

Роль митохондриальной ДНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

В.В. Киреева^{1,2}, С.А. Лепехова¹, П.О. Иноземцев^{1*},
Ю.К. Усольцев², Е.А. Трофимова²

¹Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской
академии наук, г. Иркутск, Россия;

²Больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской
академии наук, г. Иркутск, Россия

Реферат

Среди основных причин инвалидизации, потери трудоспособности и смертности населения лидирующие позиции сохраняют заболевания сердечно-сосудистой системы. Происходит неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем выявление новых маркёров, которые бы позволяли рассчитывать риск развития осложнений и связанных с ними патологических состояний, — одна из важнейших задач современной фундаментальной и прикладной медицины. В работе приведены современные сведения о связи качественных и количественных характеристик митохондриальной ДНК с риском развития органной недостаточности. Рассмотрены причины иммунного ответа организма на присутствие митохондриальной ДНК вне клетки. Освещён вопрос о её роли в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и воспалительных процессов. Выявлены противоречивые сведения об изменении количества свободно циркулирующей митохондриальной ДНК при развитии органной недостаточности, однако все авторы сходятся в том, что количество её копий свидетельствует о нарушениях, связанных с обеспечением жизненно важных функций клеток, органов и тканей. В работе показано, что уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК плазмы крови, используемый в настоящее время для прогноза развития осложнений и смертности при ряде различных заболеваниях, служит перспективным неспецифическим маркёром цитолитических процессов. Комплексное исследование цитологических, биохимических и молекулярно-биологических показателей на различных (особенно ранних) стадиях развития органной недостаточности, а также в процессе развития сердечно-сосудистых заболеваний позволит получить новую важную информацию о клеточных механизмах патогенеза заболеваний и ляжет в основу разработки ранних диагностических маркёров и новых лечебных схем. **Ключевые слова:** митохондриальная ДНК, сердечно-сосудистые заболевания, органная недостаточность, маркёр, клетка, обзор.

Для цитирования: Киреева В.В., Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Усольцев Ю.К., Трофимова Е.А. Роль митохондриальной ДНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):455–466. DOI: 10.17816/KMJ2022-455.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-455

The role of mitochondrial DNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases

V.V. Kireeva^{1,2}, S.A. Lepekhova¹, P.O. Inozemtsev^{1*}, Yu.K. Usoltsev², E.A. Trofimova²

¹Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia;

²Hospital of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

Abstract

Diseases of the cardiovascular system keeps the lead among the main causes of invalidity, disability and mortality

*Для переписки: p.inozemtcev@rambler.ru

Поступила 11.08.2021; принята в печать 28.10.2021;

опубликована: xx.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: p.inozemtcev@rambler.ru

Submitted 11.08.2021; accepted 28.10.2021;

published: xx.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

of the population. There is a steady increase in cardiovascular diseases, that is why the identification of new markers, that would allow calculating the risks of complications and associated pathological conditions, is one of the most important tasks of modern fundamental and applied medicine. The paper presents current information on the relationship between the qualitative and quantitative characteristics of mitochondrial DNA with the risk of organ failure. The reasons for the body's immune response to the mitochondrial DNA presence outside the cell are considered. The question of mitochondrial DNAs role in the pathogenesis of cardiovascular pathology and inflammatory processes is highlighted. Contradictory information about the change in the amount of freely circulating mitochondrial DNA during the development of organ failure was revealed. However, all authors agree that the number of mitochondrial DNA copies indicates disorders associated with the provision of vital functions of cells, organs and tissues. The study shows that the level of freely circulating mitochondrial DNA in blood plasma, which is currently used to predict the development of complications and mortality in a number of different diseases, is a promising nonspecific marker of cytolytic processes. A comprehensive study of cytological, biochemical and molecular biological indicators at various (especially at early) stages of organ failure development, as well as during the cardiovascular diseases establishment, will provide new important information about the cellular mechanisms of disease pathogenesis and will form the basis for the development of early diagnostic markers and new therapeutic schemes.

Keywords: mitochondrial DNA, cardiovascular disease, organ failure, marker, cell, review.

For citation: Kireeva VV, Lepekhova SA, Inozemtsev PO, Usoltsev YuK, Trofimova EA. The role of mitochondrial DNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):455–466. DOI: 10.17816/KMJ2022-455.

Введение

При неблагоприятном течении сердечно-сосудистых заболеваний возрастает риск летальных исходов, во всём мире эти болезни являются основной причиной смерти [1–3]. Выявление новых маркёров, которые бы позволяли рассчитывать риск развития осложнений и связанных с ними патологических состояний, — одна из важнейших задач современной фундаментальной и прикладной медицины [4, 5], для оценки тяжести течения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [6, 7], для ранней диагностики возможных рисков у людей старшей возрастной группы [8]. Несмотря на совершенствование методов лечения, патология сердечно-сосудистой системы способна давать осложнения и переходить в полиорганную недостаточность с высокой летальностью [9, 10].

В качестве перспективного неспецифического маркёра цитолитических процессов предложено использовать оценку уровня свободно циркулирующей митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) плазмы крови, используемого для прогнозирования развития осложнений и смертности при различных заболеваниях [11–15].

Целью нашей работы была оценка современных сведений о связи качественных и количественных характеристик мтДНК с риском развития органной недостаточности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Митохондрии и свободно циркулирующая мтДНК

На протяжении всего времени изучения митохондрий учёные выдвигают различные тео-

рии об их происхождении и появлении внутри эукариотической клетки [16–18]. В 1905 г. Константин Мерешковский, рассуждая о происхождении хлоропластов растений, выдвинул предположение, согласно которому эукариотическая клетка возникла в результате симбиоза нескольких самостоятельных организмов — так называемая эндосимбиотическая теория [19]. Несмотря на то, что митохондрии не описаны в теории Мерешковского, в 1918 г. Paul Portier выдвинул предположение, что митохондрии возникли вследствие симбиотического процесса [20], впоследствии эту концепцию развил Ivan Wallin [21].

При секвенировании генов митохондрий выявлено, что у митохондрий есть общий предок линии *Rickettsiales*, отряда аэробных α -протеобактерий, что свидетельствует о монофилетическом происхождении митохондрий от эубактериального предка [22, 23]. На основании этих данных можно судить о том, что митохондриальный геном развился из общего предка, который является единым для всех эукариот, наблюдаемых на сегодняшний день, и что ядерная и митохондриальная структурные части эукариотических клеток произошли одновременно [24].

Митохондрии — сложные органеллы клетки, уникальная особенность которых — наличие собственной ДНК. Изначально считали, что основная задача митохондрий заключается в участии в энергетических процессах организма — синтез молекул аденозинтрифосфата (АТФ). Однако уже достоверно известно, что митохондрии принимают непосредственное участие в жизненно важных клеточных

процессах, таких как обмен кальция, свободнорадикальный обмен, старение и запрограммированная гибель клеток (апоптоз). Эти процессы играют ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [25–28].

Митохондриальной называют ДНК, находящуюся (в отличие от ядерной ДНК) в матриксе митохондрии, прикрепленную к внутренней мембране [29]. Она представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу длиной в 16 569 п.н., содержащую 37 генов [30]. Из них 24 гена кодируют продукты для митохондриальной трансляции, а остальные 13 — ключевые гены, которые необходимы для окислительного фосфорилирования и производства энергии [31, 32]. У человека мтДНК организована в ДНК-белковые комплексы, которые принято называть нуклеоидами, аналогично структурам, представляющим генетический аппарат прокариот. В каждой митохондрии существует 2–15 копий мтДНК, в результате чего на клетку приходится тысячи копий мтДНК [33, 34]. Несмотря на то, что нуклеоид выделяют как дискретную единицу сегрегации мтДНК, исчерпывающих сведений о точном составе белкового компонента и стабильности этой структуры к настоящему моменту нет [35].

Свободно циркулирующая мтДНК в патогенезе органной недостаточности

В результате общих механизмов гибели клеток и макрофагов, связанных с воспалением и разрушением клеток, когда потеря целостности клеточной мембраны приводит к высвобождению внутриклеточного содержимого, происходит высвобождение свободно циркулирующей мтДНК [36, 37].

В литературе нет единого мнения о роли мтДНК. Некоторые авторы считают, что выявление свободно циркулирующей мтДНК в крови свидетельствует о воспалительных процессах, происходящих в организме [38–41]. По данным других авторов, свободно циркулирующая мтДНК может быть причиной воспалительного процесса [42–45]. Это обусловлено тем, что, согласно теории происхождения митохондрий, они сохранили признаки древних α -протеобактерий, в том числе неметилованные CpG-сайты и N-формильные пептиды [46]. Паттерн-распознающие рецепторы систем врождённого иммунитета воспринимают эти структуры как чужеродные [47–50]. В экспериментальных моделях на животных показано, что мтДНК как субстанция, содержащая структуры, гомологичные бактериальным агентам, может привести к активации врождённого

иммунного ответа через взаимодействие с TLR9 [51]. Таким образом, существующие данные позволяют предположить триггерную роль митохондриальных структур в активации системного воспалительного ответа, в том числе при массивном повреждении тканей и гибели клеток.

Распознавание свободно циркулирующей ДНК нейтрофилами играет роль в патофизиологии стерильного воспаления после травмы. Были идентифицированы устойчивые высокие концентрации свободно циркулирующей мтДНК в сыворотке крови у пациентов с ортопедической травмой без ассоциации с установленными маркерами некроза тканей [52].

Участие мтДНК описано и при патологии бронхолёгочной системы, в частности в патогенезе и развитии хронической обструктивной болезни лёгких. При бронхолёгочных заболеваниях концентрация свободно циркулирующей мтДНК увеличивается пропорционально росту воспалительных, инфекционных и тромбоцитарных процессов в лёгких, повреждающих клетки. Кроме того, свободно циркулирующая мтДНК приводит к активации макрофагов. В исследованиях на моделях мышей было показано, что трахеальное введение мтДНК индуцирует местный воспалительный ответ в лёгких мыши, что приводит к активации ряда провоспалительных цитокинов через сигнальный путь MAPK TLR9-p38, а также путём активации TLR9-зависимого пути воспаления [53, 54]. Это доказывает, что свободно циркулирующая мтДНК является не только биомаркером этих процессов, но и активным фактором иммунных и воспалительных процессов в лёгких [55–57].

Создание новых эффективных методов профилактики органной недостаточности во многом зависит от понимания механизмов патогенеза и возможностей методов их ранней диагностики. На сегодняшний день определение уровня мтДНК крови используют для прогнозирования развития осложнений и смертности при злокачественных опухолях [58–60], септических процессах [61, 62], как маркер старения [63–65], а также для оценки вероятности летального исхода у пациентов отделений реанимации [66, 67].

В настоящее время изучают возможность классификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, основываясь на уровне мтДНК [68], что свидетельствует о потенциальной клинической ценности мтДНК как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний. Проведённое ранее изучение динамики уровня свободно циркулирующей мтДНК крови при экспери-

ментальной острой ишемии миокарда позволило установить возрастание концентрации мтДНК в плазме крови после подкожной инъекции эпинефрина (адреналина) [69]. Высокое содержание мтДНК в плазме крови ассоциировано у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [70, 71] с развитием атеросклеротических поражений коронарных сосудов.

Основные причины развития сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известны, это этиологические факторы риска, такие как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, недостаток физической активности, генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, что в конечном итоге может приводить к высвобождению из клеток свободно циркулирующей мтДНК [72, 73].

Применяемые в настоящее время технологии анализа нарушений липидного обмена в клетках печени, а также спектр традиционных кардиомаркёров не всегда бывают достаточными для начала своевременного лечения и выбора его тактики. Известна доминирующая роль митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов в развитии повреждений сердечной мышцы после ишемии и реперфузии [66, 67, 74]. Перспективным показателем состояния цитолитических процессов и, возможно, митохондрий, считают наличие свободно циркулирующей мтДНК крови, которую относят к «молекулярным паттернам риска» (DAMP — от англ. danger associated molecular patterns) [75–77]. Показано, что повышенное содержание мтДНК в крови связано с более высоким риском или развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [78–80].

За последние десятилетия исследования подтвердили важность митохондрий и окислительного стресса как в старении сердца [81], так и в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда и диабетическая кардиомиопатия [82–84]. Митохондрии играют важную роль в поддержании сердечного гомеостаза, выполняют разнообразные, но взаимосвязанные функции, производя АТФ и многие биосинтетические промежуточные продукты, а также вносят свой вклад в реакции клеток на стресс, такие как аутофагия и апоптоз.

Функции митохондрий выходят за пределы клетки и влияют на физиологию организма, регулируя связь между клетками и тканями, также существует взаимосвязь дисфункции митохондрий с патогенезом сердечно-сосудистой системы [85]. Эндотелиальные клетки содержат

меньше митохондрий, чем другие сердечные клетки, и, учитывая тот факт, что митохондрии составляют до 30–35% массы миоцитов [86], плотно упакованы, локализованы в непосредственной близости к миофибриллам и соединены между собой, образуя «сотовую» сеть связанных органелл. Можно предположить, что функциональное состояние митохондрий играет ключевую роль и в патогенезе острых сосудистых катастроф, таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда и др. [87–91].

Экспериментально показано, что патологические состояния, такие как ишемическая, дилатационная, диабетическая, алкогольная кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия правого желудочка, пароксизмальная тахикардия, ведут к качественным и количественным изменениям митохондрий в кардиомиоцитах [67, 69, 92]. Во время реперфузионного повреждения сердца динамика митохондрий нарушается, о чём свидетельствуют их быстрое деление, снижение слияния и нарушение митофагии. Повышенное деление митохондрий усиливает транскрипцию провоспалительных цитокинов, что усугубляет местный воспалительный ответ микрососудов в связи с гибелью кардиомиоцитов [66, 67, 73].

Окислительный стресс — один из ключевых патогенетических компонентов, провоцирующих возникновение и развитие атеросклероза и сердечной недостаточности [93, 94]. Негативное влияние активных форм кислорода на сердечную недостаточность включает активацию широкого спектра сигнальных путей, связанных с гибелью клеток, пролиферацией сердечных фибробластов, повреждением мтДНК, дисфункцией митохондрий, нарушением обмена кальция, нарушением сократимости и гипертрофией сердца, что в конечном итоге приводит к дезадаптивному ремоделированию миокарда и сердечной дисфункции [95].

В отличие от ядерной ДНК мтДНК не содержит гистонов, что делает её менее защищённой от воздействия свободных радикалов, а близкое прилегание мтДНК к мембране, ошибки репликации, неэффективная система репарации приводят к соматическим мутациям в геноме митохондрий на протяжении всей их жизни [96]. Известно, что в результате мутаций, возникающих в мтДНК, происходит повышенное образование активных форм кислорода в митохондриях [97]. Дефекты мтДНК приводят к проатерогенным процессам — воспалению, апоптозу и старению клеток, а появление дефектной мтДНК в патогенезе атеросклероза указывает на причинную роль этого процесса.

Рядом авторов установлено, что не менее 10 митохондриальных мутаций в 8 генах, кодирующих 12S-субъединицу рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (РНК), транспортную РНК лейцина, цитохром В и 1-, 2-, 5- и 6-субъединицы НАДН-дегидрогеназы¹, достоверно ассоциированы с атеросклеротическими поражениями [98–100]. Все эти процессы способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения [101–103].

Повреждение мтДНК снижает эффективность окислительного фосфорилирования и продукции АТФ. Поражения мтДНК не только присутствуют при атеросклеротическом поражении сосудов, но также могут способствовать развитию атеросклероза. Кроме того, повреждение мтДНК происходит на начальных стадиях атеросклероза, а дефекты мтДНК и нарушение активности респираторного комплекса были продемонстрированы на мышинной модели атеросклероза и метаболического синдрома [104, 105]. Ранние исследования выявили повреждение мтДНК в аорте, сердце и циркулирующих лейкоцитах у пациентов с атеросклерозом. При обследовании 65 пациентов отделения кардиологии института CNR (Institute of Clinical Physiology, G. Pasquinucci Hospital) установлено, что значительно более высокая частота мутации мтДНК зарегистрирована у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми пациентами (контрольная группа — 22 здоровых человека, сопоставимых по возрасту с группой исследования), при том что факторы риска атерогенности существенно не различались в группе с мутацией мтДНК и без неё [106].

При исследовании популяции из 400 человек (290 пациентов с ИБС и 110 человек из контрольной группы) установлено, что пациенты с ИБС, имели более низкое содержание мтДНК по сравнению с контрольной группой. У людей с низким количеством копий мтДНК был значительно повышен риск по сравнению с теми, у кого уровень мтДНК был значительно выше [107]. С другой стороны, по данным немецких исследователей [108] не зарегистрировано увеличения количества копий мтДНК в зависимости от возраста, что не может не сказаться на исследованиях, связанных с возраст-зависимыми заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые.

В одном из последних исследований учёные из Китая провели сравнение количества копий

мтДНК методом количественной полимеразной цепной реакции у пациентов с ИБС и здоровых людей из контрольной группы. Установили, что количество копий мтДНК у пациентов с ИБС ниже по сравнению с контрольной группой [0,78 (0,61–1,02) и 0,83 (0,70–1,15), $p < 0,001$], что значительно повышало риск развития ИБС (отношение шансов 2,34; 95% доверительный интервал 1,43–3,83; $p < 0,001$) [107]. Однако есть данные, свидетельствующие об обратной зависимости динамики уровня свободно циркулирующей мтДНК в исследовании, проведённом Zhang и соавт. Было обнаружено, что при малом количестве копий мтДНК в лейкоцитах возрастает риск внезапной смерти по сравнению с пациентами, у которых количество копий мтДНК в лейкоцитах было повышенным [89].

Количество копий свободно циркулирующих ДНК (ядерной и митохондриальной) и/или их фрагментов служит одним из маркёров, свидетельствующих о формировании в организме того или иного патологического процесса в сердечно-сосудистой системе. При изучении динамических изменений мтДНК в плазме крови и уровня воспалительного процесса у пациентов с острым инфарктом миокарда, установлено, что уровень мтДНК в плазме крови повышается после начала острого инфаркта миокарда, и выявлена положительная корреляция между мтДНК в плазме крови и уровнем биомаркёров воспаления. Уровень мтДНК в плазме был наивысшим при поступлении и заметно снижался после лечения, достигая нормы в течение 48 ч [109].

Это позволяет предположить, что мтДНК может играть ключевую роль в воспалительных реакциях у пациентов с острым инфарктом миокарда, а также служить более ранним диагностическим маркёром, имеющим высокую доказательную ценность. Важный вопрос возникает при анализе информации данного исследования: вносят ли свободные фрагменты ДНК, мобилизованные в условиях острого инфаркта миокарда, вклад в ишемическое повреждение сердца. Учитывая провоспалительные свойства мтДНК и корреляцию между мтДНК в плазме крови и уровнем воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда, можно предположить, что мтДНК попадает в кровоток после начала острого инфаркта миокарда и частично ответственна за воспаление.

Данные о корреляции уровня мтДНК с биомаркёрами воспаления подтверждаются в исследовании у больных сепсисом [110]. Концентрация ядерной ДНК и мтДНК в плазме крови при поступлении значительно выше

¹ НАДН — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма).

у пациентов с тяжёлым сепсисом по сравнению с контрольной группой. Отмечено, что концентрация этих ДНК в плазме крови при поступлении значительно выше у умерших пациентов, чем у выживших. Уровень ядерной ДНК и мтДНК в плазме повышается вскоре после тяжёлой инфекции и постепенно снижается после антимикробной терапии. Циркулирующие мтДНК-фрагменты при сепсисе связаны, в частности, с полиорганной недостаточностью. Ранние и высокие концентрации ДНК в плазме крови, наблюдаемые при различных критических состояниях, включая травмы, инсульт, инфаркт миокарда и септический шок, были предложены в качестве прогностических маркёров. Уровень мтДНК в плазме крови при поступлении служит более сильным прогностическим фактором, чем концентрация лактата или оценка по SOFA² при поступлении, которые обычно используют для прогнозирования результатов в клинической практике.

Всё большее количество авторов указывают на то обстоятельство, что митохондрии — важные факторы воспаления, вызванного стерильным повреждением. Когда целостность митохондрий нарушена, молекулярные паттерны, связанные с повреждением митохондрий, задействуют рецепторы распознавания паттернов, вызывают воспаление и способствуют развитию патологии [111].

Митохондрии — важный источник эндогенного стресс-ассоциированного молекулярного маркёра DAMP, который задействует TLR9, cGAS, NLR, FPR и другие рецепторные пути для запуска провоспалительного ответа. Врождённые иммунные реакции, регулируемые митохондриями, участвуют во многих видах патологии, включая аутоиммунные заболевания, метаболический синдром, сердечно-сосудистые болезни и рак. Множество отчётов документально подтверждает, что повреждённые или умирающие клетки могут высвободить цитозоль мтДНК и внеклеточную мтДНК для запуска врождённых иммунных ответов в различных условиях болезни. Эти наблюдения указывают на актуальность данного направления исследований для изучения связей между митохондриями, сигнализацией врождённого иммунитета и воспалением, эффективного количественного определения высвобождения и/или накопления mtDAMP в качестве медиаторов повреждения через их способность активировать воспалительные

и другие тканеспецифические эффекторные клетки [112, 113].

Таким образом, нами была проведена оценка современных сведений о связи качественных и количественных характеристик мтДНК с риском развития органной недостаточности. Были выявлены противоречивые сведения об изменении количества свободно циркулирующей мтДНК при развитии органной недостаточности, однако все авторы сходятся в одном — что количество копий мтДНК свидетельствует о нарушениях, связанных с обеспечением жизненно важных функций клеток, органов и тканей. Комплексное исследование цитологических, биохимических и молекулярно-биологических показателей на различных (особенно ранних) стадиях развития органной недостаточности, а также в процессе развития сердечно-сосудистых заболеваний позволит получить новую важную информацию о клеточных механизмах патогенеза заболеваний и ляжет в основу разработки ранних диагностических маркёров и новых лечебных схем.

Участие авторов. В.В.К., С.А.Л., П.О.И., Ю.К.У. и Е.А.Т. — сбор и анализ материалов, написание обзора.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016;594(8):2061–2073. DOI: 10.1113/JP270538.
3. Balakumar P, Maung UK, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113:600–609. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.040.

²SOFA (от англ. Sequential Organ Failure Assessment) — шкала динамической оценки органной недостаточности.

4. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(1):52–59. [Don ES, Tarasov AV, Epshtein OI, Tarasov SA. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(1):52–59. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59.
5. Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):15–21. [Radivilko AS, Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP. Multiple organ failure: early diagnosis and prognosis. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2018;(6):15–21. (In Russ.)] DOI: 10.17116/anaesthesiology201806115.
6. Останко В.Л., Калачёва Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):264–280. [Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, Livshits IK, Shalovay AA, Chernogoryuk GE, Bepalova ID, Yunusov RSh, Lukashova LV, Pomogaeva AP, Teplyakov AT, Kalyuzhin VV. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *The Bulletin of the Siberian medicine*. 2018;17(4):264–280. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
7. Чаулин А.М. Новые биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Часть 1. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(2):130–151. [Chaulin AM. New Biomarkers of Cardiovascular Diseases (Literature Review). Part 1. *Bulletin of science and practice*. 2021;7(2):130–151. (In Russ.)] DOI: 10.33619/2414-2948/63.
8. Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(2):98–110. [Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):98–110. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110.
9. Иноземцев П.О., Фёдорова Л.И., Станкевич В.К. Влияние митохондриальной дисфункции на развитие печёночной недостаточности с жировой дистрофией. В сб.: *Сборник статей по итогам работы Межвузовского научного конгресса*. М.: Высшая школа: научные исследования; 2019. с. 98–102. [Inozemtsev PO, Fedorova LI, Stankevich VK. The influence of mitochondrial dysfunction on the development of liver failure with fatty degeneration. In: *Sbornik statey po itogam raboty Mezhvuzovskogo nauchnogo kongressa*. (Collection of articles on the results of the work of the Interuniversity Scientific Congress.) Moscow: Vysshaya shkola: nauchnye issledovaniya; 2019. p. 98–102. (In Russ.)]
10. Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Прокопьев М.В., Курганский И.С., Киреева В.В., Иноземцев П.О., Апарцин К.А. Влияние токсического повреждения печени на структурные изменения митохондрий и внутриклеточных органелл. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(3):77–80. [Lepekhova SA, Goldberg OA, Prokop'ev MV, Kurgansky IS, Kireeva VV, Inozemtsev PO, Apartsin KA. Effect of toxic liver damage on structural changes in mitochondria and intracellular organelles. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2019;(3):77–80. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-77-80.
11. Duvvuri B, Lood C. Cell-free DNA as a biomarker in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.
12. Harrington JS, Huh JW, Schenck EJ, Nakahira K, Siempos II, Choi AMK. Circulating mitochondrial DNA as predictor of mortality in critically ill patients: A systematic review of clinical studies. *Chest*. 2019;156(6):1120–1136. DOI: 10.1016/j.chest.2019.07.014.
13. Wiersma M, van Marion DMS, Bouman EJ, Li J, Zhang D, Ramos KS, Lanter EA, de Groot NMS, Brundel BJJM. Cell-free circulating mitochondrial DNA: A potential blood-based marker for atrial fibrillation. *Cells*. 2020;9(5):1159. DOI: 10.3390/cells9051159.
14. Padilla S, Tana L, Gallardo S, Arcos MJ, Yopez M, Endara P, Bovera M, Grunauer M, Teran E, Caicedo A. Circulating mtDNA levels as an early marker for metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.249.
15. Malik AN, Czajka A. Is mitochondrial DNA content a potential biomarker of mitochondrial dysfunction? *Mitochondrion*. 2013;13(5):481–492. DOI: 10.1016/j.mito.2012.10.011.
16. Панов А.В., Голубенко М.В., Даренская М.А., Колесников С.И. Происхождение митохондрий и их роль в эволюции жизни и здоровья человека. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12–25. [Panov AV, Golubenko MV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. The Origin of Mitochondria and their Role in the Evolution of Life and Human Health. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(5):12–25. (In Russ.)] DOI: 10.29413/ABS.2020-5.5.2.
17. Малахов В.В. Великий симбиоз: происхождение эукариотной клетки. *В мире науки*. 2004;(2):70–79. [Malakhov VV. The great symbiosis: the origin of the eukaryotic cell. *V mire nauki*. 2004;(2):70–79. (In Russ.)]
18. Brown JA, Sammy MJ, Ballinger SW. An evolutionary, or “mitocentric” perspective on cellular function and disease. *Redox Biol*. 2020;36:101568. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101568.
19. Mereschkowsky C. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche. *Biol Centralbl*. 1905;25:593–604.
20. Portier P. Les Symbiotes. *Nature*. 1919;103:482–483. DOI: 10.1038/103482b0.
21. Wallin IE. *Symbiogenesis and the origin of species*. Baltimore: Williams & Wilkins Company; 1927. 170 p. DOI: 10.5962/bhl.title.11429.
22. Gray MW, Burger G, Lang BF. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol*. 2001;2(6):1–5. DOI: 10.1186/gb-2001-2-6-reviews1018.
23. Gray MW. Mitochondrial evolution. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4(9):a011403. DOI: 10.1101/cshperspect.a011403.
24. Литошенко А.Я. Эволюция митохондрий. *Цитология и генетика*. 2002;36(5):49. [Litoshenko AY. Mitochondrial Evolution. *Cytology and genetics*. 2002;36(5):49. (In Russ.)]
25. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Дремза И.К. Изучение функций митохондрий в эксперименте. *Биомедицина*. 2019;15(3):71–77. [Maksimovich NE, Bon EI, Dremza IK. Research into the functions of mitochondria in experiment. *Journal biomed*. 2019;15(3):71–77. (In Russ.)] DOI: 10.33647/2074-5982-15-3-71-77.
26. Исрапилова А.И., Османова П.М., Гаджиева А.К., Магомедова К.М. Современные представле-

- ния о роли митохондрий в функционировании клетки. *Международный студенческий научный вестник*. 2020;(5):17. [Israpilova AI, Osmanova PM, Gadzhieva AK, Magomedova KM. Modern views on the role of mitochondria in the functioning of cells. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2020;(5):17. (In Russ.)]
27. Horbay R, Bilyu R. Mitochondrial dynamics during cell cycling. *Apoptosis*. 2016;21(12):1327–1335. DOI: 10.1007/s10495-016-1295-5.
28. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие её молекулярные маркёры. *Оренбургский медицинский вестник*. 2019;7(1):47–52. [Bon LI, Maksimovich NE. Role of mitochondria in cells energetic and characterizing its molecular markers. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2019;7(1):47–52. (In Russ.)]
29. Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014;505(7483):335–343. DOI: 10.1038/nature12985.
30. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(10):634–646. DOI: 10.1038/nrm3877.
31. Gonçalves VF. Mitochondrial genetics. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1158:247–255. DOI: 10.1007/978-981-13-8367-0_13.
32. Игамбердиев А.У. Уникальная генетическая система митохондрий. *Соросовский образовательный журнал*. 2000;(1):32–36. [Igamberdiyev AU. The unique genetic system of mitochondria. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2000;(1):32–36. (In Russ.)]
33. Satoh M, Kuroiwa T. Organization of multiple nucleoids and DNA molecules in mitochondria of a human cell. *Exp Cell Res*. 1991;196(1):137–140. DOI: 10.1016/0014-4827(91)90467-9.
34. Iborra FJ, Kimura H, Cook PR. The functional organization of mitochondrial genomes in human cells. *BMC Biology*. 2004;2(1):1–14. DOI: 10.1186/1741-7007-2-9.
35. Мазунин И.О., Левицкий С.А., Патрушев М.В., Каменский П.А. Матричные процессы в митохондриях. *Биохимия*. 2015;80(11):1628–1640. [Mazunin IO, Levitskiy SA, Patrushev MV, Kamenskiy PA. Mitochondrial matrix processes. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(11): 1418–1428.] DOI: 10.1134/S0006297915110036.
36. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, Soulet D, Martin N, Bollinger J, Paré A, Rousseau M, Naika GS, Lévesque T, Laflamme C, Marcoux G, Lambeau G, Farnsdale RW, Pouliot M, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Garraud O, Nigrovic PA, Guderley H, Lacroix S, Thibault L, Semple JW, Gelb MH, Boilard E. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIa-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood*. 2014;124(14):2173–2183. DOI: 10.1182/blood-2014-05-573543.
37. Riley JS, Quarato G, Cloix C, Lopez J, O'Prey J, Pearson M, Chapman J, Sesaki H, Carlin LM, Passos JF, Wheeler AP, Oberst A, Ryan KM, Tait SW. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis. *EMBO J*. 2018;37(17):e99238. DOI: 10.15252/embj.201899238.
38. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — cause or consequence of heart failure or both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251–265. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9.
39. Григорьев Е.В., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Радивилко А.С., Цепкина А.В., Великанова Е.А., Корне-люк Р.А., Ивкин А.А. Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):134–143. [Grigoriev EV, Salakhov RR, Golubenko MV, Ponasenko AV, Shukevich DL, Matveeva VG, Radivilko AS, Tsepokina AV, Velikanova EA, Kornelyuk RA, Ivkin AA. Mitochondrial'naya DNK kak kandidatnyy DAMP pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):134–143. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-134-14330.
40. Zhang X, Wu X, Hu Q, Wu J, Wang G, Hong Z, Ren J. Lab for trauma and surgical infections. Mitochondrial DNA in liver inflammation and oxidative stress. *Life Sci*. 2019;236:116464. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.020.
41. Qiongyuan Hu, Jianan Ren, Jie Wu, Guanwei Li, Xiuwen Wu, Song Liu, Gefei Wang, Guosheng Gu, Jieshou Li. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA are associated with clinical outcome in intra-abdominal infections caused by severe trauma. *Surg Infect*. 2017;18(5):610–618. DOI: 10.1089/sur.2016.276.
42. Pérez-Treviño P, Velásquez M, García N. Mechanisms of mitochondrial DNA escape and its relationship with different metabolic diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(6):165761. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165761.
43. Huang LS, Hong Z, Wu W, Xiong S, Zhong M, Gao X, Rehman J, Malik AB. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury. *Immunity*. 2020;52(3):475–486.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.02.002.
44. Riley JS, Tait SW. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Rep*. 2020;21(4):e49799. DOI: 10.15252/embr.201949799.
45. Maekawa H, Inoue T, Ouchi H, Jao TM, Inoue R, Nishi H, Fujii R, Ishidate F, Tanaka T, Tanaka Y, Hirokawa N, Nangaku M, Inagi R. Mitochondrial damage causes inflammation via cGAS-STING signaling in acute kidney injury. *Cell Rep*. 2019;29(5):1261–1273.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.09.050.
46. West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(6):389–402. DOI: 10.1038/nri2975.
47. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
48. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2015;42(3):406–417. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002.
49. Nakahira K, Hisata S, Choi AM. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(17):13291350. DOI: 10.1089/ars.2015.6407.
50. Hu Q, Zhou Q, Wu J, Wu X, Ren J. The role of mitochondrial DNA in the development of ischemia reperfusion injury. *Shock*. 2019;51(1):52–59. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001190.
51. Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010;34(1):55–59. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cd8c08.
52. Thurairajah K, Briggs GD, Balogh ZJ. The source of cell-free mitochondrial DNA in trauma and potential therapeutic strategies. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(3):325–334. DOI: 10.1007/s00068-018-0954-3.
53. Gan L, Chen X, Sun T, Li Q, Zhang R, Zhang J, Zhong J. Significance of serum mtDNA concentration in

lung injury induced by hip fracture. *Shock*. 2015;44(1):52–57. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000366.

54. Tsuji N, Tsuji T, Ohashi N, Kato A, Fujigaki Y, Yasuda H. Role of mitochondrial DNA in septic AKI via Toll-like receptor 9. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2009–2020. DOI: 10.1681/ASN.2015040376.

55. Мырзашаева Т.Н. Свободно-циркулирующая митохондриальная ДНК как потенциальный биомаркер в патогенезе ХОБЛ. *Евразийский союз учёных*. 2019;(4-7):18–21. [Myrzashaeva TN. Free-circulating mitochondrial DNA as a potential biomarker in the pathogenesis of COPD. *Eurasian Union of Scientists*. 2019;(4-7):18–21. (In Russ.)]

56. Zhang J, Wang J, Wang X, Liu Z, Ren J, Sun T. Early surgery increases mitochondrial DNA release and lung injury in a model of elderly hip fracture and chronic obstructive pulmonary disease. *Exper Ther Med*. 2017;14(5):4541–4546. DOI: 10.3892/etm.2017.5044.

57. Schiffer KT, Rice MC, Oromendia C, Zhang W, Peters SP, Woodruff P, Cooper CB, Bowler RP, Comellas AP, Criner GJ, Paine R, Hansel NN, Han MK, Barr RG, Krishnan JA, Dransfield MT, Curtis JL, Ballman KV, Martinez FJ, Nakahira K, Cloonan SM, Choi ME, Choi AMK, SPIROMICS. Association of circulating cell-free mitochondrial DNA to outcomes in COPD in the SPIROMICS cohort. Mechanistic studies in COPD. *American Thoracic Society International Conference Abstracts*. 2019; C63;A7427. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A7427.

58. Ellinger J, Müller SC, Wernert N. Mitochondrial DNA in serum of patients with prostate cancer: a predictor of bio-chemical recurrence after prostatectomy. *BJU Int*. 2008;102:628–632. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07613.x.

59. Тельшева Е.Н. Свободно-циркулирующая ДНК плазмы крови. Возможности применения в онкологии. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики*. 2017;17(2):2. [Telysheva EN. Cell-free circulating DNA in plasma. Possibility of application in oncology. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2017;17(2):2. (In Russ.)]

60. Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo SK, Al-Ahmadie HA, Lee W, Seshan VE, Hakimi AA, Sander C. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife*. 2016;5:e10769. DOI: 10.7554/eLife.10769.

61. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(10):1349–1356. DOI: 10.1586/1744666X.2014.949675.

62. Faust HE, Reilly JP, Anderson BJ, Ittner CAG, Forker CM, Zhang P, Weaver BA, Holena DN, Lanken PN, Christie JD, Meyer NJ, Mangalmurti NS, Shashaty MGS. Plasma mitochondrial DNA levels are associated with ARDS in trauma and sepsis patients. *Chest*. 2020;157(1):67–76. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.028.

63. Максимов В.Н., Малютина С.К., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В., Шапкина М.Ю., Hubacek J., Holmes M., Bobak M., Воевода М.И. Число копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер старения и риска развития возрастзависимых заболеваний у человека. *Успехи геронтологии*. 2019;32(3):422–430. [Maximov VN, Malyutina SK, Orlov PS, Ivanoshuk DE, Mikhailova SV, Shapkina MYu, Hubacek J, Holmes M, Bobak M, Voevoda MI. Mitochondrial DNA copy number of leucocytes as aging marker and risk factors for age-related diseases in human. *Advances in gerontology*. 2019;32(3):422–430. (In Russ.)]

64. Воропаев Е.В., Зятыков А.А., Осипкина О.В., Баранов О.Ю., Галиновская Н.В., Доценко В.Н. Метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов ядерной и митохондриальной ДНК. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;(1):46–50. [Voropaev EV, Zyatkov AA, Osipkina OV, Baranov OYu, Galinovskaya NV, Dotsenko VN. The method of molecular and genetic diagnosis of the process of cell senescence based on quantitative analysis of nuclear and mitochondrial DNA genes. *Health and ecology issues*. 2016;(1):46–50. (In Russ.)]

65. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):951–957. DOI: 10.1172/JCI64125.

66. Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катышев А.И., Гольдберг О.А., Новикова М.А., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г., Клименков И.В., Лепехова С.А., Константинов Ю.М. Уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при дислипотеидемии и адреналиновом миокардите (экспериментальное исследование). *Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология»*. 2011;(4):136–142. [Sudakov NP, Popkova TP, Katyshev AI, Goldberg OA, Novikova MA, Ezhikeeva SD, Ten MN, Nikiforov SB, Pushkarev BG, Klimenkov IV, Lepekhova SA, Konstantinov YuM. Level of free mtDNA circulating in blood under dislipoproteinaemia and adrenaline myocarditis (experimental study). *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Biologiya. Ekologiya"*. 2011;(4):136–142. (In Russ.)]

67. Sudakov NP, Apartsin KA, Lepekhova SA, Nikiforov SB, Katyshev AI, Lifshits GI, Vybitantseva AV, Konstantinov YM. The level of free circulating mitochondrial DNA in blood as predictor of death in case of acute coronary syndrome. *Eur J Med Res*. 2017;22(1):1. DOI: 10.1186/s40001-016-0241-x.

68. Ashar FN, Zhang Y, Longchamps RJ, Lane J, Moes A, Grove ML, Mychaleckyj JC, Taylor KD, Coresh J, Rotter JJ, Boerwinkle E, Pankratz N, Gualar E, Arking DE. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(11):1247–1255. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.3683.

69. Катышев А.И., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г., Гольдберг О.А., Клименков И.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Константинов Ю.М. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови с активностью маркеров цитолиза при экспериментальной острой мелкоочаговой ишемии миокарда. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;(5):83–86. [Sudakov NP, Popkova TP, Novikova MA, Katyshev AI, Nikiforov SB, Pushkarev BG, Goldberg OA, Klimenkov IV, Lepekhova SA, Apartsin KA, Ezhikeeva SD, Ten MN, Konstantinov YM. Interrelation between the level of free circulating mtDNA of blood with the activity of cytolysis markers in the experimental acute small-focal myocardial ischemia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013;(5):83–86. (In Russ.)]

70. Deng X, Yang G, Zheng X, Yang Y, Qin H, Liu ZX, Deng H, Liu SM. Plasma mtDNA copy numbers are associated with GSTK1 expression and inflammation in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2020;37(11):1874–1878. DOI: 10.1111/dme.14132.

71. Cho SB, Koh I, Nam HY, Jeon JP, Lee HK, Han BG. Mitochondrial DNA copy number augments performance of A1C and oral glucose tolerance testing in the prediction of type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–8. DOI: 10.1038/srep43203.

72. Максимов В.Н., Гуражева А.А., Орлов П.С., Малутина С.К., Иванова А.А., Максимова С.В., Родина И.А., Хамович О.В., Новосёлов В.П. Сравнительный анализ количества копий митохондриальной ДНК в ткани миокарда при внезапной сердечной и несердечной смерти. *Атеросклероз*. 2019;15(3):36–41. [Maksimov VN, Gurazheva AA, Orlov PS, Malyutina SK, Ivanova AA, Maksimova SV, Rodina IA, Khamovich OV, Novosyolov VP. Comparative analysis of mitochondrial DNA copy numbers in myocardial tissue in sudden cardiac and non-cardiac death. *Ateroskleroz*. 2019;15(3):36–41. (In Russ.)] DOI: 10.15372/ATER20190302.
73. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Тхоренко Б.А., Голубенко М.В., Губиева Е.К., Трефилова Л.П. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза инфаркта миокарда (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4S):75–85. [Ponassenko AV, Tsepokina AV, Tkhorenko BA, Golubenko MV, Gubieva EK, Trephilova LP. Variability of mitochondrial dna in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2018;7(4S):75–85. (In Russ.)] DOI: 10.1702/2306-1278-2018-7-4S-75-85.
74. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В., Садулаева И.А. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;3(1):41–47. [Vasyuk YuA, Kulikov KG, Kudryakov ON, Krikunova OV, Sadulaeva IA. Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2007;3(1):41–47. (In Russ.)]
75. Zhang Q, Raof M, Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464:104–107.
76. Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, Jonsson IM, Tarkowski A. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces *in vivo* and *in vitro* inflammatory responses. *J Leukoc Biol*. 2004;75(6):99–1000. DOI: 10.1189/jlb.070332.
77. Колмычкова К.И., Желанкин А.В., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Митохондрии и воспаление. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(4):114–121. [Kolmychkova KI, Zhelankin AV, Karagodin VP, Orekhov AN. Mitochondria and inflammation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016;60(4):114–121. (In Russ.)]
78. Максимов В.Н., Гуражева А.А., Максимова Ю.В. Количество копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер предрасположенности к ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти. *Атеросклероз*. 2018;14(3):64–69. [Maksimov VN, Gurazheva AA, Maksimova YuV. Number of copies of mitochondrial DNA of leukocytes as a marker of predisposition to coronary heart disease and sudden cardiac death. *Ateroskleroz*. 2018;14(3):64–69. (In Russ.)] DOI: 10.15372/ATER20180310.
79. Рандж М.С., Баллинджер С.В., Ван Х.Б. Повреждения митохондриальной ДНК как прогностический признак атеросклеротической ишемической болезни сердца. Патент на изобретение РФ №2243558. Бюлл. №36 от 27.12.2004. [Randzh MS, Ballindzher SV, Van KhB. *Povrezhdeniya mitokhondrial'noy DNK kak prognosticheskiy priznak ateroskleroticheskoy ishemi-cheskoy bolezni serdtsa*. (Mitochondrial DNA damage as a prognostic sign of atherosclerotic coronary heart disease.) Patent for invention RF No. 2243558. Byull. No. 36 at 27.12.2004. (In Russ.)]
80. Hu H, Lin Y, Xu X, Lin S, Chen X, Wang S. The alterations of mitochondrial DNA in coronary heart disease. *Exp Mol Pathol*. 2020;114:104412. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104412.
81. Pohjoismäki JL, Goffart S. The role of mitochondria in cardiac development and protection. *Free Radic Biol Med*. 2017;106:345–354. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.032.
82. Torrealba N, Aranguiz P, Alonso C, Rothermel BA, Lavandero S. Mitochondria in structural and functional cardiac remodeling. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:277–306. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_15.
83. Chistiakov DA, Shkurat TP, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Ann Med*. 2018;50(2):121–127. DOI: 10.1080/07853890.2017.1417631.
84. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolaki NE, Apostolopoulos EJ, Melita H, Katsiki N. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: Current status of translational research/clinical and therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2021;41(1):275–313. DOI: 10.1002/med.21732.
85. Hernandez-Resendiz S, Buelna-Chontal M, Correa F. Targeting mitochondria for cardiac protection. *Curr Drug Targets*. 2014;14(5):586–600. DOI: 10.2174/138945011314050008.
86. Schaper J, Meiser E, Stammeler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res*. 1985;56(3):377–391. DOI: 10.1161/01.RES.56.3.377.
87. Zhou H, Ren J, Toan S, Mui D. Role of mitochondrial quality surveillance in myocardial infarction: From bench to bedside. *Ageing Res Rev*. 2021;66:101250. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101250.
88. Peng W, Cai G, Xia Y, Chen J, Wu P, Wang Z, Li G, Wei D. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *DNA Cell Biol*. 2019;38(7):597–606. DOI: 10.1089/dna.2018.4552.
89. Zhang Y, Guallar E, Ashar FN, Longchamps RJ, Castellani CA, Lane J, Grove ML, Coresh J, Sotoodehnia N, Ikhanoff L, Boerwinkle E, Pankratz N, Arking DE. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur Heart J*. 2017;38(46):3443–3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354.
90. Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, Mercuri A, Turchi S, Carpegiani C, Picano E, Andreassi MG. Prognostic value of mitochondrial DNA4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:91–97. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.015.
91. Zhao D, Bartz TM, Sotoodehnia N, Post WS, Heckbert SR, Alonso A, Longchamps RJ, Castellani CA, Hong YS, Rotter JI, Lin HJ, O'Rourke B, Pankratz N, Lane JA, Yang SY, Guallar E, Arking DE. Mitochondrial DNA copy number and incident atrial fibrillation. *BMC Med*. 2020;18(1):246. DOI: 10.1186/s12916-020-01715-6.
92. Цыпленкова В.Г., Сутягин П.В., Суслов В.Б., Эттингер А.П. Особенности митохондриального аппарата кардиомиоцитов при различных заболеваниях сердца и в эксперименте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;(8-2):53–56. [Tsyplenkova VG, Sutyagin PV, Suslov VB, Oettinger AP. Cardiomyocyte mitochondria characteristics in different heart diseases and in experiments. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014;(8-2):53–56. (In Russ.)]
93. Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Мито-

хондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(4):33–44. [Panov AV, Dikalov SI, Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Mitochondria: Aging, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. formation of a new paradigm. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(4):33–44. (In Russ.)] DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.5.

94. Shemiakova T, Ivanova E, Grechko AV, Gerasimova EV, Sobenin IA, Orekhov AN. Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of pathogenesis of atherosclerosis. *Biomedicines*. 2020;8(6):166. DOI: 10.3390/biomedicines8060166.

95. Kiyuna LA, Albuquerque R, Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira J. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;129:155–168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.

96. Захаров-Гезехус И.А. Цитоплазматическая наследственность. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(1):93–102. [Zakharov-Gezekhus IA. Cytoplasmic heredity. *Vavilov journal of genetics and breeding*. 2014;18(1):93–102. (In Russ.)]

97. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation Research*. 2007;100:460–473. DOI: 10.1161/01.RES.0000258450.44413.96.

98. Sobenin IA, Sazonova MA, Postnov AY, Bobryshev YV, Orekhov AN. Mitochondrial mutations are associated with atherosclerotic lesions in the human aorta. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:832464. DOI: 10.1155/2012/832464.

99. Sobenin IA, Sazonova MA, Postnov AY, Bobryshev YV, Orekhov AN. Changes of mitochondria in atherosclerosis: possible determinant in the pathogenesis of the disease. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):283–288. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.006.

100. Sazonova MA, Sinyov VV, Barinova VA, Ryzhkova AI, Zhelankin AV, Postnov AY, Sobenin IA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Mosaicism of mitochondrial genetic variation in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Biomed Res Int*. 2015;2015:825468. DOI: 10.1155/2015/825468.

101. Смирнова Л.А., Хасанова З.Б., Ежов М.В., Полевая Т.Ю., Матчин Ю.Г., Балахонова Т.В., Собенин И.А., Постнов А.Ю. Связь мутаций митохондриального генома с атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. *Клиницист*. 2014;8(1):34–41. [Smirnova LA, Khasanova ZB, Ezhov MV, Polevaya TYu, Matchin YuG, Balakhonova TV, Sobenin IA, Postnov AY. Association of mutations in the mitochondrial genome with coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Klinitsist*. 2014;8(1):34–41. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8338-2014-1-34-41.25.

102. Sazonova MA, Sinyov VV, Ryzhkova AI, Galitsyna EV, Khasanova ZB, Postnov AY, Yarygina EI, Orekhov AN, Sobenin IA. Role of mitochondrial genome mutations in pathogenesis of carotid atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6934394. DOI: 10.1155/2017/6934394.

103. Orekhov AN, Poznyak AV, Sobenin IA, Nikifirov NN, Ivanova EA. Mitochondrion as a selective target

for the treatment of atherosclerosis: Role of mitochondrial DNA mutations and defective mitophagy in the pathogenesis of atherosclerosis and chronic inflammation. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1064–1075. DOI: 10.2174/1570159X17666191118125018.

104. Mercer JR, Cheng KK, Figg N. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and metabolic syndrome. *Circ Res*. 2010;107(8):1021–1031. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218966.

105. Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Марков А.В., Слепцов А.А., Назаренко М.С. Исследование числа копий мтДНК на клетку при атеросклерозе. В сб.: *Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины*. Сборник материалов конгресса молодых учёных. Томск; 2018. с. 126–128. [Salahov RR, Golubenko MV, Markov AV, Slepcev AA, Nazarenko MS. Issledovanie chisla kopiy mtDNK na kletku pri ateroskleroze. In: *Aktual'nye voprosy fundamental'noy i klinicheskoy meditsiny*. Sbornik materialov kongressa molodyh uchyonih. Tomsk; 2018. p. 126–128. (In Russ.)]

106. Botto N, Berti S, Manfredi S, Al-Jabri A, Federici C, Clerico A, Ciofini E, Biagini A, Grazia Andreassi M. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutat Res*. 2005;570(1):81–88. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.10.003.

107. Liu L-P, Cheng K, Ning M-A. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2017;261:105–110. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.013.

108. Frahm T, Mohamed SA, Bruse P. Lack of age-related increase of mitochondrial DNA amount in brain, skeletal muscle and human heart. *Mech Ageing Dev*. 2005;126:1192–1200. DOI: 10.1016/j.mad.2005.06.008.

109. Qin C, Gu J, Liu R, Xu F, Qian H, He Q, Meng W. Release of mitochondrial DNA correlates with peak inflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(3):224–228. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7209.

110. Kung CT, Hsiao SY, Tsai TC, Su CM, Chang WN, Huang CR, Wang HC, Lin WC, Chang HW, Lin YJ, Cheng BC, Su BY, Tsai NW, Lu CH. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels as predictors of outcome in severe sepsis patients in the emergency room. *J Transl Med*. 2012;10:130. DOI: 10.1186/1479-5876-10-130.

111. West AP. Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation. *Toxicology*. 2017;391:54–63. DOI: 10.1016/j.tox.2017.07.016.

112. Mariero LH, Torp MK, Heiestad CM, Baysa A, Li Y, Valen G, Vaage J, Stensløyken KO. Inhibiting nucleolin reduces inflammation induced by mitochondrial DNA in cardiomyocytes exposed to hypoxia and reoxygenation. *Br J Pharmacol*. 2019;176(22):4360–4372. DOI: 10.1111/bph.14830.

113. Liksoen M, Mariero LH, Torp MK, Baysa A, Ytrehus K, Haugen F, Seljeflot I, Vaage J, Valen G, Stensløyken KO. Extracellular mtDNA activates NF- κ B via toll-like receptor 9 and induces cell death in cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2016;111(4):42. DOI: 10.1007/s00395-016-0553-6.

Сведения об авторах

Киреева Виктория Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зам. глав. врача по поликлиническому разделу работы, отдел медико-биологических исследований и технологий, Иркутский научный центр, Сибирское отделение РАН; больница Иркутского научного центра, Сибирское отделение РАН; ms.kireevav@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3696-9799>

Лепехова Светлана Александровна, докт. биол. наук, зав. отделом, отдел медико-биологических исследований и технологий, Иркутский научный центр, Сибирское отделение РАН; lepekhova_sa@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Иноземцев Павел Олегович, канд. фарм. наук, ст. науч. сотр., отдел медико-биологических исследований и технологий, Иркутский научный центр, Сибирское отделение РАН; p.inozemcev@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6623-0998>

Усолецев Юрий Константинович, канд. мед. наук; глав. врач, больница Иркутского научного центра, Сибирское отделение РАН; bolnिकासoran@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2826-5911>

Трофимова Елена Анатольевна, канд. мед. наук; зам. глав. врача по клинико-экспертной работе, больница Иркутского научного центра, Сибирское отделение РАН; tea.med@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6629-0168>

Author details

Victoria V. Kireeva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Depart. of Biomedical Research and Technologies, Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; ms.kireevav@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3696-9799>

Svetlana A. Lepekhova, Doct. Sci. (Biol.), Head, Depart. Biomedical Research and Technologies, Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; lepekhova_sa@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Pavel O. Inozemcev, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher, Depart. of Biomedical Research and Technologies, Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; p.inozemcev@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6623-0998>

Yuri K. Usoltsev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; bolnिकासoran@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2826-5911>

Elena A. Trofimova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Expert Work, Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia; tea.med@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6629-0168>