

Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК

В.С. Сухоруков, А.С. Воронкова, Н.А. Литвинова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics

V.S. Sukhorukov, A.S. Voronkova, N.A. Litvinova

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Широко известно, что мутации митохондриальной ДНК могут оказывать существенное влияние на развитие и течение различных мультисистемных заболеваний. Однако митохондриальный геном крайне вариабелен, даже при отсутствии патологических мутаций, он несет в себе важные индивидуальные черты. Некоторые полиморфизмы митохондриальной ДНК закреплены наследованием на протяжении тысяч лет, они филогенетически развивались по мере расселения человечества. В настоящее время эти полиморфизмы систематизированы в так называемые гаплогруппы. Целью настоящего обзора явился анализ литературы последних лет, посвященной взаимосвязи наследственного паттерна митохондриального генома (т.е. гаплогрупп) с фенотипическими особенностями. Структура митохондриальной ДНК фенотипически может проявляться как физиологические особенности организма, предрасположенность к тому или иному виду спортивной нагрузки, долгожительство. С другой стороны, индивидуальная структура митохондриальной ДНК может влиять на риск развития метаболических расстройств, заболеваний мозга, иммунной системы, психических заболеваний, воспалительных процессов и сепсиса. Многие исследования посвящены влиянию особенностей митохондриальной ДНК на предрасположенность к раку и течение этого заболевания. Отдельного внимания заслуживает влияние особенностей структуры митохондриального генома на чувствительность к различным видам лечения: трансплантация, антиретровирусная терапия и др. В настоящем обзоре не только выделены наиболее интересные исследования последних лет, но и рассматриваются современные методологические подходы к изучению митохондриальных гаплогрупп. В связи с глобальной разрозненностью результатов анализа гаплогрупп на сегодняшний день крайне важно максимально широкое освещение проводимых исследований.

Ключевые слова: дети, митохондрии, митохондриальная ДНК, митохондриальные гаплогруппы, клиническое значение.

It is widely known that mitochondrial DNA mutations may have a substantial impact on the development and course of different multisystem diseases. However, the mitochondrial genome is highly variable; even in the absence of pathological mutations, it carries important individual traits. Some mitochondrial DNA polymorphisms have been fixed by inheritance for thousands of years; they have phylogenetically developed as mankind has been settling in new places. Up to date, these polymorphisms are arranged into the so-called haplogroups. The purpose of this review is to analyze the recent literature on the relationship of the inheritance pattern of the mitochondrial genome (i.e. haplogroups) to phenotypic features. The structure of mitochondrial DNA can phenotypically manifest itself as the body's physiological properties, predisposition to one or other type of a sport load, and longevity. On the other hand, the individual mitochondrial DNA structure can influence the risk of developing metabolic disturbances, brain disorders, immune system diseases, mental disorders, inflammation, or sepsis. Many investigations deal with the impact of mitochondrial DNA characteristics on predisposition to cancer and the course of this disease. The influence of mitochondrial DNA characteristics on susceptibility to different treatment modalities, such as transplantation, antiretroviral therapy, etc., deserves special attention. This review not only identifies the most interesting recent investigations, but also considers up-to-date methodological approaches to studying mitochondrial haplogroups. Due to the global disembodied results of an analysis of haplogroups today, it is very important to highlight ongoing studies as widely as possible.

Key words: children, mitochondria, mitochondrial DNA, mitochondrial haplogroups, clinical relevance.

Митохондриальная ДНК и ее мутации

В 1963 г. было обнаружено, что митохондрия — одна из восьми обязательных органелл цитоплазмы эукариотической клетки, несет в своем матриксе собственные молекулы ДНК. Тогда, на фоне потрясений, которые испытывала биология в результате недавнего определения молекулярной природы гена, мало кто

мог предположить, какое влияние это открытие окажет в недалеком будущем на медицину. Но практически одновременно с этим появилось первое описание заболевания, в основе патогенеза которого, как постулировали авторы, лежало системное повреждение митохондрий [1]. А через четверть века были получены сразу несколько доказательств того, что мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) могут быть причиной развития тяжелых болезней [2, 3].

Одна из них — наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, клинически описанная этим автором еще в 1871 г. Заболевание характеризуется прогрессирующим повреждением сетчатки, развитием таких неврологических симптомов, как атаксия, дистония, паралич, с дебютом в возрасте 15–30 лет преимущественно (80–90%) у мужчин. Первая точечная мутация

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:10–20

Адрес для корреспонденции: Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Воронкова Анастасия Сергеевна — н.с. той же лаборатории

Литвинова Наталья Александровна — н.с. той же лаборатории

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

у больных и их родственников по материнской линии была обнаружена группой под руководством D. Wallace в 1988 г. [4] в одном из генов I комплекса дыхательной цепи (ND4). Впоследствии мутации с соответствующим этиологическим значением были обнаружены (и обнаруживаются до сих пор) как в этом, так и в других участках мтДНК [5].

Практически одновременно D. Wallace и его сотрудники определили связь нарушения внутримитохондриальной трансляции с развитием синдрома миоклонус-эпилепсии с «рваными» красными волокнами скелетных мышц (MERRF) [6]. Несколько позже была уточнена причина болезни — мутация в позиции 8344, нарушающая аминокислотирование транспортной РНК (тРНК) лизина и приводящая к преждевременной термации трансляции на митохондриальных рибосомах (в первую очередь белков I и IV комплексов дыхательной цепи) [7]. Возраст дебюта и клиническая картина синдрома MERRF крайне вариабельны: он может проявиться как в грудном, так и в пожилом возрасте, а в его клинической картине наряду с миоклонией наиболее часто доминируют атаксия, деменция, потеря слуха и мышечная слабость, а также ряд других симптомов в разных сочетаниях.

Наконец, в том же 1988 г. было выявлено этиологическое значение крупных делеций мтДНК в развитии заболеваний человека, в первую очередь синдрома Кернса—Сейра [8], клинически включающего в себя пигментный ретинит, наружную офтальмоплегия и полную блокаду сердца.

К настоящему времени митохондриальный геном хорошо изучен. Он представлен несколькими копиями (100–10 000 на клетку, что зависит от ее энергетического потребления) суперспирализованной двучепочечной кольцевой ДНК. У человека объем мтДНК составляет ~16 569 пар нуклеотидов (п.н.) и находится в комплексе с белками, образуя, как и ядерный геном, так называемый нуклеоид. Структурно митохондриальный геном состоит из 37 генов, из них 2 гена рибосомальной РНК (рРНК), 22 гена тРНК и 13 генов полипептидов [9].

Все полипептиды, синтезируемые под контролем мтДНК являются субъединицами электронно-транспортной цепи окислительного фосфорилирования. Семь генов (*MTND1*, *MTND2*, *MTND3*, *MTND4L*, *MTND4*, *MTND5*, *MTND6*) кодируют субъединицы респираторного комплекса I (НАДФ дегидрогеназы, или НАДФ убихинон оксидоредуктазы); 1 ген (*MTCYB*) кодирует компоненты комплекса 3 (убихинон цитохром с оксидаза); 3 гена (*MTCO1*, *MTCO2*, *MTCO3*) кодируют составляющие комплекса 4 (цитохром с оксидаза, или COX) и два гена (*MTATP6* и *MTATP8*) кодируют субъединицы респираторного комплекса 5 (АТФ-синтазы) [2, 9, 10].

Генетический код мтДНК отличен как от ядерного кода всех млекопитающих, так и от бактериального.

Так, кодон АУА кодирует метионин вместо изолейцина. Кодоны АГА и АГГ, обычно кодирующие аргинин, в митохондриях являются стоп-кодонами. Кодон же УГА, стандартно являющийся стоп-кодоном, кодирует триптофан [11].

По сравнению с ядерным митохондриальный геном высокоэффективен — около 93% его нуклеотидов являются кодирующими генами. В мтДНК отсутствуют интроны, а некоторые гены, к примеру, *MTATP6* и *MTATP8*, перекрываются. Большинство генов являются смежными и разделены одной—двумя некодирующими парами нуклеотидов. В мтДНК существует только один некодирующий регион — петля смещения, или D-петля [9].

Так же, как и в случае с уже упомянутой атрофией Лебера, различные клинически значимые дефекты мтДНК активно описываются вплоть до настоящего времени. Так, по данным сайта MITOMAP, на момент подготовки статьи (март 2015 г.) описаны 593 точечные мутации (303 мутации генов тРНК и рРНК; 290 мутаций генов, кодирующих полипептиды), связанные с развитием различных вариантов миопатий, энцефалопатий, нарушений слуха и зрения, эпилепсий, заболеваний внутренних органов и крови [5]. Динамику пополнения этих знаний можно проиллюстрировать следующим фактом: в октябре 2012 г. таких мутаций было известно немногим более двухсот.

Соответственно расширяются и наши представления о патологических процессах, связанных с мутациями мтДНК. Если двадцать лет назад основные заболевания такого рода ограничивались сравнительно небольшим кругом (в первую очередь синдромы MERRF, MELAS, NARP, Пирсона, Лебера, Кернса—Сейра, «офтальмоплегия +», митохондриальные миопатии и некоторые другие), то сейчас круг заболеваний, зависящих от полисистемных мутаций мтДНК, несравнимо шире. К ним, помимо вышеперечисленных, относятся варианты эпилепсий и невропатий, миоклонуса, лейкоэнцефалодистрофий, рассеянного склероза, миопатий и миодистрофий, миоглобулинурии, сенсонейральной тугоухости и глухоты, оптической нейропатии и ретинопатии, атаксии, кардиомиопатий, нарушений артериального давления, тубулоинтерстициального нефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза, псевдообструкции кишечника и других гастроинтестинальных заболеваний, диабета, гипомегалии, циклической рвоты, мигреней, нарушений психики, деменции, синдрома внезапной младенческой смерти, астенозооспермии.

Уже один этот перечень свидетельствует о том, что продукты внеядерного генома связаны с реализацией огромного числа физиологических процессов, а мутации мтДНК могут приводить к большому числу патологических механизмов как умеренно проявляющихся, так и летальных.

Митохондриальные гаплогруппы и их связь с фенотипом

Эволюция полиморфизмов мтДНК

Столь выраженное значение митохондриальных мутаций при развитии патологических процессов не могло не послужить основанием для поиска корреляций между вариабельностью строения мтДНК и индивидуальными физиологическими особенностями. Соответствующие взаимосвязи были обнаружены относительно недавно при анализе так называемых гаплогрупповых различий в строении генома митохондрий. Географические особенности строения мтДНК начали изучать более 30 лет назад [12]. Следует отметить, что с самого начала ведущую роль в этих исследованиях сыграл уже упоминавшийся выше D. Wallace. Во множестве публикаций [13–15 и др.] им и его коллегами были собраны многочисленные факты, анализ которых впоследствии лег в основу его основополагающих теоретических представлений как о роли митохондриальных гаплогрупп, так и о значении учета митохондриальной физиологии в построении современной биомедицинской парадигмы [16].

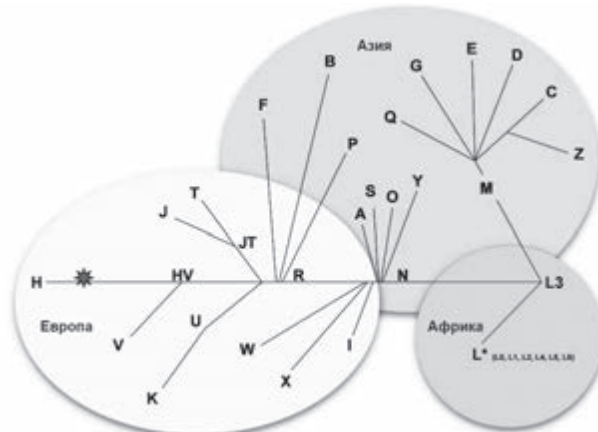
При обсуждении вопроса об эволюционном возникновении популяционного полиморфизма, представленного несколькими консервативными вариантами мтДНК, с особой остротой возникает проблема кажущегося противоречия между таким консерватизмом и значительной мутационной нестабильностью этих молекул, во всяком случае по сравнению с ядерной ДНК (частота генетических нарушений в митохондриях выше более чем в 10 раз, чем в ядре). Это связано и со значительно меньшей эффективностью митохондриальных ферментов репарации, в частности, их неспособностью корректировать или удалять некоторые модифицированные основания [17]. Каким же образом эти факты соответствуют данным о консервативности мтДНК? Несомненно, должны существовать эффективные фильтры, отсеивающие мутантные мтДНК из яйцеклеток и/или зигот. По крайней мере одним из таких фильтров, как недавно выяснено, является, по всей видимости, процесс атрезии, который происходит примерно в 99,9% примордиальных фолликулов яичника и запускается повышенным количеством мутантных мтДНК в яйцеклетке [18]. Умеренные изменения мтДНК при передаче от поколения к поколению могут при этом, по крайней мере частично, объясняться гетероплазмией митохондриального генома яйцеклеток [19]. Однако небольшое количество изменений, выигрышных с точки зрения адаптации к климату и условиям питания, могло закрепляться естественным отбором, что и привело к популяционному разнообразию мтДНК.

Гаплогруппа мтДНК человека представляет собой набор полиморфизмов, присущий определенной дискретной материнской линии наследования. Гаплогруппы начали формироваться более 100 000 лет назад, развиваясь по мере расселения человечества как результат генетического дрейфа и/или селекции специфической митохондриальной функции для адаптации к условиям внешней среды [20].

Основными гаплогруппами являются: L, L3; M; N. При этом генеалогически L3 является подгруппой L, а M и N подгруппами L3. Гаплогруппа M, в свою очередь, включает в себя подгруппы C, D, E, G, Q, Z; а гаплогруппа N включает в себя подгруппы A, I, O, S, W, X, Y и R-ветвь, состоящую из B, F, P, H, V, T, J, U, K подгрупп. Каждая из основных групп определяется 1–3 стандартными полиморфизмами, а каждая подгруппа 1–2 дополнительными. Частота встречаемости гаплогрупп среди этносов неодинакова и по большей части соответствует процессу расселения человечества. Детальное изучение гаплогрупп привело к значительным достижениям в области изучения новейшей эволюции человека и позволило выстроить карту в виде так называемого дерева мтДНК (см. рисунок) [5].

Влияние на физиологические особенности

Митохондриальная ДНК различной гаплогрупповой принадлежности в первую очередь характеризуется различной экспрессией своих генов и некоторыми другими особенностями. Так, значительное влияние гаплогрупповые особенности оказывают на число копий мтДНК. В частности, показано, что гаплогруппы U5A1 и T2 характеризуются относительно более высоким уровнем копийности [21]. В ряде работ продемонстрировано, что для людей, имеющих митохондриальную гаплогруппу H, характерна большая (на 30%) митохондриальная активность, более высокие показатели $VO_2 \max$ (максимальный уровень потребления кислорода — измеряется при физической нагрузке возрастающей интенсивности) и концентрации активных форм кислорода, в частности по сравнению с гаплогруппой U [22], однако эти данные разрознены



Схематичное изображение филогенетического дерева митохондриальных гаплогрупп [5]

и не всегда находят подтверждения в других работах. Некоторые авторы также ассоциируют гаплогруппу Н с повышенной выживаемостью при сепсисе [23] и повышенной подвижностью сперматозоидов [24].

Спорт

С точки зрения оценки физиологического значения гаплогрупповых особенностей человека очень интересны данные, получаемые при исследованиях, проводимых у спортсменов. Так, японские авторы провели исследование с участием 185 элитных спортсменов для определения возможного влияния гаплогрупповых особенностей на спортивный потенциал организма [25]. При этом было обнаружено, что среди так называемых «выносливых» атлетов (бег, плавание на длинные дистанции и т.п.) чаще, чем в общей популяции, встречаются подгруппы D4e2 и D4g, а среди «спринтеров» чаще, чем в контроле, встречаются подгруппы G и G2a. Кроме того, частота редких вариантов 12S-рибосомальной РНК и 1-й субъединицы гена NADH-дегидрогеназы (ферментного комплекса 1 дыхательной цепи) была достоверно выше у спортсменов-спринтеров, чем в контроле. Таким образом, авторы пришли к выводу, что индивидуальные особенности мтДНК связаны с реализацией физического статуса элитных спортсменов.

Полиморфизмы мтДНК, повышающие уровень разобщения окисления и фосфорилирования и соответственно интенсивность работы митохондрий для выработки необходимого количества АТФ, а также уровень продукции тепла, могут иметь важное значение при климатической адаптации и соответственно являются объектом позитивной селекции. Предполагается, что субгаплогруппа J2 и гаплогруппа К являются «разобщающими геномами» (uncoupling genomes). Предположительно благодаря меньшей продукции активных форм кислорода эти геномы способствуют долгожительству, однако неблагоприятны в ситуациях, когда необходим высокий уровень продукции АТФ, например, для выступлений выносливых атлетов (стайеров). Финскими авторами было проведено исследование мтДНК у таких спортсменов и обнаружено, что среди них практически не встречаются люди с гаплогруппой К или субгаплогруппой J2 (характерных для долгожителей) [26].

Существующие и постоянно приумножающиеся данные о специфичности митохондриальных гаплогрупп в этнических изолятах [27, 28] уже сами по себе свидетельствуют о важной роли этих полиморфизмов в реализации фенотипических проявлений, в том числе имеющих медицинское значение.

Долгожительство

Существуют данные о влиянии гаплогрупп на такие физиологические показатели, как особенности метаболизма, адаптация к холодному климату, долгожительство, IQ, подвижность сперматозоидов

и многие другие. Логично появление гипотезы о том, что митохондриальные гаплогруппы являются генетическим фактором, предрасполагающим к индивидуальным особенностям процесса старения. Данные, свидетельствующие в пользу этой гипотезы, появляются при соответствующих исследованиях как у животных [29], так и у людей в различных странах: Италии [30], Испании [31], Китае [32] и т.д.

В то же время активно проводимые исследования связи гаплогрупп мтДНК с долгожительством не всегда обнаруживают искомые корреляции. Так, авторы, которые попытались найти особенности мтДНК у японских долгожителей, констатировали лишь, что выявление соответствующих взаимосвязей требует огромных популяционных исследований и средств [33].

Гаплогруппы и митохондриальные болезни

Неудивительно, что одними из первых указаний на клиническую важность учета особенностей мтДНК были данные о том, что гаплогруппа может послужить неким «фоном» для проявления митохондриальных заболеваний. Так, в случае с оптической нейропатией Лебера [34] у пациентов с гаплогруппой J заболевание проявляется более выражено за счет относительно повышенного уровня разобщения окисления/фосфорилирования и светочувствительной выработки активных форм кислорода в сетчатке в то время как у европейцев с гаплогруппой Н риск заболевания снижен, так как сцепление процессов в митохондриях более эффективно и активные формы кислорода лучше утилизируются. Описаны случаи мутаций, ассоциированных с этим заболеванием, на фоне гаплогруппы L3. Вероятен кумулятивный механизм проявления синдрома на фоне этой гаплогруппы, так как описанные мутации встречаются и у здоровых людей того же этноса [35]. В работе исследователей из Китая показано, что частота встречаемости гаплогрупп А и F значительно ниже среди пациентов с нейропатией Лебера, чем в общей китайской популяции (106 человек) [36]. В то же время гаплогруппа M10a встречается у 9,8% пациентов с этим заболеванием и не встречается ни в одном из контрольных геномов. К тому же, средняя пенетрантность оптической нейропатии для семей-носителей гаплогруппы M10a составляет 46,13%, что значительно превышает ее пенетрантность среди других гаплогрупп. Данные результаты позволяют предположить, что гаплогруппа M10a может повышать риск потери зрения при оптической нейропатии Лебера.

Болезни мозга

Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, нарушения процессов аутофагии и белкового обмена — хорошо известно, что все эти патологические процессы участвуют в старении мозга [37]. Митохондриальная дисфункция, в частности, проявляет-

ся на ранней стадии нейродегенеративных процессов и предвещает гибель нейронов, а также раннее формирование β -амилоидных пептидов ($A\beta$) при болезни Альцгеймера [38]. Сразу несколько ключевых ферментов, ответственных за митохондриальный энергетический метаболизм, подвергается серьезным негативным воздействиям при этом заболевании, особенно много указаний в литературе на ключевую роль в данных процессах нарушений функционирования комплекса I [39]. Ингибирование комплекса I приводит к повышенной генерации активных форм кислорода, снижению продукции АТФ и индукции апоптоза. Таким образом, есть основание полагать, что и генетическая вариабельность этого комплекса может иметь непосредственное отношение к нейродегенеративному процессу. В одном из популяционных исследований, проведенных среди пожилых африканцев, была сделана попытка сопоставить гаплогрупповую вариабельность с риском деменции, длительных когнитивных изменений при параллельной оценке маркеров оксидативного стресса и β -амилоидных пептидов [39]. При изначальном отсутствии проявлений деменции последняя развивалась у 18% обследованных в течение последующих 10–12 лет. Повышенный риск клинических и лабораторных проявлений болезни Альцгеймера был значительно выше у пациентов с гаплогруппой L1 по сравнению с лицами, имеющими гаплогруппу L3. В другой работе показано, что наличие гаплогруппы H5a, которая несет мутацию tRNA(Gln) A8336G, может повышать риск болезней Альцгеймера, Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний [40].

Травматическое поражение головного мозга связано с метаболическим стрессом, ассоциированным со сниженным уровнем окислительного фосфорилирования и генерации активных форм кислорода в нервной ткани [41]. Результаты исследований группы P. Chinnery [42] позволяют предположить протективный в этом отношении эффект гаплогруппы K. Ферментативные компоненты электронно-транспортной цепи, кодируемые геном гаплогруппы K, не столь тесно ассоциированы между собой, как в обычном случае. Это способствует снижению генерации активных форм кислорода, которые являются ключевыми медиаторами вторичного повреждения нейронов (инсульт, травма) [41].

Болезни других органов и систем

Не только особенности нарушения нервной и мышечной систем связаны с гаплогрупповыми вариантами мтДНК. Быстро расширяющийся круг научных работ демонстрирует, что практически нет систем или органов, на которые эти особенности не оказывают влияния. Так, анализ мтДНК больных с **артериальной гипертензией** [43] показал, что они являются носителями одних и тех же гомоплазмических мутаций: tRNAMet/tRNAGlnA4401G и tRNACysG5821A, а также спектра полиморфизмов, характерных для во-

сточно-азиатской гаплогруппы C. Мутация A4401G может влиять на процессинг предшественников tRNAMet и tRNAGln, таким образом, изменяя метаболизм tPHK. Мутация G5821A гена tRNACys расположена в акцепторной части гена. Из-за этой мутации спаривание доменов G6 – C67 становится невозможным, таким образом, нарушается структура и стабильность гена tRNACys, что ведет к митохондриальной дисфункции.

У пациентов с **кератоконусом** определяется больше повреждений мтДНК, чем у людей с нормальной роговицей. Среди пациентов с кератоконусом гаплогруппы H и R представлены значимо чаще, чем у здоровых людей той же национальности [44]. Однако в другой работе не найдено корреляций между гаплогрупповыми особенностями и вероятностью кератопатии [45]. У больных после трансплантации почки митохондриальная гаплогруппа H повышает риск **диабетического осложнения** на фоне лечения такролимусом [46].

Часто митохондриальные дисфункции описываются при широкой группе функциональных расстройств, таких как **мигрени, депрессии, синдром циклической рвоты, синдром повышенной усталости** и др. Следует отметить, что во многих случаях при этом доказана эффективность энерготропной терапии [47]. Связь полиморфизма мтДНК с такого рода состояниями была исследована в одной из недавних работ, касающихся **синдрома раздраженного кишечника** [48]. Более чем у 15% больных отмечено материнское наследование синдрома. В цитируемой работе было обнаружено, что у этой подгруппы пациентов с высокой частотой определялся полиморфизм мтДНК 16519T, который также ранее был ассоциирован с другими функциональными расстройствами (были обследованы только пациенты с гаплогруппой H, имеющейся у 30% американцев). Полученные результаты позволяют предположить, что лица с нарушением работы митохондрий в связи с мутацией в мтДНК могут составлять подгруппу среди указанных больных. Мутация 16519T находится в некодирующем контрольном регионе и может присутствовать во множестве митохондриальных геномов клетки. У небольшой, но статистически значимой подгруппы больных с синдромом раздраженного кишечника и материнским наследованием мутации 16519T других мутаций, которые могли бы ассоциироваться с данным заболеванием, не обнаружено. В случае если эти результаты о роли мтДНК при синдроме раздраженного кишечника будут подтверждены, можно предположить и митохондриальный характер коморбидных расстройств: гастроинтестинальных нарушений, головной боли, утомляемости и др.

По всей видимости достаточно широко влияние гаплогрупповых особенностей мтДНК на **иммунную** систему. Так, показано, что различия в гаплогруппах связаны с риском отторжения трансплантата

почки [49], в частности у пациентов-европейцев с гаплогруппами V и J этот риск достоверно ниже, чем у пациентов с гаплогруппой H.

Острое и хроническое воспаление, как недавно было показано, влияет на митохондриальные функции. Предложена модель такого влияния при сепсисе, по которой воспалительные сигналы ведут к изменению активности цитохромоксидазы, снижению мембранного потенциала митохондрий, недостаточности энергии и смерти [50].

Исследование на выборке из более 300 пациентов с тяжелым сепсисом [51] показало, что пациенты с гаплогруппой JT выживают с большей вероятностью как на сроке 30 дней, так и через 6 мес. Эти результаты, скорее всего, связаны с точечной мутацией, которая характерна для гаплогруппы JT (но не субгаплогрупп J или T по отдельности). Получены данные о том, что у пациентов с сепсисом, которые были живы через 6 мес, повышен уровень тромбоцитарной цитохромоксидазы по сравнению с теми, кто в этот период умер, а молекулярные особенности гаплогруппы JT как раз могут приводить к синтезу большего количества цитохромоксидазы в тромбоцитах, чем в других кластерах мтДНК.

Гаплогруппа JT определяется четырьмя полиморфизмами: m.4216C, m.11251G, m.15452A и m.16126C. Второй полиморфизм синонимичен, четвертый находится в контрольном регионе (несмотря на то что в некоторых работах [48] описано влияние полиморфизмов контрольного региона на клинический фенотип, в данном исследовании он отсекается как незначимый). Таким образом, сочетание полиморфизмов m. 4216TC и m.15452CA, которые приводят к замене аминокислот в цитохромоксидазе, ответственно за полученные результаты.

Выявлено, что в клеточных линиях, помещенных в стрессовые условия, экспрессия гена интерлейкина-6 выше у пациентов с гаплогруппой H по сравнению с имеющими гаплогруппу J [51]. Примечательно, что экспрессия указанного гена положительно связана с уровнем смертности в отделениях реанимации. Таким образом, пониженный уровень экспрессии данного цитокина у пациентов с гаплогруппой J может быть фактором, обуславливающим повышенную выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом.

Описано влияние гаплогрупп на чувствительность к лечению пациентов, коинфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С [52]. Митохондрии играют критическую роль в функционировании и метаболизме Т-клеток. Прямая связь и механизм воздействия митохондриальных гаплогрупп на развитие СПИД или восстановление CD4-клеток на сегодняшний день не установлены. Однако существуют данные о том, что наличие гаплогрупп J и U5a ускоряет развитие СПИД и наступление летального исхода, а Uк, H3, IWX и в особенности H, напротив, оказывают протекторное действие. Некоторыми авторами опи-

сано замедленное восстановление и общее снижение активности CD4-клеток у людей с гаплогруппой L2. Согласно результатам некоторых работ гаплогруппа H ассоциирована с пониженным риском инсулинорезистентности, которая является фактором развития липодистрофии при лечении СПИД.

Рак

Влияние структуры митохондриальной ДНК на предрасположенность к раку и протекание болезни описано во многих работах. Фокус существенной части работ направлен на рак молочной железы, вероятно, в том числе, в связи с материнским типом наследования мтДНК [53].

В ряде исследований показано, что раковые клетки несут в себе соматические мутации, связанные с митохондриальной дисфункцией. Это в свою очередь может приводить к нарушениям в развитии ядерных процессов и в репликации ядерной ДНК, оказывать влияние на метаболический путь глюкозы и регулировать клеточный цикл окружающих стромальных клеток. Действительно, у раковых клеток крайне повышено потребление глюкозы. В результате искаженного метаболизма этих клеток глюкоза превращается в огромное количество пирувата, который в дальнейшем конвертируется в лактат и экскретируется как продукт катаболизма. Этот метаболический паттерн, реализуемый за счет усиленного аэробного гликолиза, известен под названием «эффект Варбурга». Опухолевые супрессоры (такие как белок p53) снижают интенсивность гликолиза и повышают уровень митохондриального дыхания путем активации специфических белков, ответственных за сборку цитохром-с-оксидазного комплекса [53].

Таким образом, естественно предположить, что те полиморфизмы митохондриальных гаплогрупп, для которых характерна в той или иной степени супрессорная активность, будут давать протективный эффект. Соответственно гаплогруппы с полиморфизмами, потенциально снижающими уровень митохондриального дыхания, будут обуславливать более высокую предрасположенность к развитию рака. Это подтверждают некоторые исследования других форм рака [54].

К сожалению, на сегодняшний день не существует достоверных сведений, как именно полиморфизмы митохондриальных гаплогрупп влияют на метаболизм самих органелл и клетки в целом. В различных исследованиях была выявлена более высокая встречаемость раковых заболеваний в гаплогруппах N, M, U, K, I [55]. Такая неопределенность результатов связана в первую очередь с тем, что генетический фон может маскироваться такими внешними факторами, как место проживания, образ жизни и т.д. А в ряде случаев тщательная проверка опровергает ранее высказанные предположения о влиянии гаплогрупп мтДНК на течение некоторых онкологических заболеваний. Так, авторы из Канады на основании обсле-

дования 405 пациентов с инвазивным **раком яичника** и 445 контрольных лиц не нашли выраженной связи между гаплогрупповыми особенностями и риском этого заболевания [56].

Точечные мутации 310, 315 в D-петле (контрольный регион) были ассоциированы с повышенным наследственным риском **рака молочной железы** [57]. Гаплогруппа N, определяемая как 489T, также ассоциирована с повышенным риском рака молочной железы (сравнение геномов пациентов и их родственников). Авторы высказали предположение, что анализ полиморфизмов в D-петле может помочь в предсказании повышенного риска данного заболевания, и, таким образом, в ранней его диагностике и выборе метода лечения.

Данные об ассоциации гаплогрупп с различными видами рака разрозненны и зачастую противоречивы. Показательным примером является несинонимичный полиморфизм m.10398A>G, который соответствует гаплогруппам JT и K. В период с 2005 по 2013 г. было опубликовано не менее 10 статей, а также несколько обзоров об ассоциации этого варианта с раком молочной железы. В критической статье A. Salas и соавт. [58] указанные публикации подверглись детальному анализу. Результатом этой работы стал ряд примеров неверного дизайна исследований, статистической обработки, а также интерпретации данных и отсутствия взаимодействия с большими базами данных митохондриальных гаплогрупп. Многие авторы не учитывают результаты своих коллег, не согласуясь с их собственными выводами.

A. Salas и соавт. выделили несколько основных факторов, ведущих к получению нерелевантных данных. Во-первых, веское, основательное исследование ассоциации полиморфизма с заболеванием должно включать как минимум две независимые пары групп пациенты—контроль (одна пара — тестовое исследование, вторая — доказательство воспроизводимости результатов, повторное исследование). Таких исследований по полиморфизму 10398A>G было проведено несколько [59, 60], и ни в одном из них не было получено подтверждения гипотезы об его ассоциации с раком молочной железы. Большинство же результатов, подтверждающих влияние 10398A>G на развитие рака молочной железы, было получено в менее крупных исследованиях.

Одним из заблуждений, порожденным небольшим исследованием D. Covarrubias и соавт., стала концепция взаимодействия однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-SNP interaction). В своей статье [61] авторы приводят результаты исследования, согласно которым взаимодействие полиморфизмов 12308G и 10398G повышает риск развития рака молочной железы у женщин. Авторы не скрывают, что данные, использованные в представленной статье, те же, что и в их предыдущей публикации. Таким образом, данные об SNP-взаимодействии есть не что иное как ре-

зультат логистической регрессии при повторном анализе данных. При этом в предыдущей работе [62] авторами был сделан вывод о том, что гаплогруппа K повышает риск развития рака молочной железы. Для определения гаплогруппы K были использованы полиморфизмы 9055A и 12308G, которые на самом деле определяют чуть более обширную гаплогруппу U8b. Неудивительно, что при повторном анализе данных авторы выявили взаимосвязь 12308G и 10398G, так как эти полиморфизмы определяют гаплогруппу K1, к которой принадлежит большая часть европейской популяции и которая составляет 80–90% гаплогруппы K или U8b. При ближайшем рассмотрении выясняется, что к гаплогруппе K1 принадлежит 17% пациентов, в то время как к контрольной группе всего 6%. Таким образом, авторы, используя разную терминологию в двух своих статьях, всего лишь приводят результаты сравнения пациентов гаплогруппы K1 с контрольной группой.

Следует отметить недопонимание некоторыми исследователями монофилетического характера образования некоторых гаплогрупп. Опубликованная в 1996 г. статья [63], основанная на малом количестве данных и получившая с тех пор множество дополнений, до сих пор используется многими исследователями как главный источник знаний о классификации гаплогрупп. Группа авторов вышеописанных статей дала следующий комментарий на замечание к своей работе: «Несмотря на то, что гаплогруппа K является подгруппой гаплогруппы U, многие, если не все статьи о гаплогруппах, не включают гаплогруппу K в гаплогруппу U».

В исследовании H. Fang и соавт. [64] была установлена более частая встречаемость гаплогруппы M среди больных раком. Однако авторами была допущена неточность в статистической обработке результатов — использование критерия χ^2 (вместо критерия Фишера), отсутствие поправки Йейтса. При повторном обсчете приведенных в статье данных они оказались статистически незначимыми, что говорит о случайности полученных результатов.

Путаницу в восприятие данных вносит также некорректное написание полиморфизма. Согласно общепринятой номенклатуре рассматриваемый полиморфизм записывается A10398G или m.10398A>G. В то же время в статье K. Darvishi и соавт. [65] было использовано неверное написание G10398A, что привело к повторению ошибки в последовавших статьях об этом полиморфизме. В конце концов обозначение G10398A закрепилось и стало популярнее регламентированного написания.

Несмотря на то что многие исследователи посвящают работы исследованию одной и той же локации 10398A, сложно найти статьи, в которых обозреваются конкурентные результаты. К примеру, в статье J. Canter и соавт. [59] были получены данные о негативном влиянии 10398A, т.е. гаплогруппы K1,

на риск развития рака молочной железы. В то же время D. Covaughias и соавт. [61] получили прямо противоположные результаты — о влиянии варианта 10398G, т.е. гаплогруппы Т, на риск развития рака. При этом, несмотря на то что выход данных статей разделяет всего несколько лет, авторы не упоминают о результатах друг друга.

В некоторых работах, в особенности на небольшой выборке [65, 66], можно увидеть замечание о том, что пациенты и контрольная группа принадлежат к одной и той же этнической группе и проживают в одном и том же регионе. Однако данная стратификация сомнительна, и в подобных исследованиях она должна проводиться эмпирически. Недостаток стратификации зачастую приводит к тому, что митохондриальная гаплогруппа, к которой относится значительная часть контрольной группы (К1, N и др.), предполагает наличие исследуемого полиморфизма, и поэтому получаемые данные статистически недостоверны.

Также при анализе исследования следует обращать внимание на размер выборки. Так, при исследовании по 20 человек в группе [67] (пациенты—контроль) для корректной обработки результатов просто не хватает статистической мощности. Даже при том условии, что исследования на маленьких выборках можно считать пилотными, для корректной интерпретации данных необходимо сравнение полученных результатов с базой данных митохондриальных геномов для исследуемой территории. Однако в большинстве случаев замечания о подобной проверке результатов отсутствуют.

Вышеописанные ошибки при проведении исследований ведут к негласному укоренению в научном сообществе искаженных представлений о работе митохондриального генома и влиянии гаплогрупп на то или иное заболевание.

Изучение цитоплазматических гибридов

Ярким примером того, как гаплогрупповая принадлежность мтДНК может влиять на проявления других генетически обусловленных заболеваний, может быть ситуация с **возрастной макулодистрофией**, основной причиной которой принято считать полиморфизм генов комплемента. Однако показано, что гаплогруппа J связана с высоким риском этого заболевания, тогда как гаплогруппа Н является в этом отношении своего рода протектором. В одной из недавних работ, представленных сотрудниками D. Wallace [68], для определения биологических последствий гаплогрупповой принадлежности было проведено изучение гибридных клеток человека с идентичными ядрами, но с различной цитоплазмой, содержащей J или H митохондрии. Биоэнергетические профили этих гибридов различались. J-гибриды имели, по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, значительно более низкий уровень экспрессии семи генов мтДНК, коди-

рующих комплексы дыхательной цепи. Кроме того, различие касалось и экспрессии восьми ядерных генов, активность которых определяет альтернативные пути участия комплемента, воспалительных реакций и апоптоза. Полное секвенирование мтДНК показало, что наблюдаемые эффекты мтДНК в отношении вышеуказанных процессов не связаны с отдельными редкими вариантами ее полиморфизма, но определяются комбинацией однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), характерной для J или H гаплогруппы. Таким образом, приведенная выше работа послужила серьезным подтверждением ранее высказанным представлениям о влиянии митохондрий на активность ядерного генома [16].

Другая работа вышеупомянутых авторов [69] была проведена по цитоплазматическим гибридам гаплогрупп Н (Европа) и L (Африка). Несмотря на меньшее число копий мтДНК, L-гибриды демонстрировали более высокий уровень экспрессии девяти генов субъединиц дыхательных комплексов, сравнительно пониженный уровень обмена АТФ и более умеренную продукцию активных форм кислорода — параметры, отражающие активность окислительного фосфорилирования. В указанных группах были обнаружены значительные различия в экспрессии многих ядерных генов: 5 генов системы комплемента, 5 генов дерматан/хондроитинового биосинтеза и 9 генов сигнальной хемокиновой системы CCR3. Количественное изучение экспрессии ядерных генов подтвердило, что L-гибриды имеют: 1) пониженную экспрессию генов комплемента и врожденного иммунитета; 2) повышенную экспрессию сигнальных генов, связанных с воспалением. Эти данные подтвердили гипотезу о влиянии гаплогрупповых особенностей мтДНК на восприимчивость к заболеваниям.

Методы определения индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК

В основе методических подходов к определению индивидуальных особенностей мтДНК лежат хорошо известные методы молекулярной генетики. Так, для определения гаплогрупп традиционно используется ПЦР в реальном времени и сайтспецифические рестриктазы.

Однако для полного прочтения первичной последовательности ДНК необходимы методы секвенирования. При этом для определения гаплогруппы человека в его гаплотипе выделяют определенные метки — маркеры, по которым производится сравнение; чем больше маркеров, тем более точное исследование можно провести. В настоящее время есть разные подходы к интерпретации данных секвенирования и определению гаплотипов мтДНК [70, 71]. Группой ученых из США и Канады, известной как SWGDAM, разработано руководство интерпретации последовательности мтДНК и гаплотипов для применения в судебной экспертизе [72]. Институтом судебной ме-

дицины (Инсбрук), а также медицинским университетом и Институтом математики Университета Инсбрука была разработана база данных мтДНК ЕМРОР [73]. Сравнение методов филогенетического подхода и иерархического ряда правил, где используются разные стратегии, показало, что в целом система кодирования гаплотипов одинакова [74]. Но из-за различий между подходами существует вероятность, что одна и та же последовательность может быть интерпретирована лабораториями по-разному, в частности, когда последовательности мтДНК имеют атипичные вставки и делеции. Кроме того, есть последовательности мтДНК, которые действительно отличаются только одним нуклеотидом, что может привести к сдвигу в последовательности положений нуклеотидов и проблемам определения гаплотипа мтДНК. Важно придерживаться известных моделей полиморфизмов при анализе мтДНК независимо от того, какие правила применяются, во избежание некорректного описания гаплотипов мтДНК. Например, довольно часто в существующих популяциях в положении нуклеотида 249 присутствует делеция. Когда полиморфизм в положении 247 соединен с делецией в положении 249, по правилам Н. Bandelt и W. Parson [70], код в этой области — 247del вместо 247A, 249del. Будучи не в состоянии подтвердить филогенетически установленную делецию 249, последовательности, закодированные как 247del, теперь отличаются дважды от последовательности, содержащей только 249del. Наоборот, если модель — 249del, то последовательность кодируется как 247A, 249 del и возможно одно отличие от последовательности, содержащей только 249 del.

Необходимо отметить, что, кроме множества проблем с прямой интерпретацией данных мтДНК для точной интерпретации маркеров гаплогрупп, дополнительные путаницу вносят:

— феномен гетероплазмии мтДНК, т.е. присутствие более чем одной последовательности мтДНК у индивидуума, как правило, за счет двух разных оснований ДНК в одном и том же положении нуклеотидов;

— целостность мтДНК в материале для исследования.

В связи с вышеописанными особенностями прочтение полной последовательности мтДНК является самым точным и предпочтительным методом для выявления индивидуальных особенностей мтДНК любого индивидуума.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ научной литературы свидетельствует об активно растущем не только среди биологов, но и среди медиков интересе к индивидуальным особенностям мтДНК. Эти особенности, впервые обратившие на себя внимание в связи с прямым этиологическим значением некоторых из них для развития относительно редких заболеваний (синдромы Кернса—Сейра, Лебера, Пирсона, MELAS, MERRF и др.), имеют огромное влияние на становление индивидуальных физиологических свойств организма человека. Эволюционно зафиксированные вариации последовательности мтДНК (так называемые гаплогруппы) влияют на особенности метаболизма, мышечную работоспособность, динамику старения и вероятность долгожительства, на предрасположенность ко многим широко распространенным заболеваниям и их клинические особенности. Уже очевидно, что вариабельность мтДНК определяет индивидуальный характер течения атеросклероза и диабета, воспаления и сепсиса, многих соматических и неврологических нарушений, онкологических заболеваний. Скорость накопления соответствующих фактов настолько велика, что не может не сопровождаться ошибками и ложными данными. Однако количество достоверной информации также быстро растет, что убеждает в актуальности исследований индивидуальных особенностей мтДНК для различных областей медицинских знаний и персонализированной медицины в целом.

Статья написана при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 15-04-08416

ЛИТЕРАТУРА

1. Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L., Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of non-thyroid 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.
2. Васильев В.Б. Генетические основы митохондриальных болезней. Ст-Петербург: Нестор-История 2006; 146.
3. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Sukhorukov V.S. Mitochondrial pathology outlines. Moscow: Medpractica 2011; 288.)
4. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427–1430.
5. <http://www.mitomap.org/>
6. Wallace D.C., Zheng X., Lott M.T. et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988; 55: 601–610.
7. Shoffner J.M., Lott M.T., Lezza A.M. et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA-lys mutation. *Cell* 1990; 61: 931–937.
8. Holt I.J., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717–719.
9. Chinnery P.F., Hudson G. Mitochondrial genetics. *Br Med Bull* 2013; 106: 1: 135–159.
10. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G. et al. Sequence and or-

- ganization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 5806: 457–465.
11. Barrell B.G., Bankier A.T., Drouin J. A different genetic code in human mitochondria. *Nature* 1979; 282: 5735: 189–194.
12. Denaro M., Blanc H., Johnson M.J. et al. Ethnic variation in HpaI endonuclease cleavage patterns of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 5768–5772.
13. Johnson M.J., Wallace D.C., Ferris S.D. et al. Radiation of human mitochondrial DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns. *J Mol Evol* 1983; 19: 255–271.
14. Torroni A., Schurr T.G., Cabell M.F. et al. Asian affinities and continental radiation of the four founding Native American mtDNAs. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 3: 563–590.
15. Chen Y.-S., Torroni A., Excoffier L. et al. Analysis of mtDNA variation in African population reveals the most ancient of all human continent-specific haplogroups. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 133–149.
16. Wallace D.C., Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion* 2010; 10: 24–31.
17. Neiman M., Taylor D.R. The causes of mutation accumulation in mitochondrial genomes. *Proc R Soc B* 2009; 276: 1201–1209.
18. Fan W., Waymire K.G., Narula N. et al. A mouse model of mitochondrial disease reveals germline selection against severe mtDNA mutations. *Science* 2008; 319: 5865: 958–962.
19. Ma J., Purcell H., Showalter L., Aagaard K.M. Mitochondrial DNA sequence variation is largely conserved at birth with rare de novo mutations in neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 4: 530: e1–8.
20. Hongzhi L., Danhui L., Jianxin L. et al. Physiology and Pathophysiology of Mitochondrial DNA. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2012; 942: 39–51.
21. Ridge P.G., Maxwell T.J., Foutz S.J. et al. Mitochondrial genomic variation associated with higher mitochondrial copy number: the Cache County Study on Memory Health and Aging. *BMC Bioinformatics* 2014; 15: 7: 6.
22. Larsen S., Diez-Sánchez C., Rabol R. et al. Increased intrinsic mitochondrial function in humans with mitochondrial haplogroup H. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1837: 226–231.
23. Baudouin S.V., Saunders D., Tiangyou W. et al. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 2118–2121.
24. Ruiz-Pesini E., Lapena A.C., Diez-Sanchez C. et al. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 682–696.
25. Mikami E., Fuku N., Kong Q.P. et al. Comprehensive analysis of common and rare mitochondrial DNA variants in elite Japanese athletes: a case-control study. *J Hum Genet* 2013; 58: 12: 780–787.
26. Niemi A.K., Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 965–969.
27. Gubina M.A., Gergol'kau L.A., Babenko V.N. et al. Mitochondrial DNA polymorphism in populations of aboriginal residents of the Far East. *Genetika* 2013; 49: 7: 862–76.
28. Mitchell S., Goodloe R., Brown-Gentry K. et al. Characterization of mitochondrial haplogroups in a large population-based sample from the United States. *Hum Genet* 2014; 133: 7: 861–868.
29. Ballard J.W.O., Katewa S.D., Melvin R.G. et al. Comparative Analysis of Mitochondrial Genotype and Aging. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1114: 93–106.
30. De Benedictis G., Carrieri A.G., Varcasia A.O. et al. Inherited Variability of the Mitochondrial Genome and Successful Aging in Humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 208–218.
31. Pinós T., Nogaes-Gadea G., Ruiz J.R. et al. Are mitochondrial haplogroups associated with extreme longevity? A study on a Spanish cohort. *Age (Dordr)* 2012; 34: 1: 227–33.
32. Feng J., Zhang J., Liu M. et al. Association of mtDNA haplogroup F with healthy longevity in the female Chuang population, China. *Exp Gerontol* 2011; 46: 12: 987–993.
33. Nishigaki Y., Fuku N., Tanaka M. Mitochondrial haplogroups associated with lifestyle-related diseases and longevity in the Japanese population. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 221–235.
34. Tońska K., Kodroń A., Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797: 7: 1119–1123.
35. Behbehani R., Melhem M., Alghanim G. et al. ND4L gene concurrent 10609T>C and 10663T>C mutations are associated with Leber's hereditary optic neuropathy in a large pedigree from Kuwait. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 6: 826–831.
36. Meng X., Zhu J., Gao M., Zhang S. et al. The analysis of mitochondrial DNA haplogroups and variants for Leber's hereditary optic neuropathy in Chinese families carrying the m.14484T>C mutation. *Yi Chuan* 2014; 36: 4: 336–345.
37. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010; 464: 7288: 529–535.
38. Leuner K., Müller W.E., Reichert A.S. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2012; 46: 1: 186–193.
39. Tranah G., Yokoyama J., Katzman S. et al. Mitochondrial DNA sequence associations with dementia and amyloid-β in elderly African Americans. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 2: 442e1–442.e8.
40. Coskun P., Wyrembak J., Schriener S.E. et al. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 5: 553–564.
41. Lifshitz J., Sullivan P.G., Hovda D.A. et al. Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury. *Mitochondrion* 2004; 4: 705–713.
42. Bulstrode H., Nicoll J., Hudson G. et al. Mitochondrial DNA and Traumatic Brain Injury. *Ann Neurol* 2014; 75: 186–195.
43. Xu M., He Y., Geng J. et al. The mitochondrial tRNAMet/tRNAGlnA4401G and tRNACysG5821A mutations may be associated with hypertension in two Han Chinese families. *Yi Chuan* 2014; 36: 2: 127–134.
44. Abu-Amro K.K., Azad T.A., Sultan T. et al. Association of mitochondrial haplogroups H and R with keratoconus in Saudi Arabian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5: 2827–2831.
45. Schurr T.G., Dulik M.C., Cafaro T.A. et al. Genetic Background and Climatic Droplet Keratopathy Incidence in a Mapuche Population from Argentina. *PLoS One* 2013; 8: 9: e74593.
46. Távira B., Gomez J., Diaz-Corte C. et al. Mitochondrial DNA haplogroups and risk of new-onset diabetes among tacrolimus-treated renal transplanted patients. *Gene* 2014; 538: 195–198.
47. Боулс Р. Эффективность комбинированной терапии с применением коэнзима Q10, L-карнитина и амитриптилина в лечении синдрома циклической рвоты и сопутствующих функциональных расстройств. *Рос вестн перинатол педиат* 2012; 57: 4: 2: 105–111 (Boles R.G. Combination therapy with co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline is highly efficacious in the treatment of cyclic vomiting syndrome and associated functional symptomatology. *Ros vestn perinatol pediat* 2012; 57: 4: 2: 105–111.)
48. Van Tilburg M.A., Zaki E.A., Venkatesan T. et al. Irritable bowel syndrome may be associated with maternal inheritance and mitochondrial DNA control region sequence variants. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 7: 1392–1397.
49. Jiménez-Sousa M.A., Tamayo E., Guzmán-Fulgencio M. et al. Relationship between European mitochondrial haplogroups and chronic renal allograft rejection in patients with kidney transplant. *Int J Med Sci* 2014; 11: 11: 1129–1132.
50. Lee I., Huitemann M. Energy crisis: The role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 9: 1579–1586.

51. Lorente L., Iceta R., Martin M.M. et al. Severe Septic Patients with Mitochondrial DNA Haplogroup JT Show Higher Survival Rates: A Prospective, Multicenter, Observational Study. PLoS ONE 2013; 8: 9: e73320.
52. Hart A., Samuels D., Hulan T. The Other Genome: A Systematic Review of Studies of Mitochondrial DNA Haplogroups and Outcomes of HIV Infection and Antiretroviral Therapy. AIDS Rev 2013; 15: 4: 213–220.
53. Weigl S., Paradiso A., Tommasi S. Mitochondria and familial predisposition to breast cancer. Curr Genomics 2013; 14: 3: 195–203.
54. Ericson N., Kulawiec M., Vermulst M. et al. Decreased mitochondrial DNA mutagenesis in human colorectal cancer. PLoS Genet 2012; 8: 6: e1002689.
55. Shen L., Fang H., Chen T. et al. Evaluating mitochondrial DNA in cancer occurrence and development. Ann N Y Acad Sci 2010; 1201: 26–33.
56. Earp M.A., Brooks-Wilson A., Cook L. et al. Inherited common variants in mitochondrial DNA and invasive serous epithelial ovarian cancer risk. BMC Research Notes 2013; 6: 425.
57. Cheng M., Guo Z., Li H. et al. Identification of sequence polymorphisms in the mitochondrial displacement loop as risk factors for sporadic and familial breast cancer. Tumour Biol 2014; 35: 5: 4773–4777.
58. Salas A., García-Magariños M., Logan I. et al. The saga of the many studies wrongly associating mitochondrial DNA with breast cancer. BMC Cancer 2014; 14: 659.
59. Canter J.A., Kallianpur A.R., Parl F.F. et al. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism and invasive breast cancer in African-American women. Cancer Res 2005; 65: 17: 8028–8033.
60. Francis A., Pooja S., Rajender S. et al. A mitochondrial DNA variant 10398G>A in breast cancer among South Indians: an original study with meta-analysis. Mitochondrion 2013; 13: 6: 559–565.
61. Covarrubias D., Bai R.-K., Wong L.-J.C. et al. Mitochondrial DNA variant interactions modify breast cancer risk. J Hum Genet 2008; 53: 10: 924–928.
62. Bai R.K., Leal S.M., Covarrubias D. et al. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. Cancer Res 2007; 67: 10: 4687–4694.
63. Torroni A., Wallace D.C. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. Genetics 1996; 144: 1835–1850.
64. Fang H., Shen L., Chen T. et al. Cancer type-specific modulation of mitochondrial haplogroups in breast, colorectal and thyroid cancer. BMC Cancer 2010; 10: 421.
65. Darvishi K., Sharma S., Bhat A.K. et al. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism imparts maternal Haplogroup N a risk for breast and esophageal cancer. Cancer Lett 2007; 249: 2: 249–255.
66. Czarnecka A.M., Krawczyk T., Zdrozny M. et al. Mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit 3 (ND3) polymorphism (A10398G) and sporadic breast cancer in Poland. Breast Cancer Res Treat 2010; 121: 2: 511–518.
67. Sultana G.N., Rahman A., Shahinuzzaman A.D. et al. Mitochondrial DNA mutations—candidate biomarkers for breast cancer diagnosis in Bangladesh. Chin J Cancer 2012; 31: 9: 449–454.
68. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R. et al. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: Implications for population susceptibility to diseases. Biochim Biophys Acta 2014; 1842: 208–219.
69. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R. et al. Inherited mitochondrial DNA variants can affect complement, inflammation and apoptosis pathways: insights into mitochondrial–nuclear interactions. Hum Mol Genet 2014; 23: 13: 3537–3551.
70. Bandelt H.J., Parson W. Consistent treatment of length variants in the human mtDNA control region: a reappraisal. Inter J Legal Med 2008; 122: 11–21.
71. Budowle B., Polansky D., Fisher C. et al. Automated Alignment and Nomenclature for Consistent Treatment of Polymorphisms in the Human Mitochondrial DNA Control Region, J Forensic Sci 2010; 55: 5: 1190–1195.
72. SWGDAM. Interpretation Guidelines for Mitochondrial DNA Analysis by Forensic DNA Testing Laboratories. 2013.
73. <http://empop.org/>
74. Polansky D., Den Hartog B.K., Elling J.W. et al. Comparison of Mitotyper Rules and Phylogenetic-based mtDNA Nomenclature Systems. J Forensic Sci 2010; 55: 5: 1184–1189.

Поступила 21.04.15