
ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 616.1;576.311.347;575.1

МУТАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

© 2023 г. В. А. Корепанов¹ *, Т. Ю. Реброва¹, Р. Е. Баталов¹, С. А. Афанасьев¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, 634012 Россия

*e-mail: vakorep41811@gmail.com

Поступила в редакцию 09.01.2023 г.

После доработки 26.02.2023 г.

Принята к публикации 28.02.2023 г.

Ранняя профилактика развития и своевременная диагностика болезней сердечно-сосудистой системы являются одними из основных задач современной кардиологии. Один из перспективных подходов направлен на выявление ассоциаций между носительством мутаций митохондриальной ДНК и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Митохондрии являются единственным источником аккумуляции энергии в кардиомиоцитах, поэтому нарушение их работы, обусловленное мутациями мтДНК, непосредственно отражается на биоэнергетике и работе клеток миокарда. Целью данного обзора стало описание современных достижений в исследовании ассоциаций мутантных мтДНК с развитием различных патологий сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: митохондрии, мутации, митохондриальная ДНК, сердечно-сосудистые заболевания.

DOI: 10.31857/S0016675823070068, **EDN:** QKNDWL

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МИТОХОНДРИИ

Болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения по всему миру [1–3]. Изучение причин развития данных патологий является обязательным этапом, способствующим более полному пониманию фундаментальных механизмов формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Сердце представляет собой один из наиболее энергозависимых органов, основная функция которого — обеспечение циркуляции крови по сосудистой системе. Поддержание кровотока обеспечивается за счет ритмичного сокращения камер сердца в процессе электро-механического сопряжения миокарда. Последнее представляет собой цепь последовательных событий от проведения электрических импульсов, обеспечивающееся возбудимостью клеток, до совершения ими механической работы (мышечное сокращение). Все эти процессы обеспечиваются работой ионных каналов (Na^+/K^+ АТФ-аза, Ca^{2+} транспортирующие каналы и насосы) и контрактильных белков (актомиозиновые комплексы) [4], тесно связанной с достаточным и своевременным производством энергии в форме молекул АТФ. Для поддержания энергетического обеспечения кардиомиоцитов в последних имеется большое число

специальных органелл — митохондрий, основной функцией которых является производство АТФ [5]. По широкому спектру причин работа митохондрий может быть нарушена, что проявляется в снижении их биоэнергетической функции и негативно сказывается на клетках рабочего миокарда. На фоне энергетической недостаточности кардиомиоцитов с возрастом происходит срыв их адаптационных резервов, что выражается в развитии того или иного сердечно-сосудистого заболевания [6].

Особенности митохондрии как органеллы

Митохондрии представляют собой субклеточные структуры, в кардиомиоцитах они могут занимать до 30–35% объема клетки [6]. Основными отличительными особенностями митохондрий являются: наличие двойной мембраны, инвагинации внутренней части которой формируют кристы с ферментами дыхательной цепи переноса электронов; присутствие ферментативных систем окисления, поддерживающих биоэнергетику клетки; наличие собственной митохондриальной ДНК. Митохондриальный геном представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу ДНК (мтДНК), состоящую из 16594 пар оснований, кодирующих 13 белков комплексов дыхательной цепи, 22 молекулы иРНК и 2 молекулы тРНК [7]. Ввиду близкого расположения к внут-

ренней мембране митохондрий, отсутствия гистоновых белков и системы репарации, мтДНК является менее защищенной, чем ядерная ДНК, что выражается в большей вероятности ее повреждения свободными радикалами и накоплением ошибок в процессе репликации, проявляющихся в виде полиморфизмов и мутаций. Такие изменения мтДНК могут оказаться нейтральными в отношении синтезируемых молекул (вырожденность генетического кода), положительными (протективный эффект в развитии патологии) и негативными (нарушение пространственной укладки белков электрон-транспортной цепи).

МУТАЦИИ мтДНК И ИХ СВЯЗЬ С РАЗВИТИЕМ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Первые предположения о связи патологии митохондрий и развитии отдельных заболеваний выдвигались еще в середине прошлого века [8]. Однако установить причину развития митохондриальных нарушений удалось только после открытия [9] и расшифровки митохондриального генома, а также обнаружения его мутаций в 80-е гг. XX в. [10]. С тех пор число новых выявленных мутаций мтДНК постоянно растет, как и увеличивается объем информации об их взаимосвязи с отдельными патологиями органов и систем, в том числе и ССЗ [11].

Мутации мтДНК, ассоциированные с функциональными изменениями миокарда

Одной из самых распространенных выявленных мутаций мтДНК является замена аденина на гуанин в позиции 3243 (m.3243A>G) гена *MT-TL1*, кодирующего тРНК аминокислоты лейцина (tRNA^{Leu}(UUR)) [12]. Ассоциированный с данной мутацией синдром MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke like episodes) имеет широкий спектр клинических проявлений, среди которых миопатия, в том числе гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). В ряде случаев при гистохимическом анализе биопсийного материала у пациентов с носительством мутации 3243A>G выявляется сниженная активность фермента цитохром С-оксидазы в кардиомиоцитах, играющего ключевую роль в передаче электронов в ЭТЦ [13]. Также установлено, что существует четкая взаимосвязь между развитием ГКМП и носительством мутации m.5178C>A ($p = 0.038$). В то же время у пациентов с мутацией m.12315G>A в гене тРНК^{лей} и m.3336T>C в гене NADH-дегидрогеназы ГКМП не была выявлена ($p = 0.017$ и $p = 0.014$ соответственно), что, по мнению ученых, является протективным фактором в формировании ГКМП [14].

По данным работы Y. Qi с соавт. для пациентов, имеющих дилатационную кардиомиопатию

(ДКМП), характерно носительство таких мутаций как *MT-TL1* 3302A>G, *MT-TI* 4295A>G, *MT-TM* 4435A>G, *MT-TA* 5655T>C, *MT-TH* 12201T>C, *MT-TE* 14692A>G и *MT-TT* 15927G>A [15]. Авторами установлено, что при таком изменении митохондриального генома происходит снижение энергообеспечения клетки, но при этом повышается утечка электронов из электрон-транспортной цепи, что увеличивает образование АФК (активных форм кислорода) в клетке. По мнению исследователей, этот факт может являться ключевым моментом в формировании ДКМП.

В исследовании A. Brambilla с соавт. обнаружено, что помимо ГКМП у трети детей с врожденными митохондриальными мутациями в генах *MT-TL1*, *MT-ND1-3*, 5, 6, *MT-CTB1*, *MT-CO1*, *MT-TC* поражение сердечно-сосудистой системы в форме ДКМП приводит к сердечной недостаточности, легочной гипертензии, жизнеугрожающим аритмиям и атриовентрикулярным блокадам. У детей с наследственными мутациями в мтДНК с изначально выявленными нарушениями в сердечно-сосудистой системе, в сравнении с детьми без выявленных нарушений со стороны ССС, но с врожденными митохондриальными мутациями, прогноз выживаемости гораздо хуже (22 против 45%). При этом средний возраст наступления смерти среди указанных групп достоверно не различается [16].

Мутации мтДНК, ассоциированные с нарушением проводимости и развитием внезапной сердечной смерти

Нарушения сердечного ритма и проводимости являются одними из ключевых факторов риска смерти больных с ССЗ [17]. Одним из неблагоприятных исходов данных нарушений является внезапная сердечная смерть, насчитывающая до 20% в структуре смертности населения в мире [18]. На основании имеющихся данных можно говорить о все чаще выявляемой взаимосвязи носительства отдельных гаплогрупп (вариант мтДНК с наличием полиморфизма, сформировавшийся в результате расселения людей и передачи полиморфизма по материнской линии потомкам) и вероятности наступления внезапной сердечной смерти (ВСС). Так, для жителей Финляндии показано, что у молодых людей (возраст 20–55 лет) смертность от неишемической внезапной сердечной смерти ассоциирована с носительством субгаплогруппы H1 (OR = 1.76 (95%CI, 1.02–3.04, $p = 0.043$)). Это, как считают авторы исследования, может являться косвенным предиктором развития ВСС. При этом во всей выборке пациентов ($n = 91$) доля супергаплогруппы HV, в которую входит и гаплогруппа H1, составила 56.4% [19]. В работе F. Khatami с соавт. было продемонстрировано, что носительство мутаций T14687C в умеренно консерватив-

ной области акцепторного стебля тРНК^{Глу} и T10463C в высоко консервативной области Т-петли в тРНК^{Арг} может ухудшать состояние пациентов с синдромом удлиненного интервала QT (long QT syndrome – LQTS). Исследователями продемонстрировано возраст-зависимое линейное удлинение данного интервала у больных ($r = 0.73$, $p < 0.05$), что в перспективе приводит к развитию ВСС [20].

Показано, что у носителей выше упомянутой мутации m.3243A>G на ЭКГ могут выявляться признаки преждевременного возбуждения желудочков с укорочением интервалов PR (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта), а также синдром слабости синусового узла и АВ-блокада I степени [21]. Все перечисленные нарушения проводимости могут приводить к возникновению жизнеугрожающих аритмий с исходом в форме ВСС.

Мутации мтДНК, ассоциированные с другими заболеваниями ССС

Помимо вышеописанных патологий сердца весьма распространенным заболеванием у населения развитых стран является атеросклероз, представляющий собой одну из основных причин развития ишемической болезни сердца [22]. В результате исследования Y. Nishigaki с соавт. было установлено, что у японских женщин-носительниц полиморфизма mt663, определяющего гаплогруппу А, риск развития атеротромботических событий повышен, что делает их группой риска развития ИБС [23]. В противоположность этому выявлено, что у японских мужчин-носителей полиморфных вариантов mt5147 и mt16519 (определяют N9b гаплогруппу) развитие инфаркта миокарда не происходит. Показано, что это связано со сниженной продукцией супероксидных анион-радикалов кислорода [24]. В публикации М.А. Сазоновой и соавт. говорится, что носительство мутации m.12315G>A в гене тРНК^{лей} ассоциировано с развитием атеросклеротических бляшек в каротидной области ($p = 0.001$), в то время как мутация m.13513G>A несет антиатерогенный эффект ($p = 0.05$) [25].

По результатам исследования С. Liu с соавт., направленного на изучение связи повышенного артериального давления и глюкозы крови с мутациями мтДНК, проведенного на 32 секвенированных митохондриальных геномах пациентов с высоким АД (один из факторов риска инфаркта миокарда и сердечной недостаточности), установлено, что полиморфизм 5913G>A (Asp4Asn) гена цитохром С-оксидазы *MT-CO1* ассоциирован с более высокими уровнями кровяного давления и концентрации глюкозы в крови. Так, артериальное давление у носителей данной мутации было на 7 мм рт. ст. выше, а уровень глюкозы кро-

ви натошак выше на 17 мг/дл в сравнении с практически здоровым контролем ($p = 0.05$ и $p = 0.009$ соответственно) за период 25-летнего наблюдения [26].

В работе Z. Jia с соавт., посвященной описанию взаимосвязи мутации 15927G>A мтДНК и развития ИБС, установлено, что носительство данной мутации ведет к нарушению структуры и физико-химических свойств треониновой тРНК. Данный факт был продемонстрирован на линии цисбридных клеток. В митохондриях последних наблюдалось снижение экспрессии субъединиц белков электронтранспортной цепи (ЭТЦ): ND1, ND3, ND4, ND5, CO2, CYTB, АТР6, АТР8, снижение их трансмембранного потенциала (примерно до 50% в сравнении с контролем), как основной движущей силы синтеза АТФ, что в целом негативно сказывалось биоэнергетике органелл. Также у носителей данной мутации отмечается повышенная генерация АФК за счет усиленной утечки электронов из ЭТЦ, сниженный потенциал ангиогенеза и большая склонность клеток к апоптозу [27].

Крупные делеции в митохондриальной ДНК – например такие как m.8470-13446del в промежутке между генами *ATPase8* и *ND5* (в 1/3 случаев), от нуклеотида 6341 до 13993 (делеция в 7652 пары оснований), могут приводить к развитию синдрома Кернса–Сайера (митохондриальная миопатия). По имеющейся информации носительство указанных мутаций ведет к нарушению работы ЭТЦ, что критически отражается на тканях с высоким энергетическим запросом (сердце, мозг, скелетная мускулатура). Клинически это проявляется в слабости мышц глаза (офтальмоплегия, птоз), мозжечковой атаксии и прочими неврологическими нарушениями а также мышечной слабостью и прогрессирующей кардиомиопатией [28, 29].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Профилактика и лечение митохондриальных заболеваний представляет собой на сегодняшний день трудную задачу. Одной из особенностей развития ССЗ, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией, является наличие множества мутаций в различных генах, в отличие от “классических” митохондриальных заболеваний, затрагивающих единичные гены, что снижает потенциальный эффект таргетной генной терапии в таких случаях.

Чаще всего прибегают к вторичной профилактике уже выявленных патологий, представляющей собой назначение и прием энерготропных препаратов (L-карнитин, сукцинат, коэнзим Q10, креатин) [30, 31]. В рамках первичной профилактики (предотвращение передачи митохондриального

заболевания потомству) существует широкий спектр потенциально перспективных методов, доказавших свою эффективность в условиях лаборатории на животных моделях [32–35]. В то же время только две страны официально допустили их применение на людях в рамках клинических испытаний — Великобритания (2015 г.) и Австралия (2022 г.). Речь идет о методах заместительной митохондриальной терапии (перенос зародышевых пузырьков, перенос пронуклеусов, перенос веретена деления, перенос полярных телец и т.д.) в результате которых формируется зародыш “от трех родителей”, несущий ядерную ДНК от матери-носительницы митохондриального заболевания, а митохондрии от здоровой женщины-донора. Одним из главных недостатков данных методов является вероятность переноса митохондрий и мтДНК от больной матери [36], что увеличивает риск развития патологии либо у зачатого ребенка, либо в дальнейшем у его потомков из-за развития эффекта гетероплазмии. Также не исключается возможность негативных последствий из-за несовместимости белков, кодируемых ядерной ДНК матери, и митохондрий донора, что может привести к недостаточности работы электрон-транспортной цепи в течение жизни [37].

Подводя итог, можно сказать, что митохондриальная терапия только начинает развиваться. Однако уже сейчас можно говорить о потенциальной пользе, которую принесет внедрение в клиническую практику технологий, позволяющих проводить коррекцию митохондриальных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа современных литературных данных можно сделать вывод, что полиморфизмы и мутации в мтДНК могут оказывать различное влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии. Носительство отдельных полиморфизмов может быть связано с развитием сердечно-сосудистой патологии, тогда как отсутствие или наличие других является протективным фактором развития отдельных нозологий. В рамках современной клинической практики анализ на носительство мутаций митохондриальной ДНК можно применить для раннего выявления и/или предсказания развития заболевания сердца. Особенно это актуально для лиц с высоким риском нарушений ритма сердца, так как их развитие может приводить к наступлению внезапной сердечной смерти. Чем раньше будет установлена предрасположенность к возникновению перебоев в сердечном ритме, тем более полный комплекс мероприятий смогут осуществить кардиологи по сохранению и поддержанию нормального функционирования миокарда пациента. В связи с этим оценка митохондриального генома

на наличие мутаций может стать важным фактором, который необходимо будет учитывать при постановке диагноза.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Townsend N., Kazakiewicz D., Lucy Wright F. et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe // *Nat. Rev. Cardiol.* 2022. № 19. P. 133–143. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00607-3>
2. Hinton W., McGovern A., Coyle R. et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: A cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC) // *BMJ Open.* 2018. № 8. e020282. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020282>
3. Бойцов С.А., Дранкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021. Т. 20. № 5. С. 3007.
4. Hanft L.M., Emter C.A., McDonald K.S. Cardiac myofibrillar contractile properties during the progression from hypertension to decompensated heart failure // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2017. V. 313. № 1. P. H103–H113. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00069.2017>
5. Cao Y.P., Zheng M. Mitochondrial dynamics and inter-mitochondrial communication in the heart // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. V. 663. P. 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.017>
6. Иванов К.П. Современные медицинские проблемы энергообмена у человека // *Вестник РАМН.* 2013. № 6. С. 56–59.
7. Alston C.L., Rocha M.C., Lax N.Z. et al. The genetics and pathology of mitochondrial disease // *J. Pathol.* 2017. V. 241. № 2. P. 236–250. <https://doi.org/10.1002/path.4809>
8. Luft R., Ikkos D., Palmieri G. et al. A case of severe hypometabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: A correlated clinical, biochemical, and morphological study // *J. Clin. Invest.* 1962. V. 41. № 9. P. 1776–804. <https://doi.org/10.1172/JCI104637>
9. Nass M.M., Nass S. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. I. Fixation and electron staining reactions // *J. Cell. Biol.* 1963. V. 19. № 3. P. 593–611. <https://doi.org/10.1083/jcb.19.3.593>
10. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy // *Science.* 1988. V. 242. № 4884. P. 1427–

1430.
<https://doi.org/10.1126/science.3201231>
11. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Тхоренко Б.А. и др. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. Т. 7. № 4S. С. 75–85.
 12. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C. et al. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender? // J. Neurol. 2014. V. 261. № 3. P. 504–510.
<https://doi.org/10.1007/s00415-013-7225-3>
 13. Ng Y.S., Grady J.P., Lax N.Z. et al. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G-related mitochondrial disease: An unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults // Eur. Heart. J. 2016. V. 37. № 32. P. 2552–2559.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv306>
 14. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I. et al. MtDNA mutations linked with left ventricular hypertrophy // Vessel Plus. 2019. № 3. P. 5.
<https://doi.org/10.20517/2574-1209.2018.56>
 15. Qi Y., Wu Z., Bai Y. et al. Screening for mitochondrial tRNA mutations in 318 patients with dilated cardiomyopathy // Hum. Hered. 2022. V. 87. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1159/000521615>
 16. Brambilla A., Olivetto I., Favilli S. et al. Impact of cardiovascular involvement on the clinical course of paediatric mitochondrial disorders // Orphanet J. Rare Dis. 2020. V. 15. № 1. P. 196.
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01466-w>
 17. Гетман С.И. Распространенность нарушений ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе // Кардиология. 2018. Т. 58. № 6. С. 20–28.
 18. Deo R., Albert C.M. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death // Circulation. 2012. V. 125. P. 620–637.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838>
 19. Kytövuori L., Junttila J., Huikuri H. et al. Mitochondrial DNA variation in sudden cardiac death: A population-based study // Int. J. Legal. Med. 2020. V. 134. № 1. P. 39–44.
<https://doi.org/10.1007/s00414-019-02091-4>
 20. Khatami F., Mehdi Heidari M., Houshmand M. The mitochondrial DNA mutations associated with cardiac arrhythmia investigated in an LQTS family // Iran J. Basic. Med. Sci. 2014. V. 17. № 9. P. 656–661.
 21. Niedermayr K., Pölzl G., Scholl-Bürgi S. et al. Mitochondrial DNA mutation “m.3243A>G”. Heterogeneous clinical picture for cardiologists (“m.3243A>G”: A phenotypic chameleon) // Congenit. Heart. Dis. 2018. V. 13. № 5. P. 671–677.
<https://doi.org/10.1111/chd.12634>
 22. Li X., Liu M., Sun R. et al. Atherosclerotic coronary artery disease: The accuracy of measures to diagnose pre-clinical atherosclerosis // Exp. Theor. Med. 2016. V. 12. № 5. P. 2899–2902.
<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3710>
 23. Nishigaki Y., Yamada Y., Fuku N. et al. Mitochondrial haplogroup A is a genetic risk factor for atherothrombotic cerebral infarction in Japanese females // Mitochondrion. 2007. V. 7. № 1–2. P. 72–79.
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2006.11.002>
 24. Nishigaki Y., Yamada Y., Fuku N. et al. Mitochondrial haplogroup N9b is protective against myocardial infarction in Japanese males // Hum. Genet. 2007. V. 120. № 6. P. 827–836.
<https://doi.org/10.1007/s00439-006-0269-z>
 25. Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I. et al. Role of mitochondrial genome mutations in pathogenesis of carotid atherosclerosis // Oxid. Med. Cell Longev. 2017. V. 2017. P. 6934394.
<https://doi.org/10.1155/2017/6934394>
 26. Liu C., Yang Q., Hwang S.J. et al. Association of genetic variation in the mitochondrial genome with blood pressure and metabolic traits // Hypertension. 2012. V. 60. № 4. P. 949–956.
<https://doi.org/10.1161/Hypertensionaha.112.196519>
 27. Jia Z., Zhang Y., Li Q. et al. A coronary artery disease-associated tRNAThr mutation altered mitochondrial function, apoptosis and angiogenesis // Nucl. Ac. Res. 2019. V. 47. № 4. P. 2056–2074.
<https://doi.org/10.1093/nar/gky1241>
 28. Zhu Q., Chen C., Yao J. Kearns–Sayre syndrome with a novel large-scale deletion: A case report // BMC Ophthalmol. 2022. V. 22. № 1. P. 35.
<https://doi.org/10.1186/s12886-021-02224-7>
 29. Khambatta S., Nguyen D.L., Beckman T.J., Wittich C.M. Kearns–Sayre syndrome: A case series of 35 adults and children // Int. J. Gen. Med. 2014. № 7. P. 325–332.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S65560>
 30. Mancuso M., Orsucci D., Filosto M. et al. Drugs and mitochondrial diseases: 40 queries and answers // Expert. Opin. Pharmacother. 2012. V. 13. № 4. P. 527–543.
 31. Komura K., Nakano K., Ishigaki K. et al. Creatine monohydrate therapy in a Leigh syndrome patient with A8344G mutation // Pediatr. Int. 2006. V. 48. № 4. P. 409–412.
 32. Kaur S., Nagpal M. Recent advancement in human reproduction three-parent babies: A technique to neutralize mitochondrial disease load—A boon or a bane for society? // Curry Trends Diagn. Treat. 2017. V. 1. № 2. P. 100–103.
 33. Labarta E., de Los Santos M.J., Escibá M.J. et al. Mitochondria as a tool for oocyte rejuvenation // Fertil. Steril. 2019. V. 111. № 2. P. 219–226.
 34. Neupane J., Vandewoestyne M., Ghimire S. et al. Assessment of nuclear transfer techniques to prevent the transmission of heritable mitochondrial disorders without compromising embryonic development competence in mice // Mitochondrion. 2014. V. 18. P. 27–33.
 35. Wolf D.P., Mitalipov N., Mitalipov S. Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine // Trends Mol. Med. 2015. V. 21. № 2. P. 68–76.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.001>
 36. Hyslop L.A., Blakeley P., Craven L. et al. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease // Nature. 2016. V. 534. P. 383–386.
 37. Zaidi A.A., Makova K.D. Investigating mitonuclear interactions in human admixed populations // Nat. Ecol. Evol. 2019. № 3. P. 213–222.
<https://doi.org/10.1038/s41559-018-0766-1>

Mitochondrial DNA Mutations in Cardiovascular Diseases

V. A. Korepanov^{a, *}, T. Yu. Rebrova^a, R. E. Batalov^a, and S. A. Afanasiev^a

^a*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, 634012 Russia*

**e-mail: vakorep41811@gmail.com*

Early prevention of development and timely diagnosis of diseases of the cardiovascular system are some of the main tasks of modern cardiology. One of the promising approaches is aimed at identifying associations between the carriage of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations and the development of cardiovascular diseases. Mitochondria are the only source of energy accumulation in cardiomyocytes; therefore, failure of their functioning, caused by mtDNA mutations, directly affects the bioenergetics and the work of myocardial cells. The purpose of this review is to describe the current achievements in the study of associations of mutant mtDNA with the development of various pathologies of the cardiovascular system.

Keywords: mitochondria, mutations, mitochondrial DNA, cardiovascular diseases.