

Желанкин А.В.¹, Сазонова М.А.^{1,2}, Хасанова З.Б.¹, Синёв В.В.¹,
Митрофанов К.Ю.², Собенин И.А.^{1,2}, Орехов А.Н.^{1,3}, Постнов А.Ю.¹

Анализ митохондриальных гаплогрупп у лиц с доклиническим атеросклерозом на основе данных высокоэффективного секвенирования мтДНК

¹ — ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

² — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

³ — НИИ атеросклероза, Инновационный центр Сколково, 143025, Сколково, Московская область, Россия, ул. Новая, 100

Генетическая предрасположенность играет важную роль среди факторов риска таких мультифакторных социально значимых заболеваний, как атеросклероз и его клинические проявления. Данное пилотное исследование направлено на выявление взаимосвязи между типом митохондриальной гаплогруппы и риском доклинического атеросклероза у человека. Для точного выявления митохондриальных гаплогрупп было проведено высокоэффективное секвенирование митохондриального генома по технологии Roche 454. Результаты исследования показали, что в российской популяции принадлежность к гаплогруппе H ассоциирована с повышенным риском атеросклероза, а принадлежность к гаплогруппам T и U — со сниженным риском. Полученные данные могут быть использованы для оценки индивидуального риска атеросклероза и дальнейшего изучения роли отдельных мутаций митохондриального генома в развитии атеросклероза и его клинических проявлений.

Ключевые слова: атеросклероз, гаплогруппа, митохондриальный геном, секвенирование нового поколения

Zhelankin A.V., Sazonova M.A., Khasanova Z.B., Sinyov V.V.,
Mitrofanov K.Yu., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Postnov A.Yu.

Analysis of mitochondrial haplogroups in persons with subclinical atherosclerosis based on high-throughput mtDNA sequencing

¹ — Federal State Institute «Russian Production Complex of Cardiology Research» of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 121552, Moscow, 3th Cherepkovskaya street, 15-a

² — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia, 125315, Moscow, Baltiyskaya street, 8

³ — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre, 143025, Skolkovo, Moscow Region, Russia, Novaya street, 100

Genetic predisposition plays an important role among other risk factors in multifactorial socially significant diseases such as atherosclerosis and its clinical manifestations. This pilot study was aimed to identify the relationship between the type of mitochondrial haplogroup and the risk of subclinical atherosclerosis in humans. For accurate detection of mitochondrial haplogroups, high-throughput sequencing of the mitochondrial genome using the Roche 454 technology was carried out. The results have shown that in Russian population, the belonging to haplogroup H is associated with an increased risk of atherosclerosis, but belonging to haplogroups T and U — with reduced risk. The data obtained can be used to assess individual risk of atherosclerosis and for further studies on the role of mitochondrial genome mutations in the development of atherosclerosis and its clinical manifestations.

Key words: atherosclerosis, haplogroup, mitochondrial genome, next-generation sequencing

Атеросклероз является наиболее распространенной патологией в современном обществе и морфологической основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний. Вклад клинических проявлений атеросклероза в общую смертность в России и в большинстве индустриальных

стран является наиболее весомым [1]. В связи с этим, большое значение имеет ранняя диагностика доклинического атеросклероза, в том числе с использованием генетических биомаркеров повышенного риска. Ассоциация с атеросклерозом и ИБС была обнаружена для полиморфизмов в генах, продукты которых так или иначе вовлечены в метаболизм сосудистой стенки. На развитие и прогрессирование ИБС могут повлиять генетически обусловленные вариации активности белков, вовлеченных в патогене-

Для корреспонденции: Желанкин А.В., к.биол.н., науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой патологии Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, e-mail: zhelankin.andrey@gmail.com

нез атеросклероза и его осложнений, в том числе участвующие в процессах активации эндотелия, развитии воспалительных реакций, регуляции миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также связанные с коагуляцией и фибринолизом [2, 3]. Одним из аспектов индивидуальной генетической предрасположенности к атеросклерозу являются мутации митохондриального генома человека [4, 5]. Ряд исследований подтверждает, что принадлежность человека к той или иной митохондриальной гаплогруппе, определяемой на основе совокупности наследуемых мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), может влиять на прогрессирование различных мультифакторных заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа, рака пищевода и болезни Альцгеймера [6—10]. Так, Palacin и соавторы обнаружили, что принадлежность к гаплогруппе Н ассоциирована с ранним инфарктом миокарда в популяции Астурии (север Испании) [11]. Также выявлена повышенная встречаемость гаплогруппы Т у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, в популяции Австрии [12]. Ассоциация митохондриальных гаплогрупп с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза позволяет предположить наличие взаимосвязи однонуклеотидных замен мтДНК, определяющих гаплогруппы, с развитием атеросклероза.

Методика

Обследованная выборка составила 77 чел. (34 мужчины [м] и 43 женщины [ж]) из Москвы и Московской области, со средним возрастом 63,0 лет (м: 60,5, ж: 64,9). 45 участников исследования (м: 23, ж: 22) характеризовались наличием атеросклеротических поражений сонных артерий по результатам ультразвукографического исследования (средний возраст 63,2 лет, м: 60,0, ж: 66,5). Количество условно здоровых доноров составило

32 (м: 11, ж: 21) со средним возрастом 62,7 лет (м: 61,6, ж: 63,2). Артериальная гипертензия, сахарный диабет и перенесенный инфаркт миокарда были критериями исключения при формировании выборки.

Для оценки состояния стенки сонных артерий проводили ультразвукографию высокого разрешения в В-режиме с использованием линейного сосудистого датчика с частотой 7,5 МГц на ультразвуковом сканере SonoScape SSI-1000 (Китай). Протокол обследования включал сканирование левой и правой сонных артерий, области каротидного синуса, а также наружной и внутренней сонных артерий с фокусировкой на задней стенке артерии в трех фиксированных проекциях — переднебоковой, боковой и заднебоковой. Обследование проводили в положении лежа после 15-минутного отдыха. Предварительные измерения проводили на участке общей сонной артерии длиной 10 мм, противоположащем началу каротидного синуса. Толщину интимо-медиального слоя задней стенки общей сонной артерии определяли как расстояние от ведущего края первой эхогенной зоны до ведущего края второй эхогенной зоны. Среднее значение трех измерений (в переднебоковой, боковой и заднебоковой проекциях) рассматривали как интегральный показатель толщины интимо-медиального слоя. Всю процедуру сканирования записывали на sVHS-видеомагнитофон для последующего анализа с помощью специализированного программного пакета. Результаты ультразвукографического исследования — значения средней толщины интимо-медиального слоя (ТИМС) и наличие атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий — приведены в табл. 2.

Для характеристики доклинического атеросклероза сонных артерий были использованы пограничные возраст-половые значения ТИМС для жителей Московского региона [13]. При наличии атеросклеротической бляшки со стенозом сонной артерии более 20% или при

Ультразвукографические характеристики сонных артерий в различных возрастных группах

Таблица 1

Возрастная группа	Средняя ТИМС, мкм (кол-во участников)				Доля пациентов с наличием стеноза сосудов более 20%	
	Больные атеросклерозом		Условно здоровые		Больные атеросклерозом	Условно здоровые
	м	ж	м	ж		
До 50 лет	1,03 (4)	—	0,70 (1)	0,58 (1)	0,00	0,00
51—60 лет	1,09 (5)	0,91 (4)	0,71 (3)	0,62 (8)	0,50	0,00
61—70 лет	1,01 (13)	1,04 (13)	0,77 (5)	0,67 (9)	0,62	0,00
Старше 70 лет	0,94 (1)	1,17 (5)	0,79 (2)	0,73 (3)	0,67	0,00

Распространенность основных гаплогрупп митохондриального генома в исследованной выборке, %

Таблица 2

Гаплогруппа	H	U	T	J	I	W	K	M	N	V	D	R
Условно здоровые	31,3	25,0	18,8	12,5	0,0	0,0	3,1	3,1	3,1	3,1	0,0	0,0
Больные атеросклерозом	51,1	15,6	6,7	11,1	4,4	4,4	2,2	0,0	0,0	0,0	2,2	2,2

наличии утолщения интимо-медиального слоя, превышающего границу 75-й перцентили, а также при совокупности этих факторов, лицам присваивалась принадлежность к группе больных доклиническим атеросклерозом. Условно здоровые участники исследования характеризовались значениями ТИМС, не превышающими медианное значение для данной возрастной группы, а также отсутствием атеросклеротических бляшек (для ряда пациентов — наличием стеноза не более 20%).

Забор крови для определения липидных показателей крови и индекса атерогенности производили натощак из локтевой вены, в качестве антикоагулянта использовали 0,1 М Na-ЭДТА (рН = 8,0). Содержание общего холестерина и триглицеридов определяли ферментативным методом с помощью наборов Fluitest (Analyticon Biotechnologies AG, Германия). Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности определяли также ферментативным методом после осаждения липопротеидов других классов с помощью преципитирующего реагента Fluitest (Analyticon Biotechnologies AG, Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности определяли по формуле Фридевальда. Липидный индекс атерогенности рассчитывали, как соотношение холестерина липопротеидов низкой плотности к холестерину липопротеидов высокой плотности.

ДНК из замороженной цельной крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с использованием протеиназы К. Концентрацию раствора ДНК в нг/мкл измеряли на наноспектрофотометре IMPLen NanoPhotometr™ с использованием микроюветы LabelGuard™ в режиме «DS DNA» при длине волны 260 нм. Для последующего использования ДНК была разведена до концентрации 20—30 нг/мкл. После выделения тотальной ДНК было проведено обогащение митохондриальной ДНК с использованием набора QiaGen™ REPLI-g Mitochondrial Kit. В 50 мл реакционной смеси было внесено около 50 нг исходной ДНК. Размер полученных фрагментов оценивали с помощью электрофореза в 1,2% агарозном геле, полученная обогащенная фракция копий мтДНК содержала фрагменты размером 10—15 тыс. п.н. (пар нуклеотидов). Концентрацию обогащенной фракции мтДНК оценивали с помощью флуориметрии с использованием прибора QuantiFluor-ST Fluorimeter (Promega, США) и набора для флуориметрии Quant-IT PicoGreen Kit (Invitrogen-Life Technologies, США).

Для проведения высокоэффективного секвенирования митохондриального генома была использована система Roche 454 GS Junior Titanium (Roche Applied Science, США). Из обогащенной мтДНК фракции отбирали 500 нг — количество, необходимое для создания библиотеки фрагментов ДНК и дальнейшего секвенирования. Пробоподготовка для секвенирования была проведена в соответствии с рекомендациями производителя и с

использованием соответствующих приборов и реагентов. Запуск прибора и анализ качества секвенирования проводились посредством программ GS Sequencer и GS Run Browser (Roche Applied Science, США).

Анализ последовательностей митохондриальных ДНК производился с использованием программы GS Reference Mapper (Roche Applied Science, США). Для картирования использовалась Кембриджская эталонная последовательность митохондриального генома человека NC_012920.1 [14]. В результате картирования была получена информация о всех мутациях мтДНК, отличающихся от сравнительной последовательности. Для определения митохондриальных гаплогрупп на основе совокупности мутаций мтДНК использовался сервис MitoTool [15, 16], а также базы данных Mitomap и Phylotree [17, 18].

Статистический анализ данных проводился с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics v.21.0.

Результаты и обсуждение

Основные параметры, определяющие эффективность секвенирования митохондриального генома для одного образца, имели следующие значения: средняя длина прочтения — $432,8 \pm 4,3$ п.н.; среднее количество прочтений — 2653 ± 317 ; среднее количество нуклеотидов — $1,15 \pm 0,14$ млн п.н.; средний процент картируемых прочтений от общего количества — $16,4 \pm 1,8\%$. Исходя из этих параметров, несмотря на относительно низкий процент картируемых прочтений от их общего количества, можно сделать вывод о том, что при секвенировании было обеспечено в среднем 70-кратное покрытие митохондриального генома, достаточное для высокоточной детекции однонуклеотидных замен.

Возможности секвенирования с использованием технологии Roche 454 позволили максимально точно определить гаплогруппу митохондриального генома, учитывая совокупность всех однонуклеотидных замен на протяжении мтДНК. Среди здоровых лиц были представлены следующие гаплогруппы: H1, H11a1, H15a1, H1a, H1a1, H2a2a1, H49, H4a1a1a, HV5, J1c2r, J1c4, J1c4b, J2a1a1, K1a9, M10a1a2, N1b1a2a, T1a1, T2a1a, T2b, T2b25, T2b3, U2e1b1, U3b, U4a2b, U4d2, U5a2a1, U5a2b1, U7b, U8a1a1b, V1a1; среди лиц с доклиническим атеросклерозом: D4e4, H1, H13a1a1, H1b2, H1bk, H1c, H1e4, H2a1a, H2a1c, H2b, H3h, H4, H46b, H5a1a, H5a1q, H5a2, H6a1a, H85, HV0a1, HV5, I1a1a, I3a, J1b1a1, J1c4, J1c4b, J1d3b, J2a1a1a3, K1c, R1a1a1, T1a1, T2b4, T2e2, U2e1, U2e1b1, U4a1, U5a1b1, U5a2a1b, U5b2b, U8a1a1, W1e, W3a1.

В исследованной выборке гаплогруппы H, U, T и J были наиболее распространенными (85,7% случаев), что соответствует общим данным по российской популяции [19]. Гаплогруппы I, W, R и D были представлены только среди лиц с доклиническим атеросклерозом;

в свою очередь, гаплогруппы N, V и M были обнаружены только среди условно здоровых лиц. При подсчете соотношения шансов для доклинического атеросклероза установлено, что среди наиболее распространенных гаплогрупп принадлежность к гаплогруппе H ассоциирована с повышенным риском атеросклероза ($\chi^2 = 3,97$, $p = 0,046$; OR = 2,76, 95%CI 1,01—7,58), а принадлежность к гаплогруппам T и U — со сниженным риском (OR = 0,31 и OR = 0,57, соответственно). Полученные данные по гаплогруппе H согласуются с исследованием раннего инфаркта миокарда, проведенным Palacin и соавторами на популяции Астурии [11]. Однако следует учитывать, что в астурийской популяции гаплогруппа H встречается заметно чаще, чем в российской (54,1% против 41,2%), а гаплогруппа T — заметно реже (1,1% против 9,2%). Результаты данного исследования расходятся с данными, полученными на популяции Австрии, где наблюдается тенденция к повышенному риску ИБС у лиц с гаплогруппой T. Это может быть объяснено недостаточным размером исследованной выборки, а также тем, что бессимптомный атеросклероз не имеет клинических проявлений ИБС.

Не было обнаружено достоверных различий между значениями липидных характеристик крови, в частности липидного индекса атерогенности, как между лицами, принадлежащими к различным гаплогруппам, так и между группами с наличием и отсутствием доклинического атеросклероза. Тем не менее, среднее значение индекса атерогенности в группе больных доклиническим атеросклерозом было несколько повышено по сравнению с контрольной группой ($3,02 \pm 1,65$ против $2,7 \pm 1,10$).

Таким образом, результаты данного пилотного исследования говорят о том, что принадлежность к митохондриальной гаплогруппе H ассоциирована с повышенным риском доклинического атеросклероза. В целом, повышенный риск атеросклероза и его клинических проявлений (например, инфаркта миокарда) у представителей гаплогруппы H может быть связан с различиями в функциональной активности митохондрий. Известно, что повышенный окислительный стресс играет немаловажную роль в патогенезе атеросклероза и его клинических последствий [20]. Для митохондрий, принадлежащих к гаплогруппе H, была обнаружена повышенная функциональная активность по сравнению с другими гаплогруппами на основании анализа интенсивности окислительного фосфорилирования и активности цитрат-синтазы [21].

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, соглашение №14.616.21.0030, уникальный идентификатор RFMEFI61614X0030.

Список литературы

1. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Терапевтический архив*. 2011; 1: 7-12.
2. Marian A.J. Genetic markers: genes involved in atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk*. 1997; 4 (5-6): 333-9.
3. Szabo G.V. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interv Med Appl Sci*. 2013; 5 (1): 46-51. doi: 10.1556/IMAS.5.2013.1.10.
4. Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Salonen J.T., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2013; 8 (7). doi: 10.1371/journal.pone.0068070.
5. Sazonova M., Budnikov E., Khasanova Z., Sobenin I., Postnov A., Orekhov A. Studies of the human aortic intima by a direct quantitative assay of mutant alleles in the mitochondrial genome. *Atherosclerosis*. 2009; 204 (1): 184-90.
6. Лебкова Н.П., академик РАЕН Клембовский А.И. Эволюционные проблемы митохондриальной патологии. *Патогенез*. 2008; 6 (4): 24-30.
7. Castro M.G., Huerta C., Reguero J.R., Soto M.I., Domínech E., Alvarez V. et al. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2006; 112 (2): 202-6.
8. Feder J., Ovadia O., Blech I., Cohen J., Wainstein J., Harman-Boehm I. et al. Parental diabetes status reveals association of mitochondrial DNA haplogroup J1 with type 2 diabetes. *BMC Medical Genetics*. 2009; 10 (60). doi: 10.1186/1471-2350-10-60.
9. Li X.Y., Guo Y.B., Su M., Cheng L., Lu Z.H., Tian D.P. Association of mitochondrial haplogroup D and risk of esophageal cancer in Taihang Mountain and Chaoshan areas in China. *Mitochondrion*. 2011; 11 (1): 27-32.
10. Van der Walt J.M., Dementieva Y.A., Martin E.R., et al. Analysis of European mitochondrial haplogroups with Alzheimer disease risk. *Neuroscience Letters*. 2004; 365 (1): 28-32.
11. Palacin M., Alvarez V., Martin M., Diaz M., Corao A.I., Alonso B. et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011; 11 (1): 176-81.
12. Kofler B., Mueller E.E., Eder W., Stanger O., Mair R., Weger M. et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study. *BMC Medical Genetics*. 2009; 10 (35). doi: 10.1186/1471-2350-10-35.
13. Собенин И.А., Сурнин С.А., Карагодин В.П., Мясоедова В.А., Кириченко Т.В., Чупракова О.В. и др. Варибельность показателя толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий в московской городской популяции среди лиц без клинических проявлений атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2011; 12: 58-62.
14. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999; 23: 147.
15. Fan L., Yao Y.-G. An update to MitoTool: Using a new scoring system for faster mtDNA haplogroup determination. *Mitochondrion*. 2013; 13: 360-3.
16. Fan L., Yao Y.-G. MitoTool: A web server for the analysis and retrieval of human mitochondrial DNA sequence variations. *Mitochondrion*. 2011; 11: 351-6.
17. MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. <http://www.mitomap.org>, 2013.
18. van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. 2009; 30 (2). E386-E394. <http://www.phylotree.org>. doi:10.1002/humu.20921.

19. *Distribution of European mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups by region in percentage*. URL: <http://www.mtdna.eu/> (дата обращения 11.12.2014).

20. Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res*. 2007; 100 (4): 460-73.

21. Larsen S., Diez-Sanchez C., Rabol R., Ara I., Dela F., Helge J.W. Increased intrinsic mitochondrial function in humans with mitochondrial haplogroup H. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1837 (2): 226-31.

Поступила 17.12.15

References

1. Shalnova S.A., Deev A.D. Coronary heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies). *Therapeutic Archives*. 2011; 1: 7-12. (in Russian)

2. Marian A.J. Genetic markers: genes involved in atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk*. 1997; 4 (5-6): 333-9.

3. Szabo G.V. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interv Med Appl Sci*. 2013; 5 (1): 46-51. doi: 10.1556/IMAS.5.2013.1.10.

4. Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Salonen J.T., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2013; 8 (7). doi: 10.1371/journal.pone.0068070.

5. Sazonova M., Budnikov E., Khasanova Z., Sobenin I., Postnov A., Orekhov A. Studies of the human aortic intima by a direct quantitative assay of mutant alleles in the mitochondrial genome. *Atherosclerosis*. 2009; 204 (1): 184-90.

6. Lebkova N.P., academician of Natural Sciences Klembovsky A.I. Evolutionary problems of mitochondrial pathology. *Pathogenesis*. 2008; 6 (4): 24-30. (in Russian).

7. Castro M.G., Huerta C., Reguero J.R., Soto M.I., Domínguez E., Alvarez V. et al. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2006; 112 (2): 202-6.

8. Feder J., Ovadia O., Blech I., Cohen J., Wainstein J., Harman-Boehm I. et al. Parental diabetes status reveals association of mitochondrial DNA haplogroup J1 with type 2 diabetes. *BMC Medical Genetics*. 2009; 10 (60). doi: 10.1186/1471-2350-10-60.

9. Li X.Y., Guo Y.B., Su M., Cheng L., Lu Z.H., Tian D.P. Association of mitochondrial haplogroup D and risk of esophageal cancer in Taihang Mountain and Chaoshan areas in China. *Mitochondrion*. 2011; 11 (1): 27-32.

10. Van der Walt J.M., Dementieva Y.A., Martin E.R., et al. Analysis of European mitochondrial haplogroups with Alzheimer disease risk. *Neuroscience Letters*. 2004; 365 (1): 28-32.

11. Palacin M., Alvarez V., Martin M., Diaz M., Corao A.I., Alonso B. et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011; 11 (1): 176-81.

12. Kofler B., Mueller E.E., Eder W., Stanger O., Maier R., Weger M. et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study. *BMC Medical Genetics*. 2009; 10 (35). doi: 10.1186/1471-2350-10-35.

13. Sobenin I.A., Surnin S.A., Karagodin V.P., Myasovdova V.A., Kirichenko T.V., Chuprakova O.V. et al. Variability of intima-media thickness of common carotid arteries index in the Moscow city population among persons without clinical manifestations of atherosclerosis. *Therapeutic Archives*. 2011; 12: 58-62. (in Russian)

14. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999; 23: 147.

15. Fan L., Yao Y.-G. An update to MitoTool: Using a new scoring system for faster mtDNA haplogroup determination. *Mitochondrion*. 2013; 13: 360-3.

16. Fan L., Yao Y.-G. MitoTool: A web server for the analysis and retrieval of human mitochondrial DNA sequence variations. *Mitochondrion*. 2011; 11: 351-6.

17. MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. <http://www.mitomap.org>, 2013.

18. van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. 2009; 30 (2). E386-E394. <http://www.phylotree.org>. doi:10.1002/humu.20921.

19. *Distribution of European mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups by region in percentage*. URL: <http://www.mtdna.eu/> (дата обращения 11.12.2014).

20. Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res*. 2007; 100 (4): 460-73.

21. Larsen S., Diez-Sanchez C., Rabol R., Ara I., Dela F., Helge J.W. Increased intrinsic mitochondrial function in humans with mitochondrial haplogroup H. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1837 (2): 226-31.

Received 17.12.15

Сведения об авторах:

Сазонова М.А. — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, e-mail: margaritaasazonova@gmail.com

Хасанова Э.Б. — мл. науч. сотр. ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, e-mail: zukhra@yandex.ru

Синёв В.В. — аспирант, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, e-mail: centaureaceanus@mail.ru

Собенин И.А. — д. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой патологии Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, НИИ общей патологии и патофизиологии, e-mail: igor.sobenin@gmail.com

Орехов А.Н. — д. биол. наук, проф., руководитель лаб. ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, e-mail: a.h.orexob@gmail.com

Постнов А.Ю. — д. мед. наук, руководитель отдела сердечно-сосудистой патологии Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, e-mail: a.postnov@cardio.ru