 118(2): 71-4.

32. Roberts K.A., Calloway C. Characterization of Mitochondrial DNA Sequence Heteroplasmy in Blood Tissue and Hair as a Function of Hair Morphology. *J Forensic Sci.* 2011;56(1):46-60.

33. Křtjtskov K., Kolt ina M., Grand K., et al. Tissue-specific mitochondrial heteroplasmy at position 16,093 within the same individual. *Curr Genet.* 2014; 60(1): 11-6.

34. Calloway C.D., Reynolds R.L., Herrin G.L., Anderson W.W. The frequency of heteroplasmy in the HVII region of mtDNA differs across tissue types and increases with age. *Am J Hum Genet.* 2000; 66(4): 1384-97.

35. Yao Y.-G., Kajigaya S., Young N.S. Mitochondrial DNA mutations in single human blood cells. *Mutation Research.* 2015; 779: 68-77.

36. Matthews P.M., Hopkin J., Brown R.M., Stephenson J.B., Hilton-Jones D., Brown G.K. Comparison of the relative levels of the 3243 (A→G) mtDNA mutation in he-

teroplasmic adult and fetal tissues. *J Med Genet.* 1994; 31(1): 41-4.

37. Harrison T.J., Boles R.G., Johnson D.R., LeBlond C., Wong L.J. Macular pattern retinal dystrophy, adult-onset diabetes, and deafness: a family study of A3243G mitochondrial heteroplasmy. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124(2): 217-21.

38. Pai C.-Y., Hsieh L.-L., Lee T.-C., et al. Mitochondrial DNA sequence alterations observed between blood and buccal cells within the same individuals having betel quid (BQ)-chewing habit. *Forensic Sci Int.* 2006; 156(2-3): 124-30.

39. Pyle A., Taylor R.W., Durham S.E., et al. Depletion of mitochondrial DNA in leucocytes harbouring the 3243A→G mtDNA mutation. *J Med Genet.* 2007; 44(1): 69-74.

40. Litvinova N.A., Voronkova A.S., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. Tissue-specific features of mitochondrial DNA polymorphisms. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2015; 5: 76-8. (in Russian)

Сведения об авторах:

Карагодин Василий Петрович, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии НИИ ОПП РАН

Собенин Игорь Александрович, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. медицинской генетики РКНПК МЗ РФ

Постнов Антон Ювенальевич, доктор мед. наук, зав. отделением сердечно-сосудистой патологии РКНПК МЗ РФ

Сафонова Маргарита Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. медицинской генетики РКНПК МЗ РФ

Орехов Александр Николаевич, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. ангиопатологии НИИОПП РАН