

Бойко А.Н.^{1,2}, Козин М.С.^{1,2}, Осьмак Г.Ж.^{1,2}, Кулакова О.Г.¹, Фаворова О.О.¹¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Митохондриальный геном и риск рассеянного склероза

Определенный вклад в формирование генетического риска развития рассеянного склероза (РС) вносит полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК).

Цель исследования – анализ частоты вариантов мтДНК у больных РС и лиц контрольной группы в русской популяции. Подобное исследование проведено впервые.

Пациенты и методы. В русской популяции выполнено исследование полиморфизма мтДНК у 283 неродственных больных с ремиттирующим течением РС и у 290 неродственных здоровых лиц контрольной группы, сопоставимой с группой РС по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение. Частота гаплогруппы J у пациентов РС была в 2 раза выше, чем в контрольной группе ($p=0,0055$; отношение шансов, ОШ 2,00; 95% доверительный интервал, ДИ 1,21–3,41). Эта ассоциация наблюдается преимущественно у женщин ($p=0,0083$; ОШ 2,20; 95% ДИ 1,19–4,03). Также выявлена достоверная ассоциация с РС аллеля A гена MT-ND5 (m. 13708G>A) ($p=0,03$; ОШ 1,89; 95% ДИ 1,11–3,32). При стратификации по полу отмечено, что связь с РС достоверна только у женщин ($p=0,009$; ОШ 2,52; 95% ДИ 1,29–5,14). Дальнейшие исследования будут направлены на анализ вариабельности мтДНК (на уровне отдельных полиморфных вариантов, гаплогрупп и полного генома) у больных ремиттирующим РС и первично-прогрессирующим РС в сравнении со здоровыми лицами, а также у больных ремиттирующим РС в зависимости от тяжести заболевания.

Заключение. Полученные в русской популяции данные свидетельствуют об участии вариативности мтДНК в формировании предрасположенности к РС, в большей степени у женщин.

Ключевые слова: рассеянный склероз; генетическая предрасположенность; русские; митохондрии; гаплогруппа; однонуклеотидный полиморфизм.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Козин М.С, Осьмак ГЖ и др. Митохондриальный геном и риск рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):43–46.

Mitochondrial genome and risk of multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Kozin M.S.^{1,2}, Osmak G.Zh.^{1,2}, Kulakova O.G.¹, Favorova O.O.¹¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;²Department of Neuroimmunology, Federal Center of Cerebrovascular Disease and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997

Mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism makes a certain contribution to the formation of a genetic risk of multiple sclerosis (MS).

Objective: to analyze the frequency of mtDNA variants in patients with MS and control individuals in the Russian population. A similar study was conducted for the first time.

Patients and methods. The polymorphism of mtDNA was studied in the Russian population: in 283 unrelated patients with relapsing-remitting MS and in 290 unrelated healthy controls matched for gender and age.

Results and discussion. The frequency of haplogroup J in the patients with MS was twice higher than that in the control group ($p=0.0055$) (odds ratio (OR) 2.00; 95% confidence interval (CI). 1.21–3.41). This association was mostly observed in women ($p=0.0083$) (OR 2.20; 95% CI, 1.19–4.03). There was also a significant association of the A allele of MT-ND5 (m. 13708G>A) with MS ($p=0.03$) (OR 1.89; 95% CI 1.11–3.32). Sex stratification showed that the association with MS was significant only in women ($p=0.009$; OR, 2.52; 95% CI, 1.29–5.14). Further investigations will aim to analyze mtDNA variability (at the level of individual polymorphisms, haplogroups, and whole genome) in patients with relapsing-remitting MS and in those with primary progressive MS versus healthy individuals and patients with relapsing-remitting MS according to disease severity.

Conclusion. The data obtained in the Russian population suggest that mtDNA variations are involved in MS risk, to a greater extent in women.

Keywords: multiple sclerosis; genetic predisposition; Russians; mitochondria; haplogroup; single-nucleotide polymorphism

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Kozin MS, Osmak GZh, et al. Mitochondrial genome and risk of multiple sclerosis. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):43–46.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-43-46

Рассеянный склероз (РС) – распространенное заболевание мозга. В последнее время в мире количество пациентов с РС увеличивается на 10% каждые 5 лет, достигая почти 3 млн [1, 2]. РС характеризуется серьезными социальными

последствиями, поскольку, начавшись в молодом возрасте, при отсутствии адекватного лечения заболевание прогрессирует, что приводит к потере трудоспособности и в итоге – к тяжелой инвалидизации [3].

Хорошо известна наследственная предрасположенность к развитию РС, причем семейные случаи составляют 5–10% в общей популяции больных [4]. Риск развития РС среди членов семьи определяется генетической дистанцией от пробанда и наиболее высок у ближайших родственников последнего, но не подчиняется менделевским законам [5]. Этот тип наследования характерен для полигенных заболеваний, когда существует множество независимых или взаимодействующих полиморфных вариантов генов, каждый из которых может лишь незначительно влиять на предрасположенность к заболеванию. В результате многолетних исследований с использованием как традиционного подхода «ген-кандидат», так и современных методов полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) было идентифицировано более 200 независимых локусов, связанных с повышенным риском РС. Из этих локусов только область главного комплекса гистосовместимости II класса на хромосоме 6 почти во всех популяциях существенно влияет на риск РС, в то время как каждый из оставшихся локусов вносит небольшой вклад в восприимчивость к РС [6, 7], в том числе у детей [8]. Однако совокупная изменчивость всех идентифицированных ядерных локусов объясняет не более трети наследуемости [6, 9].

Согласно современным представлениям, помимо генетических факторов, как и в случае других полигенных заболеваний, в развитие РС могут вносить вклад эпигенетические эффекты, например метилирование ДНК, посттранскрипционная регуляция молекулами микроРНК и ковалентная модификация гистонов [10–12], а также воздействие провоцирующих факторов внешней среды [13].

Одной из возможных причин этого феномена может быть неучтенное влияние вариабельности митохондриального генома на риск развития полигенного заболевания. В случае РС это предположение хорошо согласуется с данными о том, что нарушение функции митохондрий является одним из ключевых факторов, приводящих к нейродегенерации при РС [14]. Митохондрии также активно участвуют в реализации врожденного иммунитета [15] и иммунорегуляции [16], в частности являясь основным звеном регуляции метаболизма Т-регуляторных клеток (Т-рег), имеющих принципиальное значение для развития РС [17]. Повышение содержания растворимой митохондриальной ДНК (мтДНК) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) наблюдается на ранних стадиях ремиттирующего РС [18]. Однако на поздних стадиях при тяжелом прогрессирующем РС отмечено снижение концентрации мтДНК в ЦСЖ умерших больных РС [19]. Повреждение митохондрий может быть важным пусковым механизмом аутоиммунных реакций в ткани мозга [20].

Цель исследования — анализ частоты вариантов мтДНК у больных РС и лиц контрольной группы в русской популяции. Подобное исследование проведено впервые.

Пациенты и методы. В исследование было включено 283 неродственных больных РС (198 женщин и 85 мужчин), у которых диагностировано ремиттирующее течение РС по критериям Мак-Дональда [21]. Средний возраст больных РС на момент получения образцов крови составил $38,0 \pm 10,5$ года, средний возраст начала заболевания — $28,0 \pm 9,1$ года. В контрольную группу вошли 290 неродственных здоровых индивидов, сопоставимых с больными РС по полу (197 женщины и 93 мужчины) и возрасту (средний возраст $40,9 \pm 12,9$ года). Все участники исследования были этнические русские (по дан-

ным опроса, все члены семей в двух поколениях были русские) и проживали в европейской части России.

Проведено типирование однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) мтДНК: rs3928305 (m.1719G>A) гена *MT-RNR2*; rs1599988 (m.4216T>C) гена *MT-ND1*; rs28357980 (m.4917A>G) гена *MT-ND2*; rs2015062 (m.7028C>T) гена *COXI*; rs193303045 (m.9055G>A) гена *ATP6*; rs2853498 (m.12308A>G) гена *MT-TL2*; rs2853826 (m.10398A>G) гена *MT-ND3*; rs28359178 (m.13708G>A) гена *MT-ND5*. Митохондриальная гаплогруппа (H, J, K или U) определялась на основе комбинации маркерных SNP. Гаплогруппа H была определена как расширенный гаплотип G1719, C7028, G9055, A10398, A12308; гаплогруппа J — как гаплотип G1719, T7028, G9055, G10398, A12308; гаплогруппы K и U — как гаплотип G1719, T7028, A9055, G10398, G12308 и гаплотип G1719, T7028, G9055, A10398, G12308 соответственно.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения APSampler, основанного на применении методов Монте-Карло с цепями Маркова и байесовской непараметрической статистики [22]. Уровень значимости выявленных ассоциаций определяли на основе точного критерия Фишера, оценки соответствующего отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Ассоциации считали значимыми при $p < 0,05$, если 95% ДИ не пересекал 1.

Результаты. Проанализирована частота вариантов митохондриального генома m.1719G>A, m.7028C>T, m.9055G>A, m.10398A>G, m.12308A>G, m.4216T>C, m.4917A>G, m.13708G>A. Выявлена значимая ассоциация с РС аллеля А гена *MT-ND5* (m.13708G>A): $p=0,03$, ОШ — 1,89, 95% ДИ — 1,11–3,32. Достоверных различий в частотах носительства других исследованных SNP обнаружено не было.

Встречаемость гаплогруппы J у пациентов с РС (15,9%) оказалась почти в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы (8,6%), и была достоверно связана с РС ($p=0,0055$; ОШ 2,00; 95% ДИ 1,21–3,41). Для гаплогрупп H, K и U не обнаружено ассоциации с РС.

Поскольку РС значительно чаще наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами и имеются гендерные различия в генетических факторах риска развития заболевания, анализ ассоциации как отдельных SNP, так и гаплогрупп H, J, K, U с РС был проведен отдельно для мужчин и женщин. У мужчин не выявлено значимых ассоциаций ни с одной из изученных гаплогрупп, в то время как ассоциация гаплогруппы J с РС имела как у женщин, так и в общей выборке ($p=0,0083$; ОШ 2,20; 95% ДИ 1,19–4,03) [23]. При стратификации по полу также отмечено, что связь с РС аллеля А гена *MT-ND5* (m.13708G>A) достоверна только у женщин, причем значение p было в 3 раза ниже ($p=0,009$), чем в общей группе, при более высоком ОШ (2,52; 95% ДИ 1,29–5,14). Значимых ассоциаций вариантов m.4216T>C, m.4917A>G с РС не обнаружено [24].

Обсуждение. Митохондриальный геном человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу ДНК (мтДНК). По сравнению с ядерным геномом небольшой митохондриальный геном (16569 п. н.) характеризуется высокой степенью компактизации, отсутствием интронов и больших промежутков между генами. Единственный протяженный некодирующий участок мтДНК имеет длину 1122 п. н. и располагается в «контрольном регионе», содержащем точку инициации репликации и промоторы транскрипции тяжелой и легкой цепей [25, 26].

Основными отличительными чертами митохондриального генома, как известно, являются только материнский тип наследования и отсутствие рекомбинации. Эти характеристики позволили исследователям объединить различные варианты мтДНК в гаплогруппы: группы родственных гаплотипов, присутствующих у людей, имеющих общего предка по материнской линии и унаследовавших одну или несколько нуклеотидных замен. Для отнесения образца к гаплогруппе достаточно одной конкретной замены в определенном участке ДНК [27]. Частоты гаплогрупп сильно варьируются в разных географических зонах и у отдельных этносов. Среди населения Европы наиболее распространены гаплогруппы H, T и U (частота >10%), тогда как гаплогруппы J, K и W встречаются в 5–10% случаев. В азиатском регионе преобладают гаплогруппы A, B, C, D, F и M.

Ранние исследования проводились на сравнительно небольших выборках больных РС, и уже в них были обнаружены значимые ассоциации. В одной из работ, выполненных на персидской популяции Ирана и опубликованных в 2005 г., наблюдалась ассоциация с РС гаплогрупп A и K [28], а в другой – гаплогрупп VM и J [29]. В более крупном исследовании в США, включавшем американских пациентов европейского происхождения, подтверждена ассоциация с РС гаплотипа K, тогда как для гаплотипа J она оказалась недостоверной [30]. В европейском исследовании, проведенном на объединенной выборке из 1092 больных РС и 1082 лиц контрольной группы из Испании, Норвегии и Германии, ассоциация с РС была выявлена для гаплогруппы J [31]. В исследовании с участием более 7 тыс. пациентов с РС из разных европейских этнических групп и 14 тыс. лиц контрольной группы было подтверждено, что носительство гаплогруппы J мтДНК является фактором риска РС у европейцев [32].

Таким образом, носительство гаплогруппы J или входящего в ее состав гаплотипа J*, определяемого по носительству вариантов mt10398*G, mt13708*A, mt14798*C, является фактором риска РС у европейцев [31, 32] и у иранцев [29]. Также отмечена ассоциация РС с гаплогруппой K у иранцев [28] и входящего в ее состав гаплотипа K*, определяемого по носительству вариантов mt9055*A, mt10398*G, mt14798*C, у американцев европейского происхождения [30]. Имеется несколько публикаций, в которых не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма мтДНК с РС, в частности в популяциях испанцев баскского происхождения [33] и болгар [34].

Поиск индивидуальных полиморфных вариантов мтДНК, ассоциированных с РС, проводился в ряде небольших исследований [35, 36]. Чаще изучались либо однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), сочетания которых определяют гаплогруппы, либо SNP, для которых ранее была показана связь с развитием наследственной оптической нейропатии Лебера из-за ее клинического сходства с оптическим невритом при РС. К настоящему времени выявлена ассоциация с риском развития РС для 13 SNP, расположенных в восьми белок-кодирующих генах мтДНК. Ассоциации с РС

SNP в составе трех генов (*MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND6*) были показаны только в одной публикации [37]. Для генов *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND5*, *ATP6* получены противоречивые результаты. В одной работе, посвященной полиморфизму T4216C гена *MT-ND1*, была выявлена ассоциация с РС [37], а в другой она не определена [31]. Метаанализ пяти исследований подтвердил связь *MT-ND1* с РС [38]. Для полиморфизмов A4917G гена *MT-ND2* и G13708A гена *MT-ND5* значимые результаты получены в исследованиях, включавших большие выборки (не менее 1000 человек) [31], а незначимые – при исследовании небольших выборок (не более 200 участников) [34, 39, 40]. Для SNP G9055A гена *MT-ATP6* установлено наличие ассоциации с РС у американцев европейского происхождения [30], но в другой работе, включавшей несколько европейских этносов, ассоциацию выявить не удалось [31]. Для SNP G15257A, G15812A, T14798C гена *MT-CYB*, G1719A гена *MT-RNR2*, A10398G гена *MT-ND3*, T16189C и C16223T, входящих в состав контрольного региона, ассоциации не установлены ни в одном из исследований.

Ассоциации SNP мтДНК с РС изучали не только с использованием подхода «ген-кандидат», но и в двух полногеномных исследованиях (GWAS), в которых участвовали тысячи больных РС и здоровые индивиды [32, 41]. Пока не выявлено ни одной ассоциации с полногеномным уровнем значимости. Отличие получаемых результатов может быть связано с небольшими выборками больных, включением пациентов с разными типами течения и тяжестью РС и из разных этнических групп.

В нашем исследовании впервые проведен анализ частоты вариантов мтДНК у больных РС и лиц контрольной группы в русской популяции. Полученные данные свидетельствуют о том, что встречаемость гаплогруппы J и аллеля A гена *MT-ND5* (m.13708G>A) у пациентов с РС достоверно выше, чем в контрольной группе, т. е. эти маркеры в данной этнической группе связаны с высоким риском развития РС. Важно отметить, что эта ассоциация наблюдается только у женщин.

Дальнейшие исследования будут направлены на поиск вариантов мтДНК (на уровне отдельных полиморфных вариантов, гаплогрупп и полного генома), ассоциированных как с различными типами течения РС (у больных с ремиттирующим и первично-прогрессирующим РС), так и с тяжестью заболевания. Для поиска возможных взаимодействий митохондриального и ядерного геномов будет проведен анализ влияния вариативности митохондриального генома на уровень экспрессии митохондриальных и ядерных генов (эпистатическое взаимодействие) при РС.

Заключение. Полученные данные позволят расширить представления о патогенезе РС, выявить новые биомаркеры его возникновения и клинического течения, а возможно, и терапевтические мишени [42].

Работа подготовлена в рамках ГЗ АААА-А19-119042590026-5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:173-206. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00011-2.
2. Atlas of MS 2013. <http://www.msif.org/wpcontent/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21; 391(10130):1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1. Epub 2018 Mar 23.
4. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:43-47. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.015. Epub 2017 Dec 24.
5. Sadovnick AD, Yee IM, Guimond C, et al. Age of onset in concordant twins and other rel-

- ative pairs with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2009 Aug 1;170(3):289-96. doi: 10.1093/aje/kwp143. Epub 2009 Jun 22.
6. Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: from 0 to 200 in 50 years. *Trends Genet.* 2017 Dec;33(12):960-970. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004. Epub 2017 Oct 5.
7. Bashinskaya VV, Kulakova OG, Boyko AN, et al. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet.* 2015 Nov;134(11-12):1143-62. doi: 10.1007/s00439-015-1601-2. Epub 2015 Sep 25.
8. Boiko AN, Gusev EI, Sudomoina MA, et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology.* 2002 Feb 26;58(4):658-60.
9. Lill CM. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014 Jul 14;5:130. doi: 10.3389/fneur.2014.00130. eCollection 2014.
10. Baulina N, Kulakova O, Kiselev I, et al. Immune-related miRNA expression patterns in peripheral blood mononuclear cells differ in multiple sclerosis relapse and remission. *J Neuroimmunol.* 2018 Apr 15;317:67-76. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.005. Epub 2018 Jan 5.
11. Kulakova OG, Kabilov MR, Danilova LV, et al. Whole-genome DNA methylation analysis of peripheral blood mononuclear cells in multiple sclerosis patients with different disease courses. *Acta Naturae.* 2016 Jul-Sep;8(3):103-110.
12. Kiselev I, Bashinskaya V, Kulakova O, et al. Variants of microRNA genes: gender-specific associations with multiple sclerosis risk and severity. *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 24;16(8):20067-81. doi: 10.3390/ijms160820067.
13. Veit Rothhammer V, Quintana FJ. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol.* 2016 Dec;43:46-53. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.002. Epub 2016 Oct 4.
14. Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011 Mar;69(3):481-92. doi: 10.1002/ana.22109. Epub 2010 Nov 8.
15. Huang Y, Halliday GM. Aspects of innate immunity and Parkinson's disease. *Front Pharmacol.* 2012 Mar 8;3:33. doi: 10.3389/fphar.2012.00033. eCollection 2012.
16. McGuire PJ. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system. *Biology (Basel).* 2019 May 11;8(2). pii: E26. doi: 10.3390/biology8020026.
17. Pacella I, Piconese S. Immunometabolic checkpoints of Treg dynamics: adaptation to microenvironmental opportunities and challenges. *Front Immunol.* 2019 Aug 27;10:1889. doi: 10.3389/fimmu.2019.01889. eCollection 2019.
18. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, et al. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion.* 2017 May;34:32-35. doi: 10.1016/j.mito.2016.12.003. Epub 2016 Dec 23.
19. Lowes H, Pyle A, Duddy M, Hudson G. Cell-free mitochondrial DNA in progressive multiple sclerosis. *Mitochondrion.* 2019 May;46:307-312. doi: 10.1016/j.mito.2018.07.008. Epub 2018 Aug 8.
20. DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2017 Jan;33:89-104. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.006. Epub 2016 Apr 30.
21. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
22. Favorova OO, Favorov AV, Boiko AN, et al. Three allele combinations associated with Multiple Sclerosis. *BMC Med Genet.* 2006 Jul 26;7:63.
23. Kozin MS, Kulakova OO, Kiselev IS, et al. Variants of mitochondrial genome and Risk of Multiple Sclerosis Development in Russians. *Acta Naturae.* 2018 Oct-Dec;10(4):79-86.
24. Козин МС, Кулакова ОО, Киселев ИС и др. Сочетанный вклад полиморфных вариантов некоторых митохондриальных и ядерных генов в формирование риска рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Коракова.* 2019;(5):517-8. [Kozin MS, Kulakova OO, Kiselev IS, et al. Combination input of several mitochondrial and nuclear genes in MS risk. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;(5):517-8. (In Russ.)].
25. Yao L, Xu Z, Wan L. Whole mitochondrial DNA sequencing analysis in 47 Han populations in Southwest China. *Med Sci Monit.* 2019 Aug 29;25:6482-6490. doi: 10.12659/MSM.916275.
26. Bereiter-Hahn J. Mitochondrial dynamics in aging and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;127:93-131. doi: 10.1016/B978-0-12-394625-6.00004-0.
27. Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:165-83.
28. Hassani-Kumleh H, Houshmand M, Panahi MS, et al. Mitochondrial D-loop variation in Persian multiple sclerosis patients: K and A haplogroups as a risk factor. *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Mar;26(2):119-25. Epub 2006 May 6.
29. Houshmand M, Sanati MH, Babrzadeh F, et al. Population screening for association of mitochondrial haplogroups BM, J, K and M with multiple sclerosis: interrelation between haplogroup J and MS in Persian patients. *Mult Scler.* 2005 Dec;11(6):728-30.
30. Vyshkina T, Sylvester A, Sadiq S, et al. Association of common mitochondrial DNA variants with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2008 Oct;129(1):31-5. doi: 10.1016/j.clim.2008.07.011. Epub 2008 Aug 16.
31. Yu X, Koczan D, Sulonen AM, et al. mtDNA nt13708A variant increases the risk of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2008 Feb 13;3(2):e1530. doi: 10.1371/journal.pone.0001530.
32. Tranah GJ, Santaniello A, Caillier SJ, et al. Mitochondrial DNA sequence variation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015 Jul 28;85(4):325-30. doi: 10.1212/WNL.0000000000001744. Epub 2015 Jul 1.
33. Otaegui D, Saenz A, Martinez-Zabaleta M, et al. Mitochondrial haplogroups in Basque multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004 Oct;10(5):532-5.
34. Mihailova SM, Ivanova MI, Quin LM, Naumova EJ. Mitochondrial DNA variants in Bulgarian patients affected by multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007 Jan;14(1):44-7.
35. Slee M, Finkemeyer J, Krupa M, et al. A novel mitochondrial DNA deletion producing progressive external ophthalmoplegia associated with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2011 Oct;18(10):1318-24. doi: 10.1016/j.jocn.2011.02.019. Epub 2011 Jul 26.
36. Wilichowski E, Ohlenbusch A, Hanefeld F. Characterization of the mitochondrial genome in childhood multiple sclerosis. II. Multiple sclerosis without optic neuritis and LHON-associated genes. *Neuropediatrics.* 1998 Dec;29(6):307-312.
37. Poursadegh Zonouzi A, Ghorbian S, Abkar M, et al. Mitochondrial complex I gene variations; as a potential genetic risk factor in pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1-2):220-3. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.051. Epub 2014 Jul 28.
38. Andalib S, Emamhadi M, Yousefzadeh-Chabok S, et al. MtDNA T4216C variation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg.* 2016 Dec;116(4):439-443. Epub 2016 Jul 25.
39. Andalib S, Talebi M, Sakhinia E, et al. Mitochondrial DNA T4216C and A4917G variations in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015 Sep 15;356(1-2):55-60. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.050. Epub 2015 May 7.
40. Andalib S, Talebi M, Sakhinia E, et al. No evidence of association between optic neuritis and secondary LHON mtDNA mutations in patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion.* 2017 Sep;36:182-185. doi: 10.1016/j.mito.2017.08.005. Epub 2017 Aug 10.
41. Hudson G, Gomez-Duran A, Wilson IJ, Chinnery PF. Recent mitochondrial DNA mutations increase the risk of developing common late-onset human diseases. *PLoS Genet.* 2014 May 22;10(5):e1004369. doi: 10.1371/journal.pgen.1004369. eCollection 2014 May.
42. Fetisova EK, Muntyan MS, Lyamzaev KG, Chernyak BV. Therapeutic effect of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on the culture model of multiple sclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jul 1;2019:2082561. doi: 10.1155/2019/2082561. eCollection 2019.

Поступила 25.08.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.