

## КОЛИЧЕСТВО КОПИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ КАК МАРКЕР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

В.Н. Максимов<sup>1,2\*</sup>, А.А. Гуражева<sup>1</sup>, Ю.В. Максимова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В обзоре представлена информация об исследованиях, в которых изучали связь количества копий митохондриальной ДНК (мтДНК) в лейкоцитах периферической крови с ишемической болезнью сердца и внезапной сердечной смертью (ВСС). Митохондриальная дисфункция является основным компонентом процесса старения и может играть ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, а количество копий мтДНК служит косвенным маркером митохондриальной функции. По данным ряда исследований, измеряя количество копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови, можно улучшить оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для принятия решения о начале мероприятий по первичной профилактике ССЗ. Пока таких исследований выполнено сравнительно немного. Тем не менее полученные результаты позволяют надеяться, что этот показатель можно будет использовать при оценке риска развития отдельных ССЗ. Дальнейшие исследования, выполненные на больших группах в проспективном дизайне должны дать необходимую дополнительную информацию о целесообразности включения этого показателя в соответствующие рискометры.

**Ключевые слова:** количество копий митохондриальной ДНК (мтДНК), фактор риска, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, популяция.

Процесс старения является неотъемлемой частью человеческого жизненного цикла, затрагивает многие клетки. Хронологический возраст определяется по дате рождения. Биологический возраст детерминируется изменениями в физиологическом состоянии организма. Корреляция между ними изучается давно, в том числе и на клеточном уровне. Чтобы оценить клеточное старение, были разработаны различные методы, такие как оценка длины теломер, паттерна метилирования ДНК, количества соматических мутаций, количества копий мтДНК.

В мтДНК млекопитающих 37 генов: 13 генов кодируют субъединицы белков-ферментов окислительного фосфорилирования, два гена кодируют рибосомные РНК и 22 небольших гена – транспортные РНК [1]. Частота мутаций в мтДНК превосходит частоту ядерных мутаций примерно в 10 раз по двум причинам: меньшая эффективность работы систем репарации ДНК в митохондриях по сравнению с ядром и генерация в процессе дыхания активных радикалов, повреждающих ДНК. Делеции мтДНК накапливаются с возрастом в клетках человека и

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Гуражева Анна Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: annapalnal@mail.ru

Максимова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской генетики и биологии, e-mail: 164706@mail.ru

могут быть одним из факторов старения организма [1].

Митохондриальный геном обеспечивает не только функционирование дыхательной цепи, но и воздействие митохондрий практически на все основные метаболические процессы. Функционирование митохондрий также влияет на процессы старения и продолжительность жизни. Вместе с тем до последнего времени не было прямых экспериментальных данных о связи разных вариантов митохондриальной ДНК с продолжительностью жизни животных при идентичном ядерном геноме. В статье А. Latorre-Pellicer и соавторов (2016) показано, что мыши, имеющие ядерную ДНК от одной линии, а митохондриальную ДНК от другой, характеризуются большей на 16 % средней продолжительностью жизни, а также значительной задержкой развития различных признаков старения [2]. Другой группе исследователей удалось показать, что митохондриально адресованный антиоксидант SkQ1 продлевает среднюю (но не максимальную) продолжительность жизни мышей на 100 %, а не на 16 %, как в случае замены своих митохондрий на чужие. При этом, подобно замене митохондрий, SkQ1 замедляет развитие таких признаков старения, как горбатость, поседение, облысение, возрастное увеличение веса тела за счет жировых отложений. Важно отметить, что как SkQ1, так и замена мтДНК снижают уровень митохондриальных АФК в зрелом возрасте, что, очевидно, и обеспечивает увеличение продолжительности жизни животных [3].

Тиреоидные гормоны являются экзогенными регуляторами клеточного метаболизма, в который, наряду с другими системами клетки, вовлечены митохондрии. То есть тиреоидные гормоны влияют на количество мтДНК, хотя механизмы этого влияния полностью не раскрыты [4]. Как меняется с возрастом функционирование этой сложной системы – тоже неизвестно, а отдельные факты порой противоречат друг другу: например, снижение уровня метаболизма вплоть до субклинических вариантов гипотиреоза нередко встречается среди долгожителей, при этом количество мтДНК у них остается нормальным. В исследовании долгожителей показано, что у родственников геронтов первой степени родства количество мтДНК выше, чем у их супругов. Авторы полагают, что, отчасти, это обусловлено уровнем белка, связывающего одноцепочечную ДНК 4-го типа [5].

В исследовании 2015 г. (США) на основе анализа данных 16447 участников показано, что количество копий мтДНК лейкоцитов у женщин больше, чем у мужчин [6]. В бельгийской популяционной выборке получена такая же закономерность, а также обнаружено, что до 5-го десятилетия жизни количество копий мтДНК растет, а потом снижается [7].

О.И. Можей и соавторы (2014) показали истощение мтДНК при увеличении индекса массы тела [8]. Эти данные представляются особенно интересными на фоне ведущихся дискуссий о связи индекса массы тела (ИМТ) со здоровьем и продолжительностью жизни [9]. В Корее на группе из 1108 человек с 8-летним периодом наблюдения показали значимость оценки количества копий мтДНК для расчета риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа [10]. В другом исследовании на корейской популяции оценили количество копий мтДНК у женщин в постменопаузе без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Количество копий мтДНК лейкоцитов было ниже среди пациенток с метаболическим синдромом по сравнению с женщинами без него ( $p < 0,01$ ). По мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома количество копий мтДНК лейкоцитов уменьшалась ( $p = 0,02$ ). Количество копий митохондриальной ДНК лейкоцитов отрицательно коррелировало с окружностью талии, инсулином натощак, общим холестерином и триглицеридами, положительно – с уровнем витамина D в сыворотке [11]. Отмечена негативная корреляция количества копий мтДНК с курением [12]. То есть, с одной стороны, количество копий мтДНК определяется сугубо биологическими факторами, такими как пол, возраст, с другой – оно зависит от целого ряда факторов внешней среды.

В литературе есть предложения использовать количественный анализ мтДНК как генетический маркер возраст-ассоциированных изменений [13]. Авторами исследования оценивались референтные диапазоны величин отношения мтДНК/ядНК в возрастных группах 21–40 лет, 41–60 лет, 61–80 лет. Установлено, что в 46 % случаев величина отношения мтДНК/ядНК зависит от возрастного фактора. Авторы считают, что отношение мтДНК/ядНК может быть использовано как дополнительный критерий с целью определения групп риска по возраст-ассоциированным заболеваниям. Если значение отношения мтДНК/ядНК, рассчитанное для пациента, ниже референтного значения в соответствующей возрастной группе, то необходимы медицинское наблюдение и оценка в соответствии с профилем возраст-ассоциированного заболевания [13]. Американские исследователи [14] сформулировали свою гипотезу более узко и целенаправленно: митохондриальная дисфункция является основным компонентом процесса старения и может играть ключевую роль в сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза, а количество копий мтДНК является косвенным биомаркером митохондриальной функции. И если это так, то

можно ли, измеряя количество копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови, улучшить классификацию риска ССЗ для принятия решения о начале приема статинов в качестве первичной профилактики ССЗ. Проспективный популяционный когортный анализ включал 21 870 человек (54,7 % женщин), средний возраст 62,4 года, средняя продолжительность наблюдения составила 13,5 лет. Контрольными точками ССЗ были ишемическая болезнь сердца (ИБС) (первый случай инфаркта миокарда или смерть вследствие ИБС) и инсульт (первый нефатальный инсульт или смерть вследствие инсульта). Относительный риск ССЗ, связанный со снижением количества копий мтДНК на одно стандартное отклонение, составляет 1,23 (95 % ДИ 1,19–1,26). Ассоциация сохранялась после корректировки традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Добавление количества копий мтДНК в модель для оценки 10-летнего риска развития ССЗ вследствие тяжелого атеросклероза улучшало точность прогноза, в том числе и его чувствительность, и его специфичность. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что количество копий мтДНК независимо связано со случаями ССЗ и потенциально может быть полезно для повышения точности оценки риска ССЗ [14].

В Китае на 378 пациентах с ИБС и 378 сопоставимых здоровых лицах оценили относительное количество копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови с помощью ПЦР в реальном времени. У пациентов с ИБС оказалось более низкое содержание мтДНК по сравнению с контролем (медиана, 0,65 против 0,86,  $p < 0,001$ ). У лиц с низким количеством копий мтДНК по сравнению с людьми с высоким количеством копий мтДНК был значительно повышен риск ИБС (OR = 2,38, 95 % ДИ 1,33–4,69). Причем наблюдалась значительная зависимость между увеличением риска ИБС и меньшим содержанием мтДНК ( $p_{\text{тренд}} < 0,001$ ). Кроме того, отмечено значительное совместное влияние на риск ИБС количества копий мтДНК, курения и концентрации в плазме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [15]. В другом китайском исследовании подтвердили, что имеется обратная корреляция между количеством копий мтДНК и риском ИБС. Используя первый квартиль (самое большое количество мтДНК) в качестве эталона, рассчитали скорректированные отношения шансов для индивидуумов во втором, третьем и четвертом квартилях – 1,78 (95 % ДИ 1,15–3,51), 2,21 (95 % ДИ 1,65–3,74) и 4,83 (95 % ДИ 2,67–8,64) соответственно ( $p_{\text{тренд}} < 0,001$ ) [16].

В небольшом исследовании (55 пациентов) показано, что у пациентов с острым инфарктом

миокарда с более высоким количеством копий мтДНК лейкоцитов в плазме крови после первичной ангиопластики через шесть месяцев наблюдения были более благоприятные варианты ремоделирования и форма левого желудочка, чем у пациентов с меньшим количеством копий мтДНК. Авторы полагают, что количество копий мтДНК лейкоцитов может стать новым прогностическим биомаркером ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда [17]. Однако не все столь однозначно. Другие исследователи оценили связь количества копий мтДНК с послеоперационной фибрилляцией предсердий (ФП). И оказалось, что после операции по шунтированию коронарных артерий у пациентов с возникшей ФП среднее количество копий мтДНК было значительно выше по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Авторский анализ показал, что число копий мтДНК может прогнозировать послеоперационную ФП с хорошей чувствительностью и специфичностью (чувствительность 70,3 %, специфичность 80,2 %;  $p < 0,001$ ). При многовариантном логистическом и регрессионном анализе Кокса показано, что количество копий мтДНК является значимым независимым фактором риска для ФП (отношение шансов 10,01;  $p < 0,001$  и относительный риск 7,011;  $p = 0,004$ ). Авторы делают осторожный вывод, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности измерения количества копий мтДНК в качестве предсказательного биомаркера риска развития послеоперационной ФП [18].

В обсервационном исследовании в Китае изучили 1700 госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью и 1700 человек контрольной группы, через 17 месяцев их обследовали повторно. Пациенты с сердечной недостаточностью имели значительно более низкий относительный показатель количества мтДНК по сравнению с контролем. Пациенты с более низким количеством копий мтДНК имели в 1,7 раза повышенный риск сердечной недостаточности (95 % ДИ 1,48–1,97;  $p < 0,001$ ). Повторное обследование показало, что снижение количества копий мтДНК связано с увеличением смертности от ССЗ, OR = 1,58 (95 % ДИ 1,16–2,16;  $p = 0,004$ ), повторными госпитализациями по поводу ССЗ, ОШ = 1,48 (95 % ДИ 1,21–1,82;  $p < 0,001$ ). Зависимость сохранялась и после корректировки на обычные факторы риска и лекарственные препараты [19]. В бельгийской популяционной выборке более высокое содержание мтДНК было связано с меньшим диастолическим и систолическим диаметрами и объемами и лучшей систолической и диастолической функцией левого желудочка. Кроме того, авторы при проспективном

наблюдении обнаружили, что количество мтДНК при первичном обследовании было значимым предиктором дальнейших изменений диастолического объема, размера и массы левого желудочка [7].

Внезапная смерть определяется Европейским обществом кардиологов как нетравматическая, неожиданная смерть, наступившая в течение одного часа (24 часов при отсутствии свидетелей смерти) с момента возникновения симптомов у человека, состояние которого ранее оценивалось как стабильное. Термин «внезапная сердечная смерть» (ВСС) используется в случаях, когда врожденное или приобретенное потенциально смертельное заболевание сердца было известно при жизни умершего, или на аутопсии обнаружено заболевание сердца/сосудов, которое, возможно, привело к летальному исходу, или в ходе проведения посмертного исследования не выявлено экстракардиальных причин развития внезапного летального исхода, и тогда, предположительно, смерть является аритмической [20].

В Российской Федерации в официальных статистических источниках информации отсутствуют данные о частоте ВСС [21]. В Соединенных Штатах Америки потери от ВСС около 360 тысяч человек ежегодно [22]. Средняя выживаемость составляет около 6,4 % [23]. В Европе от ВСС ежегодно умирают 350–700 тысяч человек [24]. Согласно расчетным данным частота ВСС в Российской Федерации составляет 200–250 тысяч человек в год [21]. При этом необходимо отметить, что Россия входит в список стран, лидирующих по смертности населения от сердечно-сосудистой патологии. А по литературным данным до 50 % летальных исходов вследствие ССЗ составляет ВСС [22]. С возрастом смертность по причине ВСС увеличивается как в группе мужчин, так и в группе женщин, достигая пика после 40 лет. Женщин в структуре умерших ВСС в два раза меньше, чем мужчин [25, 26].

ВСС является одной из важных нерешенных проблем здравоохранения. Современные тенденции в медицине связаны с широким внедрением персонализированных, превентивных стратегий, нацеленных на коррекцию факторов риска развития патологии и проведение первичной профилактики, что способствует снижению заболеваемости и смертности населения [27]. В России разработаны Национальные рекомендации по определению риска и профилактике ВСС, в которых большую часть составляют именно рекомендации по коррекции факторов риска и профилактике развития ВСС, однако все они касаются лиц с уже известной сердечно-сосудистой патологией [21]. Несмотря на то что риск развития ВСС наивысший у лиц, перенесших останов-

ку сердца, инфаркт миокарда, или имеющих сердечную недостаточность в анамнезе, до 80 % случаев ВСС развиваются у пациентов с асимптомным течением какого-либо ССЗ [26]. Поэтому активно изучаются молекулярно-генетические маркеры ВСС, которые могут быть использованы при разработке стратегии диагностики предрасположенности и проведения профилактики ВСС у лиц как с известной, так и неизвестной сердечно-сосудистой патологией. Для поиска молекулярно-генетических маркеров ВСС используются различные подходы. В связи с развитием молекулярной генетики и биоинформатики становятся все более распространенными исследования молекулярно-генетической основы заболеваний с помощью метода секвенирования следующего поколения (NGS – next-generation sequencing), также популярными остаются и полногеномные ассоциативные исследования (GWAS – Genome-Wide Association Study) [28–30]. Эти современные высокотехнологичные молекулярно-генетические методы позволяют обнаружить ассоциированные с заболеванием однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) и мутации генов, которые ранее были неизвестны, либо их связь с патологией не была очевидна. При этом наиболее распространенным остается проведение исследований дизайна «случай – контроль», в которых ассоциация с ВСС проверяется для однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций генов, которые выявлены в предыдущих исследованиях, как связанные с ССЗ, лежащими в основе ВСС, так и с ее факторами риска. Также в таких исследованиях проверяют ассоциацию с ВСС молекулярно-генетических маркеров, которые уже показали свою связь с ВСС, но на других популяциях, поскольку для каждой половой, возрастной, этнической группы существуют свои генетические особенности. Еще одним молекулярно-генетическим маркером ВСС может быть количество копий мтДНК.

В рамках большого исследования ARIC изучена предполагаемая связь между количеством копий мтДНК как суррогатным маркером функции митохондрий и риском ВСС. Количество копий мтДНК измерено у 11 093 участников исследования по интенсивностям зондов митохондриальных однонуклеотидных полиморфизмов на чипах Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0. За время наблюдения (в среднем 20,4 года) произошел 361 случай ВСС. После корректировки по возрасту, расе и полу относительный риск ВСС при сравнении 1-й и 5-й квинты количества копий мтДНК составил 2,24 (95 % ДИ 1,58–3,19;  $p_{\text{тренд}} < 0,001$ ). При дальнейшей корректировке традиционных факторов риска ССЗ, распространенности ИБС, ЧСС, продолжительности

интервала QT и комплекса QRS, ассоциация оставалась статистически значимой. Дополнительный анализ показал, что ассоциация была почти линейной. Не обнаружено никакого видимого взаимодействия с расовой или половой принадлежностью [24]. В другом проспективном исследовании при стратификации по расе показали значительную обратную связь числа копий мтДНК с возрастом, при этом у женщин по сравнению с мужчинами показатель был выше. Более низкие значения количества копий мтДНК были связаны со слабостью у белых участников (OR = 0,91; 95 % ДИ 0,85–0,97). Кроме того, количество копий мтДНК было сильным независимым фактором прогноза смерти от всех причин при анализе с поправкой на возраст и пол (16 447 участников) относительный риска 1,47 (95 % ДИ 1,33–1,62) для самого низкого квинтиля количества копий мтДНК по сравнению с самым высоким квинтилем [31].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследований влияния количества копий мтДНК на риск развития ССЗ пока выполнено сравнительно немного. Тем не менее полученные результаты, по мнению ряда авторов, позволяют надеяться, что этот показатель можно будет использовать при оценке риска развития отдельных ССЗ. Дальнейшие исследования, выполненные на больших группах в проспективном дизайне, должны дать необходимую дополнительную информацию о целесообразности включения этого показателя в соответствующие рискометры.

Финансовая поддержка: исследование выполняется в рамках Интеграционного проекта РАН № АААА-А17-117112870170-0.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Захаров-Гезехус И.А.** Цитоплазматическая наследственность // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2014. Т. 18, № 1. С. 93–102.
2. **Latorre-Pellicer A., Moreno-Loshuertos R., Lechuga-Vieco A.V., et al.** Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing // *Nature*. 2016. Vol. 535. P. 561–565.
3. **Зиновкин Р.А., Скулачев М.В., Скулачев В.П.** Митохондриальный геном и продолжительность жизни (мини-обзор) // *Биохимия*. 2016. Т. 81, № 12. С. 1669–1674.
4. **Патрушев М.В., Патрушева В.Е.** Участие факторов транскрипции в индукции биогенеза митохондриальной ДНК тиреоидными гормонами // *Биохимия*. 2011. Т. 76, № 2. С. 316–325.
5. **He Y.H., Chen X.Q., Yan D.J. et al.** Familial longevity study reveals a significant association of mitochondrial DNA copy number between centenarians and their offspring // *Neurobiol. Aging*. 2016. Vol. 47. P. 218.e11–218.e18.
6. **Ashar F.N., Moes A., Moore A.Z., Grove M.L. et al.** Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2015. Vol. 93, N 2. P. 177–186.
7. **Knez J., Winkelmanns E., Plusquin M. et al.** Correlates of Peripheral Blood Mitochondrial DNA Content in a General Population // *Am. J. Epidemiol.* 2016. Vol. 183, N 2. P. 138–146.
8. **Можей О.И., Затолокин П.А., Василенко М.А. и др.** Оценка числа копий митохондриальных ДНК в лейкоцитах и адипоцитах пациентов с метаболическим синдромом: пилотное исследование // *Мол. биология*. 2014. Т. 48, № 4. С. 677.
9. **Tomiyaama A.J., Hunger J.M., Nguyen-Cuu J., Wells C.** Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012 // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016. Vol. 40, N 5. P. 883–886.
10. **Cho S.B., Koh I., Nam H.Y. et al.** Mitochondrial DNA copy number augments performance of A(1)C and oral glucose tolerance testing in the prediction of type 2 diabetes // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 1–8.
11. **Kim J.H., Im J.A., Lee D.C.** The relationship between leukocyte mitochondrial DNA contents and metabolic syndrome in postmenopausal women // *Menopause*. 2012. May. Vol. 19, N 5. P. 582–587.
12. **Dang S., Qu Y., Wei J. et al.** Low copy number of mitochondrial DNA (mtDNA) predicts worse prognosis in early-stage laryngeal cancer patients // *Diagn. Pathol.* 2014. Vol. 9. P. 1–9.
13. **Воропаев Е.В., Зятков А.А., Осипкина О.В. и др.** Метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов ядерной и митохондриальной ДНК // *Пробл. здоровья и экологии*. 2016. № 1 (47). С. 46–50.
14. **Ashar F.N., Zhang Y., Longchamps R.J. et al.** Association of Mitochondrial DNA Copy Number With Cardiovascular Disease // *JAMA Cardiol.* 2017. Nov. 1. Vol. 2, N 11. P. 1247–1255.
15. **Chen S., Xie X., Wang Y. et al.** Association between leukocyte mitochondrial DNA content and risk of coronary heart disease: a case-control study // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 237, N 1. P. 220–226.
16. **Liu L.P., Cheng K., Ning M.A. et al.** Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease // *Atherosclerosis*. 2017. Jun. Vol. 261. P. 105–110.
17. **Huang C.H., Kuo C.L., Huang C.S. et al.** Depleted Leukocyte Mitochondrial DNA Copy Number Correlates With Unfavorable Left Ventricular Volumetric and Spherical Shape Remodeling in Acute Myocardial Infarction After Primary Angioplasty // *Circ. J.* 2017. Nov. 24. Vol. 81, N 12. P. 1901–1910.
18. **Zhang J., Xu S., Xu Y., Liu Y. et al.** Relation of Mitochondrial DNA Copy Number in Peripheral Blood to Postoperative Atrial Fibrillation After Isolated Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting // *Am. J. Cardiol.* 2017. Feb. 1. Vol. 119, N 3. P. 473–477.
19. **Huang J., Tan L., Shen R. et al.** Decreased Peripheral Mitochondrial DNA Copy Number is Associated with the Risk of Heart Failure and Long-term Outcomes // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Apr. Vol. 95, N 15. P. e3323.

20. **Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al.** The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) // *G. Ital. Cardiol.* 2016. Vol. 17, N 2. P. 108–170.
21. **Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В.** Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // *Архив внутренней медицины.* 2013. Т. 4. С. 5–15
22. **Buxton A.E., Waks J.W., Shen C., Chen P.S.** Risk stratification for sudden cardiac death in North America – current perspectives // *J. Electrocardiol.* 2016. Vol. 49, N 6. P. 817–823.
23. **Garg A.** Primary prevention of sudden cardiac death – Challenge the guidelines // *Indian Heart J.* 2015. Vol. 67, N 3. P. 203–206.
24. **Zhang Y., Guallar E., Ashar F.N. et al.** Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 46. P. 3443–3448.
25. **Winkel B.G., Jabbari R., Tfelt-Hansen J.** How to prevent SCD in the young? // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 237. P. 6–9.
26. **Faragli A., Underwood K., Priori S.G., Mazzanti A.** Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016. Vol. 27, N 9. P. 1124–1132.
27. **Kunutsor S.K., Kurl S., Zaccardi F., Laukkanen J.A.** Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis // *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 245. P. 171–180.
28. **Loporcaro C.G., Tester D.J., Maleszewski J.J. et al.** Confirmation of cause and manner of death via a comprehensive cardiac autopsy including whole exome next-generation sequencing // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014. Vol. 138, N 8. P. 1083–1089.
29. **Hertz C.L., Christiansen S.L., Ferrero-Miliani L. et al.** Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases // *Int. J. Legal. Med.* 2015. Vol. 129, N 4. P. 793–800.
30. **Narula N., Tester D.J., Paulmichl A. et al.** Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: a case series // *Pediatr. Cardiol.* 2015. Vol. 36, N 4. P. 768–778.
31. **Ashar F.N., Moes A., Moore A.Z. et al.** Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality // *J. Mol. Med. (Berl).* 2015. Feb. Vol. 93, N 2. P. 177–186. DOI: 10.1007/s00109-014-1233-3.

## NUMBER OF COPIES OF MITOCHONDRIAL DNA OF LEUKOCYTES AS A MARKER OF PREDISPOSITION TO CORONARY HEART DISEASE AND SUDDEN CARDIAC DEATH

V.N. Maksimov<sup>1, 2</sup>, A.A. Gurazheva<sup>1</sup>, Yu.V. Maksimova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

<sup>2</sup> *Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Academician Lavret'ev av., 10*

<sup>3</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The review provides information on studies that have studied the relationship between the number of copies of mitochondrial DNA (mtDNA) in peripheral blood leukocytes with coronary heart disease and sudden cardiac death (SCD). Mitochondrial dysfunction is a major component of the aging process and can play a key role in the development of cardiovascular diseases of atherosclerotic origin, and the number of copies of mtDNA is an indirect biomarker of mitochondrial function. According to a number of studies, measuring the number of copies of mtDNA in peripheral blood leukocytes can improve the risk assessment of CVD to decide on the beginning of primary prevention of CVD. So far, relatively few such studies have been carried out. Nevertheless, the results obtained, according to the authors, allow us to hope that this indicator can be used in assessing the risk of individual CVD. Further studies carried out on large groups in a prospective design should provide the necessary additional information on the feasibility of including this indicator in the appropriate risk meters.

**Keywords:** number of copies of mitochondrial DNA (mtDNA), risk factor, atherosclerosis, IHD, myocardial infarction, sudden cardiac death (SCD), population.

*Статья поступила 2 октября 2018 г.,  
принята в печать 18 октября 2018 г.*