

Оригинальные статьи

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-092.18.616-092.4.575.155

Синёв В.В.^{1,2,5}, Рыжкова А.И.¹, Сазонова М.Д.¹, Дорошук Н.А.^{1,2}, Кириченко Т.В.⁵, Карагодин В.П.^{1,4}, Орехов А.Н.^{1,3,5}, Собенин И.А.^{1,2}, Сазонова М.А.^{1,2}

Новый маркер старения человека: уровень гетероплазмии мутаций митохондриального генома

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
121552, Москва, Россия, 3-я Черепковская ул., д. 15а;

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

⁴ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»,
117997, Москва, Россия, Стремянный переулок, д. 36;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»,
117418, Москва, Россия, ул. Цюрупы, д. 3

Введение. Геронтология – это наука о причинах биологического старения организма. Ее составной частью является гериатрия – наука о болезнях и факторах, вызывающих старение. Полагаем, что митохондриальные мутации, затрагивающие гены белковых субъединиц дыхательной цепи, а также транспортных и рибосомальных РНК, могут являться одним из факторов старения индивидов. При этом, согласно данным литературы, проблема связи мутаций митохондриального генома со старением индивидов изучена недостаточно. **Цель исследования** – анализ ассоциации уровня гетероплазмии мутаций мтДНК с возрастом индивидов.

Методика. Объектом исследования была выборка жителей Московского региона состоящая из 712 участников. ДНК выделяли из образцов лейкоцитов крови участников исследования с помощью метода фенол-хлороформной экстракции. Была проведена ПЦР фрагментов ДНК, содержащих область исследованных мутаций. Полученные амплификаты были пиросеквенированы. Анализ уровня гетероплазмии данных мутаций был проведен с помощью количественного метода, разработанного авторами статьи. Для подсчета уровня гетероплазмии мутаций по данным пирограммы использовалась ранее разработанная авторами формула.

Результаты. Показано, что с возрастом индивидов положительно коррелируют однонуклеотидные замены митохондриального генома $m.12315G>A$, $m.14459G>A$ и $m.15059G>A$ ($p \leq 0,05$) и отрицательно – $m.1555A>G$ и $m.14846G>A$ ($p \leq 0,05$). Мутации $m.652insG$ и $m.13513G>A$ отрицательно коррелируют с возрастом на уровне значимости $p \leq 0,1$.

Заключение. Обнаружены 3 однонуклеотидные замены $m.14459G>A$, $m.15059G>A$ и $m.12315G>A$ генов *MT-ND6*, *MT-CYTB* и *MT-TL2* (соответственно) ассоциированные со старением организма человека. Данные мутации могут быть использованы для создания молекулярно-клеточных моделей старения. В то же время, выявлены мутации $m.1555A>G$, $m.652insG$ (ген *MT-RNR1*), $m.14846G>A$ (ген *CYTB*) и $m.13513G>A$ (ген *MT-ND5*), отрицательно коррелирующие с возрастом индивидов. Данные мутации могут быть использованы при генотерапии для замедления старения людей.

Ключевые слова: митохондриальный геном; мутация; ген; мтДНК; возраст; лейкоциты крови; старение; пиросеквенирование

Для цитирования: Синёв В.В., Рыжкова А.И., Сазонова М.Д., Дорошук Н.А., Кириченко Т.В., Карагодин В.П., Орехов А.Н., Собенин И.А., Сазонова М.А. Новый маркер старения человека: уровень гетероплазмии мутаций митохондриального генома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(2): 4-9.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.4-9

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Синёв В.В., Сазонова М.А.; методология – Сазонова М.А.; сбор и обработка материала – Синёв В.В., Сазонова М.А., Рыжкова А.И., Сазонова М.Д., Дорошук Н.А., Кириченко Т.В.; написание текста – Синёв В.В., Сазонова М.А.; статистическая обработка материала – Синёв В.В., Сазонова М.А.; редактирование – Сазонова М.А., Карагодин В.П., Орехов А.Н., Собенин И.А.

Для корреспонденции: Сазонова Маргарита Александровна, e-mail: margaritaasazonova@gmail.com

Финансирование. Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований (грант №19-015-00479).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.10.2020

Принята в печать 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

Sinyov V.V.^{1,2}, Ryzhkova A.I.¹, Sazonova M.D.¹, Doroschuk N.A.^{1,2}, Kirichenko T.V.⁵, Karagodin V.P.^{1,4}, Orekhov A.N.^{1,3,5}, Sobenin I.A.^{1,2}, Sazonova M.A.^{1,2}

A new marker of human aging: heteroplasmy level of mitochondrial genome mutations

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation;

²National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St. 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

³Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre, Novaya St. 100, Moscow Region, Skolkovo 121609, Russian Federation;

⁴G.V. Plekhanov Russian University of Economics, Stremyanny Pereulok 36, Moscow 117997, Russian Federation;

⁵Institute of Human Morphology, Tsurupy St. 3, Moscow 117418, Russian Federation

Introduction. Gerontology is a branch of science that focuses on the causes of biological aging. Its clinical component is geriatrics, a branch of medical science that focuses on diseases and factors causing aging. We hypothesize that mitochondrial mutations that affect genes of protein subunits of the respiratory chain, and, also, transport and ribosomal RNAs may be factors of aging. Meanwhile, according to the literature, the connection of mitochondrial genome mutations with aging has not been adequately studied. **Aim.** To analyze the association of heteroplasmy level in mtDNA mutations with the age of individuals.

Methods. A sample of inhabitants of the Moscow region, composed of 712 study participants, was enrolled in the study. DNA was isolated from blood leukocytes by phenol chloroform extraction, and PCR of DNA fragments, containing the region of the studied mutations was performed. The obtained amplicates were pyrosequenced. These mutations were analyzed for the heteroplasmy level using a quantitative method developed by the authors. To determine the heteroplasmy level of mutations from the pyrogram data, a formula was used that had earlier been developed by the authors. The results were statistically analyzed with the software package, IBM SPSS Statistics, version 27.0 (SPSS Inc., USA).

Results. Analysis of mutations showed that single nucleotide substitutions of the mitochondrial genomes m.12315G>A, m.14459G>A and m.15059G>A correlated positively with subject age ($p \leq 0.05$) whereas m.1555A>G and m.14846G>A correlated negatively ($p \leq 0.05$). Mutations m.652insG and m.13513G>A tended to correlate negatively with aging ($p \leq 0.1$).

Conclusion. Three single nucleotide substitutions were found: m.14459G>A, m.15059G>A, and m.12315G>A of genes MT-ND6, MT-CYTB, and MT-TL2, respectively, that are associated with human aging. Thus, these mutations may be used for creating molecular cellular models of aging. At the same time, mutations m.1555A>G, m.652insG (gene MT-RNR1), m.14846G>A (gene CYTB), and m.13513G>A (gene MT-ND5) were detected, which correlate with aging negatively. These mutations may be used in gene therapy to slow aging.

Keywords: mitochondrial genome; mutation; gene; mtDNA; age; blood leukocytes; aging; pyrosequencing

For citation: Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Sazonova M.D., Doroschuk N.A., Kirichenko T.V., Karagodin V.P., Orekhov A.N., Sobenin I.A., Sazonova M.A. A new marker of human aging: heteroplasmy level of mitochondrial genome mutations. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(2): 4-9. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.4-9

For correspondence: Sazonova M.A., e-mail: margaritaazonova@gmail.com

Contribution: study concept and design – Sinyov V.V., Sazonova M.A.; metodologiya – Sazonova M.A.; collection and treatment of materials – Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Sazonova M.D., Doroschuk N.A., Kirichenko T.V., Sazonova M.A.; statistics – Sinyov V.V., Sazonova M.A.; text writing – Sinyov V.V., Sazonova M.A.; editing – Sazonova M.A., Karagodin V.P., Orekhov A.N., Sobenin I.A.

Acknowledgment. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Grant # 19-015-00479).

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Information about the authors:

Sinyov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5105-5763>

Ryzhkova A.I., <https://orcid.org/0000-0002-8838-7750>

Sazonova M.D., <https://orcid.org/0000-0002-9452-1282>

Doroschuk N.A., <https://orcid.org/0000-0003-2258-6463>

Kirichenko T.V., <https://orcid.org/0000-0002-2899-9202>

Karagodin V.P., [вед. https://orcid.org/0000-0003-0501-8499](https://orcid.org/0000-0003-0501-8499)

Orekhov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-6495-1628>

Sobenin I.A., <https://orcid.org/0000-0003-0978-6444>

Sazonova M.A., <http://orcid.org/0000-0002-8610-4593>

Received 07.10.2020

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

Введение

Геронтология – это наука о причинах биологического старения организма [1-5]. Ее составной частью является гериатрия – наука о болезнях и факторах, вызыва-

ющих старение [6-10]. Полагаем, что митохондриальные мутации, затрагивающие гены белковых субъединиц дыхательной цепи, а также транспортных и рибосомальных

РНК, могут также являться факторами старения индивидов [11-14]. При этом, согласно данным литературы, проблема связи мутаций митохондриального генома со старением индивидов изучена недостаточно.

Мутации митохондриального генома ассоциированы с различными патологиями, в том числе мультифакториальными [15-18]. Данные мутации могут иметь наследственную природу или возникнуть в течении жизни индивида [19-22]. Пенетрантность таких мутаций зависит от их уровня гетероплазмии в клетках и тканях организма [23-26].

Цель работы – анализ ассоциации уровня гетероплазмии мутаций мтДНК с возрастом индивидов.

Методика

Материалом для исследований служили лейкоциты образцов крови 712 участников исследования из Московского региона.

Тотальная ДНК была выделена методом фенол-хлороформной экстракции [21, 26-29]. ПЦР фрагментов, содержащих область исследованных 11 мутаций митохондриального генома (m.652delG, m.652insG, m.1555A>G, m.3256 C>T, m.3336T>C, m.5178C>A, m.12315G>A, m.13513G>A, m.14459G>A, m.14846G>A, m.15059G>A), осуществляли с праймерами, приведенными в **табл. 1** [10, 21, 22, 25, 26]. ПЦР была проведена на амплификаторе «PTC DNA Engine 200» (**табл. 2**) [10, 21, 22, 25, 26]. Пиросеквенирование амплификатов проводили на автоматическом пиросеквенаторе PSQTMHS96MA. Используемые для этого праймеры представлены в **табл. 3**.

Анализ уровня гетероплазмии данных мутаций был проведен с помощью количественного метода, разработанного авторами статьи [21, 22, 25, 26, 30]. Для подсчета уровня гетероплазмии мутаций по данным программы использовалась ранее разработанная авторами статьи формула [21, 22, 25, 26, 30]:

$$P = \frac{|h-N|}{|M-N|} \cdot 100\%$$

P – процент гетероплазмии;

h –высота пика исследуемого нуклеотида;

N – высота пика исследуемого нуклеотида, соответствующая наличию в образце 100% нормальных аллелей;

M – высота пика исследуемого нуклеотида, соответствующая наличию в образце 100% мутантных аллелей.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics версии 27.0 (SPSS Inc., США).

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным (**табл. 4**), с возрастом индивидов положительно коррелируют однонуклеотидные замены митохондриального генома m.12315G>A, m.14459G>A и m.15059G>A ($p \leq 0,05$) и отрицательно – m.1555A>G и m.14846G>A ($p \leq 0,05$). Мутации m.652insG и m.13513G>A отрицательно коррелируют с возрастом на уровне значимости $p \leq 0,1$.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что мутации m.14459G>A, m.15059G>A

Таблица 1

Праймеры для ПЦР

Мутации	Прямой праймер	Обратный праймер
m.652delG	TAGACGGGCTCACATCAC (621 – 638)	bio-GGGGTATCTAATCCCAGTTTG GGT (1087 – 1064)
m.12315G>A	bio-CTCATGCCCCCATGT CТАА (12230 – 12249)	TTACTTTTATTTGAGTTGCAC (12337 – 12317)
m.14846G>A	bio-CATTATTCTCGCACG GACT (14671 – 14689)	GCTATAGTTGCAAGCAGGAG (15120 – 15100)
m.1555A>G	TAGGTCAAGGTGTAGCCCATGAGGTGGCAA (1326 – 1355)	bio-GTAAGGTGGAGTGGGTTTGGG (1704 – 1684)
m.15059G>A	bio-CATTATTCTCGCACG GACT (14671 – 14689)	GCTATAGTTGCAAGCAGGAG (15120 – 15100)
m.3256C>T	bio-AGGACAAGAGAAATA AGGCC (3129 – 3149)	ACGTTGGGGCCTTTGCGTAG (3422 – 3403)
m.652insG	TAGACGGGCTCACATCAC (621 – 638)	bio-GGGGTATCTAATCCCAGTTTG GGT (1087 – 1064)
m.3336T>C	bio-AGGACAAGAGAAATA AGGCC (3129 – 3149)	ACGTTGGGGCCTTTGCGTAG (3422 – 3403)
m.13513G>A	CCTCACAGGTTTCTACTCCAAA (13491 – 13512)	bio-AAGTCCTAGGAAAGTGACAG CGAGG(13825 – 13806)
m.5178C>A	bio-AGGACAAGAGAAATA AGGCC (3129 – 3149)	ACGTTGGGGCCTTTGCGTAG (3422 – 3403)
m.14459G>A	CAGCTTCCTACACTATTAAGT (14303 – 14334)	bio-GTTTTTTTAATTTATTAGGG GG (14511 – 14489)

Таблица 2

Режим ПЦР и размер амплификатов

Мутация	Размер амплификата	Концентрация хлорида магния в ПЦР-буфере	Денатурация	Отжиг	Синтез
m.5178C>A	383 п.н.	2,5 мМ	94°	60°	72°
m.3256C>T	294 п.н.	2,5 мМ	94°	55°	72°
m.652delG	467 п.н.	2,5 мМ	94°	60°	72°
m.3336T>C	294 п.н.	2,5 мМ	94°	55°	72°
m.14846G>A	450 п.н.	1,5 мМ	94°	55°	72°
m.13513G>A	335 п.н.	1,5 мМ	94°	55°	72°
m.652insG	467 п.н.	2,5 мМ	94°	60°	72°
m.15059G>A	450 п.н.	1,5 мМ	94°	55°	72°
m.12315G>A	108 п.н.	2,5 мМ	94°	50°	72°
m.1555A>G	379 п.н.	2,5 мМ	94°	50°	72°
m.14459G>A	209 п.н.	1,5 мМ	94°	50°	72°

Таблица 3

Праймеры для пиросеквенсирования

Мутации мтДНК	Праймер для секвенсирования
m.3256C>T	AAGAAGAGGAATTGA (3300 - 3286)
m.652delG	CCCATAAACAATA (639 - 651)
m.5178C>A	ATTAAGGGTGTTAGTCATGT (5200 - 5181)
m.1555A>G	ACGCATTTATATAGAGGA (1537 - 1554)
m.652insG	CCCATAAACAATA (639 - 651)
m.12315G>A	TTTGGAGTTGCAC (12328 - 12316)
m.3336T>C	TGCGATTAGAATGGGTAC (3354 - 3337)
m.14459G>A	GATACTCCTCAATAGCCA (14439 - 14456)
m.15059G>A	TTTCTGAGTAGAGAAATGAT (15080-15061)
m.13513G>A	AGGTTTCTACTCCAA (13497 - 13511)
m.14846G>A	GCGCCAAGGAGTGA (14861- 14848)

Таблица 4

Корреляция мутаций мтДНК с возрастом людей

Ген	Мутация	Коэффициент корреляции	Уровень значимости
MT-TL1	m.3256 C>T	0,062	0,439
MT-RNR1	m.652delG	0,101	0,203
MT-ND1	m.3336T>C	0,108	0,198
MT-ND2	m.5178C>A	0,016	0,861
MT-RNR1	m.652insG	-0,128	0,100*
MT-TL2	m.12315G>A	0,279	0,001**
MT-RNR1	m.1555A>G	-0,176	0,027**
MT-CYTB	m.15059G>A	0,188	0,018**
MT-ND5	m.13513G>A	-0,128	0,101*
MT-CYTB	m.14846G>A	-0,177	0,032**
MT-ND6	m.14459G>A	0,165	0,043**

Примечание. ** – $p < 0,05$; * – $p < 0,1$.

и m.12315G>A генов MT-ND6, MT-CYTB и MT-TL2 (соответственно) способствуют старению организма человека. Это наводит на мысль, что дефекты белковых субъединиц ферментов дыхательной цепи приводят к дисфункции митохондрий, включая механизмы апоптоза клеток и вызывая старение тканей и всего организма. Данные мутации могут быть использованы для создания молекулярно-клеточных моделей старения. В то же время мутации m.1555A>G и m.652insG (ген *MT-RNR1*), m.14846G>A (ген *CYTB*) и m.13513G>A (ген *MT-ND5*) могут быть использованы при генотерапии для замедления старения, так как отрицательная корреляция их с возрастом индивидов может быть связана со стабилизирующим действием на рибосомы и ферменты дыхательных цепей митохондрий.

Заключение

В настоящем исследовании обнаружены однонуклеотидные замены m.14459G>A, m.15059G>A и m.12315G>A генов MT-ND6, MT-CYTB и MT-TL2 (соответственно), ассоциированные со старением организма человека. В то же время, выявлены мутации m.1555A>G, m.652insG (ген *MT-RNR1*), m.14846G>A (ген *CYTB*) и m.13513G>A (ген *MT-ND5*), отрицательно коррелирующие с возрастом индивидов. Данные мутации могут быть использованы при генотерапии для замедления старения людей.

Работа может быть полезна исследователям, специализирующимся в области геронтологии.

Литература

(п.п. 1-8; 10-13; 15-17; 19-21; 23; 24; 26; 27; 30 см. References)

9. Иванова М.М., Бородачев Е.Н., Сазонова М.А. Заболевания человека, ассоциированные с мутациями митохондриального генома. *Пат. физиол. и эксперим. тер.* 2012; 3:115-22. PMID: 23072123
14. Желанкин А.В., Сазонова М.А. Ассоциация мутаций митохондриального генома человека с хроническими заболеваниями невоспалительного генеза: сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертонией и различными видами кардиомиопатии. *Пат. физиол. и эксперим. тер.* 2012; 3: 124-9. PMID: 23072124
18. Митрофанов К.Ю., Сазонова М.А. Ассоциация точковых мутаций ядерного и митохондриального геномов человека с ишемической болезнью сердца. *Пат. физиол. и эксперим. тер.* 2012; 2: 51-6. PMID: 22708410
22. Сазонова М.А. Ассоциация мутаций митохондриального генома с липофиброзными бляшками интимы аорты человека. *Пат. физиол. и эксперим. тер.* 2015; 1: 17-32. PMID: 26226685
25. Сазонова М.А., Постнов А.Ю., Орехов А.Н., Собенин И.А. Новый метод количественной оценки мутантного аллеля митохондриального генома. *Пат. физиол. и эксперим. тер.* 2011; 4:81-84. PMID: 22359940
28. Амосенко Ф.А., Трубникова И.С., Захарьев В.М., Банников В.М., Сазонова М.А., Петрова Н.В. и др. Полиморфизм TUB9

в гене ТРБМ больных муковисцидозом, носителей и здоровых доноров Московского региона. SSCP анализ и рестрикционный анализ. *Генетика.* 1997; 33(2): 257- 261. PMID: 9162703

29. Сазонова М.А., Амосенко Ф.А., Капранов Н.И., Калинин В.Н. Молекулярно- генетический анализ внутригенных полиморфизмов TUB18 и TUB20 и некоторых мутаций гена ТРБМ в Московском регионе. *Генетика.* 1997; 33(9): 1303-7. PMID: 9445824

References

1. Ekerdt D.J. Gerontology in Five Images. *Gerontologist.* 2016; Apr.; 56(2): 184-92. <https://doi.org/10.1093/geront/gnu077>
2. Brinkley T.E., Berger M., Callahan K.E., Fieo R.A., Jennings L.A., Morris J.K., et al. Workshop on Synergies Between Alzheimer’s Research and Clinical Gerontology and Geriatrics: Current Status and Future Directions. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018; Aug.10; 73(9): 1229-37. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly041>
3. Robert L., Labat-Robert J. Comments on the history of medical-biological studies of aging, the birth of scientific gerontology. *Curr. Res. Transl. Med.* Jan.-Mar. 2017; 65(1): 44-7. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2016.08.004>
4. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Barinova V.A., Zhelankin A.V., Mitrofanov K.Y., et al. Atherosclerosis and ageing: common mutations of mitochondrial genome. *Atherosclerosis.* 2015; 241(1): e228. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.1063>
5. Sazonova M., Andrianova I., Khasanova Z., Sobenin I., Postnov A. Quantitative mitochondrial genome mutation investigation and possible role of the somatic mutations in development of atherosclerotic lesion of human aorta. *Atherosclerosis Suppl.* 2008; 9(1): 113. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(08\)70454-9](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(08)70454-9)
6. Kahn J.H., Magauran B.G. Jr., Olshaker J.S., Shankar K.N. Current Trends in Geriatric Emergency Medicine. *Emerg. Med. Clin. North. Am.* 2016; Aug.; 34(3): 435-52. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.04.014>
7. Voumard R., Rubli Truchard E., Benaroyo L., Borasio G.D., Büla C., Jox R.J. Geriatric palliative care: a view of its concept, challenges and strategies. *BMC Geriatr.* 2018; Sep’ 20; 18(1): 220. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0914-0>
8. Sazonova M.A., Shkurat T.P., Demakova N.A., Zhelankin A.V., Barinova V.A., Sobenin I.A., et al. Mitochondrial genome sequencing in atherosclerosis: what’s next? *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(3): 390-6. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151112152335>
9. 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) PMID: 23072123
10. Sazonova M.A., Chicheva M.M., Zhelankin A.V., Sobenin I.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Association of mutations in the mitochondrial genome with the subclinical carotid atherosclerosis in women. *Exp. Mol. Pathol.* 2015; Apr. 21; 99(1): 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.04.003>
11. Sahu A., Mamiya H., Shinde S.N., Cheikhi A., Winter L.L., Vo N.V., et al. Age-related declines in α-Klotho drive progenitor cell mitochondrial dysfunction and impaired muscle regeneration. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 4859. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07253-3>
12. Picca A., Lezza A.M.S., Leeuwenburgh C., Pesce V., Calvani R., Bossola M., et al. Circulating Mitochondrial DNA at the Crossroads of Mitochondrial Dysfunction and Inflammation During Aging and Muscle Wasting Disorders. *Rejuvenation Res.* 2018; 21(4): 350-9. <https://doi.org/10.1089/rej.2017.1989>

13. Ryzhkova A.I., Sazonova M.A., Sinyov V.V., Galitsyna E.V., Chicheva M.M., Melnichenko A.A., et al. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018; 14: 1933-42. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S154863>
14. 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. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2012; 3: 123-8. (in Russian) PMID: 23072124
15. Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Galitsyna E.V., Melnichenko A.A., Demakova N.A., Sobenin I.A., Shkurat T.P., Orekhov A.N. Mitochondrial Genome Mutations Associated with Myocardial Infarction. *Dis. Markers*. 2018; Feb. 18; 2018:9749457. <https://doi.org/10.1155/2018/9749457>
16. Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Sazonova M.D., Nikitina N.A., Shkurat T.P., et al. Mitochondrial mutations associated with cardiac angina. *Vessel Plus*. 2019; 3: 8. <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2019.01>
17. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Sazonova M.D., Khasanova Z.B., Sobenin I.A. MtDNA mutations linked with left ventricular hypertrophy. *Vessel Plus*. 2019; 3: 5 <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2018.56>
18. Mitrofanov K.Yu., Sazonova M.A. Association of point mutations in human nuclear and mitochondrial genome with coronary artery disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2012; 2: 51-5. (in Russian) PMID: 22708410
19. Malik A.N., Rosa H.S., de Menezes E.S., Tamang P., Hamid Z., Naik A., et al. The Detection and Partial Localisation of Heteroplasmic Mutations in the Mitochondrial Genome of Patients with Diabetic Retinopathy. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Dec. 11; 20(24): 6259. <https://doi.org/10.3390/ijms20246259>
20. Schon E.A., DiMauro S., Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat. Rev. Genet*. 2012; 13(12): 878-90. <https://doi.org/10.1038/nrg3275>
21. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Galitsyna E.V., Khasanova Z.B., Postnov A.Y., et al. Role of Mitochondrial Genome Mutations in Pathogenesis of Carotid Atherosclerosis. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017; 2017: 6934394. <https://doi.org/10.1155/2017/6934394>
22. Sazonova M.A. Association of mitochondrial genome mutations with lipofibrous plaques in human aortic intima. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59(1): 17-28. (in Russian) PMID: 26226685
23. Grady J.P., Pickett S.J., Ng Y.S., Alston C.L., Blakely E.L., Hardy S.A., et al. mtDNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m.3243A>G mitochondrial disease. *EMBO Mol. Med*. 2018. 10(6):e8262. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708262>
24. Pereira C.V., Moraes C.T. Current strategies towards therapeutic manipulation of mtDNA heteroplasmy. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2017; 22: 991-1010. <https://doi.org/10.2741/4529>
25. Sazonova M.A., Postnov A.Yu., Orekhov A.N., Sobenin I.A. A new method of quantitative estimation of mutant allele in mitochondrial genome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2011; 4: 81-4. (in Russian) PMID: 22359940
26. Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Galitsyna E.V., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., et al. New markers of atherosclerosis: a threshold level of heteroplasmy in mtDNA mutations. *Vessel Plus*. 2017; 1: 182-91. <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2017.16>
27. Amosenko F.A., Sazonova M.A., Kapranov N.I., Trubnikova I.S., Kalinin V.N. Analysis of various polymorphic markers of the CFTR gene in cystic fibrosis patients and healthy donors from the Moscow region. *Russ. J. Genet*. 1995; 31(4): 457-9.
28. Amosenko F.A., Trubnikova I.S., Zakhar'ev V.M., Bannikov V.M., Sazonova M.A., Petrova N.V., et al. TUB9 polymorphism in the CFTR gene of cystic fibrosis patients, carriers, and healthy donors from the Moscow region. SSCP and restriction analyses. *Genetika*. 1997; 33(2): 257-61. (in Russian) PMID: 9162703
29. Sazonova M.A., Amosenko F.A., Kapranov N.I., Kalinin V.N. Molecular genetic analysis of TUB18 and TUB20 intragenic polymorphism and various mutations of the CFTR gene in the Moscow region. *Genetika*. 1997; 33(9): 1303-7. (in Russian) PMID: 9445824
30. Postnov A.Y., Sazonova M.A., Budnikov Y.Y., Khazanova Z.B., Sobenin I.A., Orekhov AN. Association of somatic mitochondrial mutations with atherosclerosis. *Atherosclerosis Suppl*. 2007; 8(1): 46. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(07\)71126-1](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(07)71126-1)

Сведения об авторах:

Синёв Василий Владимирович, мл. науч. сотр. лаб. медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ст. лаборант с в/о лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП;

Рыжкова Анастасия Игоревна, мл. науч. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП;

Сазонова Марина Дмитриевна, ст. лаборант с в/о лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП;

Дорожук Наталья Александровна, науч. сотр. лаб. медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, мл. науч. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП, канд. мед. наук;

Кириченко Татьяна Валерьевна, ст. науч. сотр. лаб. клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы, сотр. ФГБНУ «НИИ морфологии человека», канд. биол. наук;

Карагодин Василий Петрович, вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП, ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова», доктор биол. наук;

Орехов Александр Николаевич, зав. лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП, вед. науч. сотр. лаб. клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ФГБНУ «НИИ морфологии человека», директор «НИИ атеросклероза» Инновационного центра Сколково, доктор биол. наук;

Собенин Игорь Александрович, зав. лаб. медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП, доктор мед. наук;

Сазонова Маргарита Александровна, вед. науч. сотр. лаб. ангиопатологии ФГБНУ НИИОПП, ст. науч. сотр. лаб. медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, канд. биол. наук, e-mail: margaritaasazonova@gmail.com