

ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ПАТОГЕНЕТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сергей Александрович АФАНАСЬЕВ¹, Мария Владимировна ГОЛУБЕНКО²,
Людмила Петровна ЦАПКО¹, Валерий Павлович ПУЗЫРЕВ²

¹ НИИ кардиологии Томского НИМЦ
634050, г. Томск, ул. Киевская, 111а

² НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Изучение причин и процессов, приводящих к внезапной смерти, – одна из важнейших задач кардиологии. Данные многочисленных исследований указывают на то, что значительную роль в патогенезе внезапной смерти играет дисфункция митохондрий. Недостаток АТФ, избыток активных форм кислорода и нарушение ионного баланса в митохондриях могут вызывать развитие жизнеугрожающей аритмии. Митохондриальная ДНК, кодирующая некоторые субъединицы дыхательной цепи митохондрий, характеризуется значительным полиморфизмом в популяциях человека. Показано, что распространенные в популяции варианты мтДНК могут влиять на интенсивность клеточного дыхания. Кроме того, получены данные об ассоциации полиморфизма мтДНК с предрасположенностью к различным заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в том числе к состояниям, связанным с высоким риском внезапной смерти. Эти особенности энергетического метаболизма, характеризующие различные генотипы мтДНК, не оказывают существенного влияния на функцию миокарда в норме, но могут оказаться критически важными в условиях острой ишемии. Таким образом, митохондриальный геном можно рассматривать как одну из важных составляющих в патогенетике внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, полиморфизм, внезапная сердечная смерть, митохондрии, окислительный стресс.

В современном обществе среди причин общей смертности населения сердечно-сосудистые заболевания продолжают удерживать печальное первенство. При этом от четверти до половины случаев смерти лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями относят к так называемой внезапной сердечной смерти (ВСС) [14, 15]. Патологии сердечно-сосудистой системы составляют подавляющее большинство случаев внезапной смерти у спортсменов [1, 38]. По этой причине ВСС вполне обоснованно следует считать одной из важнейших проблем кардиологии. Именно с этой позиции ВСС рассматривается и в монографии Е.В. Шляхто с соавт. [4]. Несмотря на достаточно многочисленные обзоры по ВСС и описания клинических случаев, в реальных ситуациях врачи часто оказываются в ситуациях, когда

применение уже известных алгоритмов оценки риска ВСС оказывается неэффективным. В связи с этим стоит признать, что проблема ВСС далека от решения, и утверждение о необходимости поиска новых факторов и причин, определяющих риск ВСС, является полностью обоснованным [11, 27].

Функционирование сердца в условиях физического или психоэмоционального напряжения сопровождается дополнительными нагрузками на энергетический метаболизм кардиомиоцитов и в первую очередь систем, ответственных за синтез АТФ. Очевидно, что без наличия необходимого количества АТФ невозможно обеспечить повышение частоты и силы сердечных сокращений. Возникновение острого дефицита АТФ, в том числе при ишемии, может привести к жизне-

Афанасьев С.А. – д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики,
e-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru

Голубенко М.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики,
e-mail: maria-golubenko@medgenetics.ru

Цапко Л.П. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, E mail: lpc@cardio-tomsk.ru

Пузырев В.П. – д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики,
e-mail: p.valery@medgenetics.ru

угрожающим аритмиям и стать причиной ВСС, причем без значимых морфологических изменений сердца. Таким образом, недостаточность основной функции митохондрий – выработки энергии – играет ключевую роль в детерминации исхода острой ишемии миокарда.

В настоящем обзоре функциональная несостоятельность хондриома кардиомиоцитов рассматривается как один из факторов риска внезапной сердечной смерти.

МНОГОФАКТОРНАЯ ПРИРОДА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Согласно документам ВОЗ, внезапной сердечной смертью считается прекращение работы сердца у лиц с известной или неизвестной ранее кардиальной патологией, если она наступает в течение одного часа после первых угрожающих симптомов. Отмечено, что причины развития ВСС в детском возрасте и у взрослых лиц различаются. Для взрослого населения ВСС наиболее часто связывают с двумя факторами. К наиболее значимым относится ишемическое поражение миокарда в форме ишемической болезни сердца или инфаркта. Следующим фактором, способным провоцировать ВСС, являются нарушения ритма сердца. Для этой формы ВСС даже введен термин «внезапная аритмическая смерть» [10]. В детском и молодом возрасте среди причин ВСС преобладают аномалии развития сердца, врожденные нарушения ритма сердца и гипертрофическая кардиомиопатия [12, 14, 22].

Обращаясь к проблеме определения риска развития ВСС, большинство исследователей отмечает необходимость анализа отдельных факторов, способных провоцировать ВСС, а также важность дифференцированной оценки их значимости у конкретного пациента. Это в полной мере можно отнести и к генетическим предикторам ВСС. Такой подход хорошо согласуется со сложившейся практикой работы с генами, способными быть предикторами сердечно-сосудистых заболеваний. Уже отмечалось, что для взрослой популяции ишемическое поражение миокарда является значимой причиной ВСС. Поэтому неудивительно, что мутации и полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием ишемической болезни сердца, были проанализированы и в отношении их сопряженности с ВСС. Этому вопросу посвящено достаточно много отечественных и зарубежных обзоров, а также оригинальных исследований [9, 17, 19, 20, 45, 46].

Хорошо известно, что большинство патологий сердечно-сосудистой системы полигенны и,

соответственно, могут быть обусловлены комбинацией генетических полиморфизмов, физических и других факторов. Представляется, что это обстоятельство в полной мере может быть отнесено и к генетическим предикторам ВСС. Так, для полиморфизма rs1800588 гена *HL* показана сопряженность с состоянием липидного обмена и, следовательно, с развитием ишемической болезни сердца [20]. Однако статистически значимого результата при оценке сопряженности носительства этого генотипа с ВСС не получено [9]. Данный отрицательный результат, на наш взгляд, только подтверждает сложность поиска генетических предикторов ВСС. Функция сердца как органа, обеспечивающего циркуляцию крови, зависит от состоятельности энергетического метаболизма кардиомиоцитов – в том числе уже на уровне митохондрий [2, 8].

АРИТМОГЕННАЯ РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ

Функциональная состоятельность миокарда предполагает согласованную работу всех систем, вовлеченных в процесс электромеханического сопряжения каждого кардиомиоцита. Поэтому основными потребителями АТФ в этих клетках являются контрактильные белки и системы ионного транспорта [39]. При этом на ионные каналы в кардиомиоцитах тратится около четверти всего АТФ [49]. Обеспечение синтеза АТФ является, таким образом, критическим для функции миокарда. Митохондрии отвечают за 95 % синтеза АТФ в кардиомиоцитах и занимают до 30 % объема этих клеток [29].

Острая ишемия миокарда приводит к резкому истощению запасов АТФ, и исход этого периода зависит как от действия защитных механизмов, направленных на экономию АТФ, так и от имеющегося запаса АТФ в клетках, величина которого зависит от эффективности окислительного фосфорилирования в митохондриях. Даже умеренное разобщение дыхательной цепи приводит к снижению синтеза АТФ и потенциально увеличивает вероятность неблагоприятных последствий ишемии. Кроме влияния на сократительную способность миокарда, снижение синтеза АТФ в митохондриях и увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) ведут к нарушению регуляции ионного баланса (открытие калиевых каналов, снижение поступления в клетку натрия и кальция) и деполяризации митохондриальных мембран. Эти процессы оказывают критический эффект на проведение электрического импульса в миокарде, т.е. непосредственно связаны с развитием жизнеугрожающих аритмий [48].

В настоящее время и на экспериментальных моделях, и в клинике убедительно показано, что неконтролируемое развитие свободнорадикальных процессов является важным элементом патогенеза ишемического поражения клеток и их органелл. При сердечной недостаточности ишемического генеза, характеризующейся высоким риском ВСС, показана повышенная продукция АФК в митохондриях кардиомиоцитов [25]. В этих условиях использование препаратов, снижающих синтез АФК в митохондриях, устраняет риск ВСС. Вполне вероятно, что в основе этого эффекта может лежать сохранение мембран митохондрий и работоспособности сопряженных с ними ферментативных систем. Действительно, показано, что использование ряда антиоксидантов, в частности пластохинонилдецилтрифенилфосфонид (SkQ1), препятствует окислению АФК митохондриального кардиолипина [3, 16].

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ГЕНОМ И КЛЕТОЧНОЕ ДЫХАНИЕ

Исследования особенностей клеточного дыхания в зависимости от генотипа мтДНК могут позволить выявить новые аспекты, определяющие роль митохондрий в ВСС. Для этих исследований используют специальный подход, заключающийся в создании так называемых цибридных клеточных линий: в культуре клеток разрушают мтДНК путем инкубации с бромистым этидием и затем «заселяют» клетки митохондриями из тромбоцитов индивидов с другим генотипом мтДНК. Таким образом получают клеточные линии, имеющие одинаковый ядерный геном, но различающиеся по генотипу мтДНК. Чаще всего изучают особенности функции дыхательной цепи у представителей различных гаплогрупп – крупных «ветвей» на родословном древе мтДНК человека, которые принято обозначать латинскими буквами. Каждая гаплогруппа характеризуется совокупностью нуклеотидных замен в последовательности мтДНК, в том числе аминокислотных замен, а также вариантов генов рибосомных и транспортных РНК, которые могут влиять и на эффективность белкового синтеза в митохондриях, и на функцию субъединиц дыхательной цепи, кодируемых мтДНК. Проведенные эксперименты продемонстрировали, что гаплогруппа J мтДНК ассоциирована с более низким уровнем продукции как АТФ, так и АФК, чем гаплогруппа H; также выявлены различия в экспрессии некоторых ядерных генов, вовлеченных в различные биохимические пути (апоптоз, воспаление, система комплемента) [32, 33]. Цибридные линии с гаплогруппой J имели также более высокую скорость

роста, по сравнению с H, в том числе при воздействии сублетальных доз ультрафиолетового излучения [37]. Гаплогруппа T была ассоциирована с более высоким по сравнению с гаплогруппой H числом копий мтДНК в клетке, большей скоростью роста культуры и меньшей чувствительностью к окислительному стрессу, однако при этом активность комплексов I–V дыхательной цепи не различалась между двумя генотипами [40]. Сравнение параметров клеточного дыхания в цибридных линиях с гаплогруппой H (наиболее частая европейская гаплогруппа) и L (африканская) показало, что клетки с мтДНК африканского происхождения имели меньшее число копий мтДНК, более высокий уровень экспрессии мтДНК, меньшую скорость оборота АТФ и более низкую продукцию АФК, а также отличались по экспрессии некоторых ядерных генов [32].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что «нормальный» популяционный полиморфизм мтДНК действительно может влиять на эффективность синтеза АТФ и продукции АФК. Более того, полиморфизм мтДНК ассоциирован с изменением активности ядерных генов, связанных с воспалением и апоптозом – процессами, которые играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе острых состояний.

ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Тот факт, что митохондрии, являясь внутриклеточными органеллами, имеют собственный геном, подчеркивает их роль в развитии патологических процессов и может изменить существующие представления о многих заболеваниях. В пользу правомерности такого предположения говорит известная роль митохондрий в процессе программируемой гибели клеток (апоптоз) и формирование целого понятия – «митохондриальная болезнь». Первым обращением к понятию «митохондриальная болезнь», наверное, можно считать публикацию 1962 г. R. Luft с соавторами [36]; заболевание было выявлено у женщины с симптомокомплексом гиперметаболизма, не ассоциированного с дисфункцией щитовидной железы [13]. Развитие этого направления привело к созданию классификации митохондриальных болезней, в основу которой была положена оценка биохимических показателей функции этих органелл [26]. Начало «молекулярной эры» митохондриальных болезней можно связать с практически одновременной публикацией работ двух независимых групп исследователей, описавших ассоциации полиморфизмов мтДНК и клинических фенотипов [31, 47]. В последние годы

предпринимаются попытки систематизировать идентифицированные мутации мтДНК, а также их ассоциацию с клиникой того или иного заболевания [13]. В настоящее время информация о митохондриальном геноме, полиморфизмах мтДНК и сопряженных с ними симптомокомплексах депонируется главным образом в специализированных базах данных MITOMAP (<http://mitomap.org>) и mtDB (<http://www.mtddb.igp.uu.se>).

Митохондриальные заболевания, вызванные мутациями мтДНК, зачастую проявляются нарушениями ритма сердца. Например, одним из основных симптомов синдрома Кернса – Сейра является атриовентрикулярная блокада, и при этом заболевании высок риск ВСС [5]. Другой митохондриальный синдром – MELAS, вызываемый наиболее частой митохондриальной мутацией A2343G, тоже повышает риск развития аритмии и ВСС [41]. В целом, электрокардиографические аномалии часто встречаются при мутациях мтДНК, а «истощение» мтДНК (критическое снижение числа копий мтДНК в клетке) может быть ассоциировано с риском ВСС [21, 35]. Недавно показано, что индивиды с числом копий мтДНК на клетку (измеренным в лейкоцитах), находящимся в нижнем квантиле популяционного распределения, имеют более высокий риск внезапной смерти, чем лица с числом копий мтДНК, попадающим в верхний квантиль (OR = 2,24) [50].

Известно, что крупные делеции мтДНК накапливаются с возрастом в различных тканях, в том числе в миокарде при коронарном атеросклерозе [23]. В одном исследовании показано, что доля молекул мтДНК с делецией в миокарде умерших внезапной смертью выше, чем в миокарде лиц, погибших по другим причинам [43]. В другой работе установлена более тесная ассоциация накопления «большой» делеции мтДНК с фибрилляцией предсердий [34].

Ишемия миокарда – основной фактор, обуславливающий риск ВСС во взрослом возрасте, – также может быть связана с вариантами митохондриального генома, но в этих случаях ассоциации получены главным образом с популяционным полиморфизмом. Например, показана связь атеросклероза и инфаркта миокарда с несколькими гаплогруппами мтДНК, в частности, H [42]. При изучении полиморфизма мтДНК в выборке пациентов с ишемической кардиомиопатией обнаружено, что гаплогруппа H чаще встречается у пациентов по сравнению с популяцией (фактор риска), а гаплогруппа J – реже, т.е. имеет протективный эффект [28]. Наиболее частая субгаплогруппа H (H1) показала ассоциацию с вероятностью повторных сердечно-сосудистых катастроф

в течение года после инфаркта миокарда [6] и со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет [7]. Полиморфизм T16189C был ассоциирован с коронарным атеросклерозом у населения Саудовской Аравии [18] и с вероятностью повторных инфарктов в течение года у русских [6], а для гаплогруппы D в популяции японцев выявлен протективный эффект в отношении инфаркта миокарда [44]. Известно также, что гаплогруппа T мтДНК в испанской популяции у больных с гипертрофической кардиомиопатией встречается с более высокой частотой, чем в популяционной выборке [24]. В популяции датчан у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией чаще регистрируется (по сравнению с популяцией) гаплогруппа H [30]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм мтДНК вносит определенный вклад в предрасположенность к развитию критических состояний в сердечно-сосудистом континууме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мтДНК может быть задействована в провокации жизнеугрожающих состояний, связанных с нарушениями проводящей системы сердца, с одной стороны, и с прогрессированием атеросклероза и недостаточностью функции рабочего миокарда, с другой стороны. Митохондриальный геном, который кодирует жизненно важные белки дыхательной цепи митохондрий и является при этом высокополиморфным в популяциях человека, можно, следовательно, рассматривать как один из важных генетических факторов в подверженности ВСС. Выявление роли дисфункции митохондрий и митохондриальной ДНК в развитии критических состояний может дать новые идеи для разработки стратегий лечения и лекарственных средств, а также позволит уточнять оценки индивидуального риска, что будет способствовать развитию персонализированной медицины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН, проект № 0550-2018-0002 «Митохондриальная дисфункция и изменчивость митохондриального генома в развитии инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Обади И.С., Смоленский А.В. Немодулируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, или генные маркеры как предикторы внезапной сердечной смерти в спорте // Рос. кардиол. журн. 2006. (6). 73–78.
2. Афанасьев С.А., Егорова М.В., Кондратьева Д.С., Реброва Т.Ю., Козлов Б.Н., Попов С.В. К вопросу о возможной метаболической составляющей аритмогенной резистентности миокарда при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и сахарного диабета // Вестн. аритмологии. 2010. (60). 65–69.
3. Бакеева Л.Е. Возраст-зависимые изменения ультраструктуры митохондрий. Действие SkQ1 // Биохимия. 2015. 80. (12). 1843–1850.
4. Аверьянов А.В., Адрианов А.В., Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарькина С.В., Гринева Е.Н., Гришаев С.Л., Громько Г.А., Гусейнова Р.Р., Думтис Я.Ю., Дупляков Д.В., Егоров Д.Ф., Желяков Е.Г., Забозлаев Ф.Г., Зайратьянци О.В., Зарудский А.А., Затейщиков Д.А., Ильницкий А.Н., Кактурский Л.В., Каронова Т.Л., Карпенко Ю.И., Киякбаев Г.К., Ковальчук В.В., Козиолова Н.А., Кондратьева И.В., Конев А.В., Королева О.С., Кочарян А.А., Кручина Т.К., Линчак Р.М., Лышова О.В., Мамчур С.Е., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Меркурьева А.Б., Мишнев О.Д., Моисеев С.В., Мухин Н.А., Никифоров В.С., Овчинников Р.С., Пауков В.С., Процаев К.И., Сайганов С.А., Стаферов А.В., Тюрина Т.В., Фомин В.В., Химий О.В., Шляхто Е.В., Юзвинкевич С.А., Явелов И.С., Яковлева М.В., Яшин С.М. Внезапная сердечная смерть. М.: Медпрактика-М, 2015. 704 с.
5. Васильев В.Б. Генетические основы митохондриальных болезней. СПб.: Нестор-История, 2006. 146 с.
6. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталап В.В., Барбараиш О.Л., Пузырев В.П. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза // Молекул. биология. 2015. 49. (6). 968–976.
7. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Шумакова Т.В., Буйкин С.В., Макеева О.А., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Полиморфизм митохондриальной ДНК и заболевания сердечно-сосудистого континуума // Мед. генетика. 2018. 17. (1). 9–13.
8. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В., Карпов Р.С. Проявление адаптивно-приспособительных изменений при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердца и сахарного диабета // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. 150. (8). 132–135.
9. Иванова А.А., Максимов В.Н., Орлов П.С., Ивановцук Д.Е., Савченко С.В., Воевода М.И. Ассоциация некоторых генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью у мужчин // Рос. кардиол. журн. 2014. (10). 40–45.
10. Методическое пособие МЗ РФ «Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10)». М., 2002. 29 с.
11. Крылова Н.С., Ковалевская Е.А., Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., Хашиева Ф.М. Внезапная смерть при гипертрофической кардиомиопатии: поиск новых факторов риска // Рос. кардиол. журн. 2017. (2). 62–67.
12. Кулешова Э.В., Демченко Е.А., Шляхто Е.В. Всегда ли внезапна внезапная сердечная смерть? // Вестн. аритмологии. 2006. (42). 22–27.
13. Патрушев М.В., Каменский П.А., Мазунин И.О. Мутации митохондриальной ДНК и методы их коррекции // Биохимия 2014. 79. (11). 1417–1428.
14. Пронина Е.Н., Тарасов Н.А. Внезапная сердечная смерть у молодых – случайность или закономерность? // Рос. кардиол. журн. 2010. (2). 22–24.
15. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015 // Рос. кардиол. журн. 2016. (7). 5–86.
16. Скулачев В.П. Новые сведения о биохимическом механизме запрограммированного старения организма и антиоксидантной защите митохондрий // Биохимия. 2009. 74. (12). 1718–1721.
17. Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // Рос. кардиол. журн. 2011. (1). 8–25.
18. Abu-Amero K.K., Al-Boudari O.M., Mousa A., Gonzalez A.M., Larruga J.M., Cabrera V.M., Dzimiri N. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs // Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2010. 14. (1). 43–47.
19. Arking D.E., Reinier K., Post W., Jui J., Hilton G., O'Connor A., Prineas R.J., Boerwinkle E., Psaty B.M., Tomaselli G.F., Rea T., Sotoodehnia N., Siscovick D.S., Burke G.L., Marban E., Spooner P.M., Chakravarti A., Chugh S.S. Genome-wide association study identifies GPC5 as a novel genetic locus

- protective against sudden cardiac arrest // PLoS One. 2010. 5. (3). 1–7.
20. Ayyappa K.A., Ghosh S., Mohan V., Radha V. Association of hepatic lipase gene polymorphisms with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol levels among South Indian subjects without diabetes // Diabetes Technol. Ther. 2013. 15. (6). 503–512.
21. Baik R., Chae J.H., Lee Y.M., Kang H.C., Lee J.S., Kim H.D. Electrocardiography as an early cardiac screening test in children with mitochondrial disease // Korean J. Pediatr. 2010. 53. (5). 644–647.
22. Berul C.I. Congenital long-QT syndromes: who's at risk for sudden cardiac death? // Circulation. 2008. 117. (17). 2178–2180.
23. Botto N., Berti S., Manfredi S., Al-Jabri A., Federici C., Clerico A., Ciofini E., Biagini A., Andreassi M.G. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease // Mutat. Res. 2005. 570. (1). 81–88.
24. Castro M.G., Huerta C., Reguero J.R., Soto M.I., Doménech E., Alvarez V., Gómez-Zaera M., Nunes V., González P., Corao A., Coto E. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy // Int. J. Cardiol. 2006. 112. (2). 202–206.
25. Dey S., DeMazumder D., Sidor A., Foster D.B., O'Rourke B. Mitochondrial ROS drive sudden cardiac death and chronic proteome remodeling in heart failure // Circ. Res. 2018. 123. (3). 356–371.
26. DiMauro S., Bonilla E., Zeviani M., Nakagawa M., DeVivo D.C. Mitochondrial myopathies // Ann. Neurol. 1985. 17. (6). 521–538.
27. Dubourg O., Charron P., Sirol M., Siam-Tsieu V., Mansencal N. Risk stratification of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy in 2016 // Presse Med. 2016. 45. (10). 903–910. [In French].
28. Fernández-Caggiano M., Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I., Crespo-Leiro M.G., Paniagua M.J., Grillé Z., Blanco F.J., Doménech N. Mitochondrial haplogroups H and J: Risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy // PLoS One. 2012. 7. (8). e44128.
29. Gambardella J., Sorriento D., Ciccarelli M., Del Giudice C., Fiordelisi A., Napolitano L., Trimarco B., Iaccarino G., Santulli G. Functional role of mitochondria in arrhythmogenesis // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. 982. 191–202.
30. Hagen C.M., Aidt F.H., Hedley P.L., Jensen M.K., Havndrup O., Kanters J.K., Moolman-Smook J.C., Larsen S.O., Bundgaard H., Christiansen M. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population // PLoS One. 2013. 8. (8). e71904.
31. Holt I.J., Harding A.E., Morgan Hughes J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies // Nature. 1988. 331. (6158). 717–719.
32. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R., Falatoonzadeh P., Ramirez C., Malik D., Tarek M., Del Carpio J.C., Nesburn A.B., Boyer D.S., Kuppermann B.D., Vawter M.P., Jazwinski S.M., Miceli M.V., Wallace D.C., Udar N. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases // Biochim. Biophys. Acta. 2014. 1842. (2). 208–219.
33. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R., Pavlis J.M., Falatoonzadeh P., Ramirez C., Malik D., Hsu T., Woo G., Soe K., Nesburn A.B., Boyer D.S., Kuppermann B.D., Jazwinski S.M., Miceli M.V., Wallace D.C., Udar N. Mitochondrial DNA variants mediate energy production and expression levels for CFH, C3 and EFEMP1 genes: implications for age-related macular degeneration // PLoS One. 2013. 8. (1). e54339.
34. Lai L.P., Lin J.L., Huang S.K. Molecular genetic studies in atrial fibrillation // Cardiology. 2003. 100. (3). 109–113.
35. Lee S.R., Han J. Mitochondrial mutations in cardiac disorders // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. 982. 81–111.
36. Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L., Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study // J. Clin. Invest. 1962. 41. 1776–1804.
37. Malik D., Hsu T., Falatoonzadeh P., Cáceres-del-Carpio J., Tarek M., Chwa M., Atilano S.R., Ramirez C., Nesburn A.B., Boyer D.S., Kuppermann B.D., Jazwinski S.M., Miceli M.V., Wallace D.C., Udar N., Kenney M.C. Human retinal transmitochondrial cybrids with J or H mtDNA haplogroups respond differently to ultraviolet radiation: implications for retinal diseases // PLoS One. 2014. 9. (2). e99003.
38. Maron B.J., Araujo C.G., Thompson P.D., Fletcher G.F., de Luna A.B., Fleg J.L., Pelliccia A., Balady G.J., Furlanello F., van Camp S.P., Elosua R., Chaitman B.R., Bazzarre T.L.; World Heart Federation; International Federation of Sports Medicine; American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Recommendations for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in masters athletes: an advisory for healthcare professionals

from the working groups of the World Heart Federation, the International Federation of Sports Medicine, and the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention // *Circulation*. 2001. 103. (2). 3327–334.

39. *Montaigne D., Marechal X., Lacroix D., Staels B.* From cardiac mitochondrial dysfunction to clinical arrhythmias // *Int. J. Cardiol*. 2015. 184. 597–599.

40. *Mueller E.E., Brunner S.M., Mayr J.A., Stanger O., Sperl W., Kofler B.* Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells // *PLoS One*. 2012. 7. (12). e52367.

41. *Ng Y.S., Grady J.P., Lax N.Z., Bourke J.P., Alston C.L., Hardy S.A., Falkous G., Schaefer A.G., Radunovic A., Mohiddin S.A., Ralph M., Alhakim A., Taylor R.W., McFarland R., Turnbull D.M., Gorman G.S.* Sudden adult death syndrome in m.3243A>G related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults // *Eur. Heart J*. 2016. 37. (32). 2552–2559.

42. *Palacin M., Alvarez V., Martin M., Diaz M., Corao A.I., Alonso B., Diaz-Molina B., Lozano I., Avanzas P., Moris C., Reguero J.R., Rodriguez I., Lopez-Larrea C., Cannata-Andia J., Batalla A., Ruiz-Ortega M., Martinez-Camblor P., Coto E.* Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H // *Mitochondrion*. 2011. 11. (1). 176–181.

43. *Polisecki E.Y., Schreier L.E., Ravioli J., Corach D.* Common mitochondrial DNA deletion associated with sudden natural death in adults // *J. Forensic Sci*. 2004. 49. (6). 1335–1338.

44. *Takagi K., Yamada Y., Gong J.S., Sone T., Yokota M., Tanaka M.* Association of a 5178C->A

(Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals // *Atherosclerosis*. 2004. 175. (2). 281–286.

45. *Todur S.P., Ashavaid T.F.* Association of CETP and LIPC gene polymorphisms with HDL and LDL sub-fraction levels in a group of Indian subjects: A cross-sectional study // *Indian J. Clin. Biochem*. 2013. 28. (2). 116–123.

46. *Virani S.S., Brautbar A., Lee V.V., MacArthur E., Morrison A.C., Grove M.L., Nambi V., Frazier L., Wilson J.M., Willerson J.T., Boerwinkle E., Ballantyne C.M.* Chromosome 9p21 single nucleotide polymorphisms are not associated with recurrent myocardial infarction in patients with established coronary artery disease // *Circ. J*. 2012. 76. (4). 950–956.

47. *Wallace D.C., Singh G., Lott M.T., Hodge J.A., Shurr T.G., Lezza A.M., Elsas L.J., Nikoskelainen E.K.* Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy // *Science*. 1988. 242. (4884). 1427–1430.

48. *Yang K.C., Bonini M.G., Dudley S.C. Jr.* Mitochondria and arrhythmias // *Free Radic. Biol. Med*. 2014. 71. 351–361.

49. *Yang K.C., Kyle J.W., Makielski J.C., Dudley S.C. Jr.* Mechanisms of Sudden Cardiac Death: Oxidants and Metabolism // *Circ. Res*. 2015. 116. (12). 1937–1955.

50. *Zhang Y., Guallar E., Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ilkhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E.* Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) // *Eur. Heart J*. 2017. 38. (46). 3443–3448.

MITOCHONDRIAL DNA POLYMORPHISM AND PATHOGENETICS OF SUDDEN CARDIAC DEATH (REVIEW)

**Sergey Alexandrovich AFANASYEV¹, Mariya Vladimirovna GOLUBENKO²,
Lyudmila Petrovna TSAPKO¹, Valery Pavlovich PUZYREV²**

¹ *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of SB RAS
634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a*

² *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of SB RAS
634050, Tomsk, Naberezhnaya Ushaiki, 10*

Study of the causes and mechanisms leading to sudden death is one of the most important goals in cardiology. Multiple studies suggest substantial role of mitochondrial dysfunction in the sudden death pathogenesis. Lack of ATP, excess of reactive oxygen species, and disruption of ionic balance in mitochondria are all able to provoke life-threatening arrhythmia. Mitochondrial DNA, which encodes several subunits of mitochondrial respiratory chain, is characterized by considerably high variability in human populations. It has been shown that cell respiration can depend on common mtDNA polymorphisms. In addition, there are data on associations of mtDNA polymorphisms with predisposition to cardiovascular diseases, including those associated with high risk of sudden death. The differences in cell bioenergetics between mtDNA genotypes do not influence myocardial function in normal state but may appear to be critical under acute ischemic conditions. So, mitochondrial genome should be considered as one of main components in the pathogenetics of sudden cardiac death.

Key words: mitochondrial DNA, polymorphism, sudden cardiac death, mitochondria, oxidative stress.

Afanasyev S.A. – doctor of medical sciences, head of laboratory for molecular cellular pathology and gene diagnostics, e-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru

Golubenko M.V. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory for population genetics, e-mail: maria-golubenko@medgenetics.ru

Tsapko L.P. – junior researcher of laboratory for molecular cellular pathology and gene diagnostics, e-mail: lpc@cardio-tomsk.ru

Puzyrev V.P. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, academic advisor, e-mail: p.valery@medgenetics.ru