

УДК 616.13.002.2-004.6:616.71

**МУТАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ****И.А. Собенин***Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия*

Результаты эпидемиологических исследований позволяют предполагать, что генетические факторы могут обуславливать до 15-20% варибельности сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [1]. При этом все известные полиморфизмы ядерного генома объясняют около 5% случаев клинических проявлений атеросклероза [2]. В последние годы значительное внимание уделяется роли поврежденных митохондриальной ДНК (мтДНК) в патогенезе атеросклероза [3]. Гипотетический механизм атерогенного действия мутаций мтДНК заключается в усиленной продукции активных форм кислорода, увеличении окислительного стресса, развитии митохондриальной дисфункции, нарушении метаболизма клеток, развитии воспалительной реакции, и, наконец, клеточной смерти [4]. Нами были получены доказательства связи мутаций мтДНК с атеросклерозом. По меньшей мере 10 митохондриальных мутаций в 8 генах, кодирующих 12S субъединицу рибосомальной РНК, транспортную РНК лейцина, цитохром В и 1, 2, 5 и 6 субъединицы NADH-дегидрогеназы, достоверно ассоциированы с атеросклеротическими поражениями [5-7]. Более того, выявлены ассоциации данных мутаций со степенью выраженности субклинического атеросклероза сонных артерий, оцениваемой по толщине интимо-медиального комплекса [8-10]. В наших последних исследованиях, в том числе, с использованием полногеномного секвенирования мтДНК из клеток крови участников исследований, также выявлена высокая сопряженность мутаций митохондриального генома с ИБС и инфарктом миокарда. Выявлены наиболее распространенные проатерогенные и антиатерогенные гаплотипы мутаций мтДНК. Получена панель из 25 вариантов мтДНК, ассоциированных с атеросклерозом. В заключение, мы можем утверждать, что мутации митохондриального генома являются механистическими биомаркерами как сердечно-сосудистых, так и метаболических заболеваний, хотя сходство клинических фенотипов и общность факторов риска заболеваний не означает сходства генетического фона. В настоящее время наши исследования направлены на создание клеточных линий – цитоплазматических гибридов, воспроизводящих патогенный митохондриальный генотип, для изучения клеточных механизмов атерогенеза, обусловленных повреждением мтДНК и митохондриальной дисфункцией.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-14-01038).*

**Ключевые слова:** митохондриальные мутации; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; артериальная гипертензия; метаболический синдром; сахарный диабет 2-го типа.

**Литература**

1. Thanassoulis G., Vasan R.S. Genetic cardiovascular risk prediction: will we get there? // *Circulation*. 2010. V. 122. No. 22. P. 2323-2334.
2. Ioannidis J.P. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers // *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2009. V. 2. P. 7-15.
3. Yu E.P., Bennett M.R. The role of mitochondrial DNA damage in the development of atherosclerosis. // *Free Radic. Biol. Med*. 2016. V. 100. P. 223-230.
4. Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. // *Circ. Res*. 2007. V. 100. P. 460-473.
5. Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Mitochondrial mutations are associated with atherosclerotic lesions in the human aorta. // *Clin. Dev. Immunol*. 2012. V. 2012. P. 832464.
6. Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Changes of mitochondria in atherosclerosis: possible determinant in the pathogenesis of the disease. // *Atherosclerosis*. 2013. V. 227. No. 2. P. 283-288.
7. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Barinova V.A., Ryzhkova A.I., Zhelankin A.V., Postnov A.Y., Sobenin I.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Mosaicism of mitochondrial genetic variation in atherosclerotic lesions of the human aorta. // *Biomed. Res. Int*. 2015. V. 2015. P. 825468.

8. 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. V. 8. No. 7. P. e68070.
9. Sobenin I.A., Zhelankin A.V., Mitrofanov K.Y., Sinyov V.V., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Orekhov A.N. Mutations of mitochondrial DNA in atherosclerosis and atherosclerosis-related diseases. // Curr. Pharm. Des. 2015. V. 21. No. 9. P. 1158-1163.
10. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Galitsyna E.V., Khasanova Z.B., Postnov A.Y., Yarygina E.I., Orekhov A.N., Sobenin I.A. Role of mitochondrial genome mutations in pathogenesis of carotid atherosclerosis. // Oxid. Med. Cell Longev. 2017. V. 2017. P. 6934394.