

Сочетанное влияние ядерного и митохондриального геномов на риск развития рассеянного склероза

Козин М.С.^{1,3}, Киселев И.С.^{1,3}, Бойко А.Н.^{1,2}, Кулакова О.Г.^{1,3}, Фаворова О.О.^{1,3}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ³Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое хроническое заболевание ЦНС, характеризующееся аутоиммунным воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. В формировании предрасположенности ко многим заболеваниям показана важность взаимодействия митохондриального и ядерного геномов.

Цель работы — анализ ассоциации РС с носительством биаллельных сочетаний, включающих в качестве компонентов полиморфизмы трех генов митохондриальной ДНК (мтДНК) и полиморфизмы 16 ядерных генов, продукты которых вовлечены в функционирование иммунной системы и могут участвовать в развитии аутоиммунного воспаления при РС; в случае выявления таких сочетаний — определение характера взаимодействия между их компонентами.

Пациенты и методы. В исследование включено 540 пациентов с РС и 406 лиц контрольной группы, все русские. Генотипирование митохондриального генома проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Для мультилокусного анализа ассоциации использовали программное обеспечение APSampler.

Результаты и обсуждение. Выявлено пять биаллельных сочетаний, ассоциированных с РС ($p=0,0036-0,022$) и обладающих протективными свойствами (отношения шансов, ОШ 0,67–0,75). Митохондриальным компонентом выявленных сочетаний были полиморфизмы *m.4580* (rs28357975), *m.13368* (rs3899498) и *m.13708* (rs28359178) мтДНК; ядерным компонентом — полиморфизмы генов *CXCR5* (rs523604), *TNFRSF1A* (rs1800693) и *CD86* (rs2255214). Взаимодействие между компонентами выявленных сочетаний носит аддитивный характер.

Заключение. Полученные в русской популяции данные свидетельствуют о влиянии сочетанного вклада митохондриального и ядерного геномов на риск развития РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; генетический полиморфизм; митохондриальный геном; ядерный геном; анализ ассоциации; мультилокусный анализ.

Контакты: Максим Сергеевич Козин; kozintax1992@gmail.com

Для ссылки: Козин МС, Киселев ИС, Бойко АН и др. Сочетанное влияние ядерного и митохондриального геномов на риск развития рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):15–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-15-19

The combined effect of nuclear and mitochondrial genomes on the risk of developing multiple sclerosis

Kozin M.S.^{1,3}, Kiselev I.S.^{1,3}, Boyko A.N.^{1,2}, Kulakova O.G.^{1,3}, Favorova O.O.^{1,3}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Center Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ³National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a severe chronic CNS disease characterized by autoimmune inflammation, demyelination, and neurodegeneration. The interaction of mitochondrial and nuclear genomes is shown to be important in the formation of a predisposition to many diseases.

Objective: to analyze the association of MS with the carriage of biallelic combinations, including as components the polymorphisms of three genes of mitochondrial DNA (mtDNA) and those of 16 nuclear genes, the products of which are involved in the functioning of the immune system and may participate in the development of autoimmune inflammation in MS; and, if these combinations are identified, to determine the nature of an interaction between their components.

Patients and methods. The investigation enrolled 540 MS patients and 406 control group individuals; all were Russians. The mitochondrial genome was genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. APSampler software was used for multilocus association analysis.

Results and discussion. The investigators identified five biallelic combinations that were associated with MS ($p=0.0036-0.022$) and possessed protective properties (odds ratio (OR) 0.67–0.75). The mitochondrial component of the identified combinations was the polymorphisms *m.4580* (rs28357975), *m.13368* (rs3899498), and *m.13708* (rs28359178) mtDNA; the nuclear component was *CXCR5* (rs523604), *TNFRSF1A* (rs1800693), and *CD86* (rs2255214) gene polymorphisms. The interaction between the components of the identified combinations was additive.

Conclusion. The data obtained in the Russian population suggest that the combined contribution of the mitochondrial and nuclear genomes may affect the risk of developing MS.

Keywords: multiple sclerosis; genetic polymorphism; mitochondrial genome; nuclear genome; association analysis; multilocus analysis.

Contact: Maksim Sergeevich Kozin; kozinmax1992@gmail.com

For reference: Kozin MS, Kiselev IS, Boyko AN, et al. The combined effect of nuclear and mitochondrial genomes on the risk of developing multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(Suppl. 1):15–19.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-15-19

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание ЦНС, для которого характерны процессы аутоиммунного воспаления, демиелинизации и нейродегенерации, приводящие к повреждению ЦНС и прогрессирующей неврологической дисфункции [1]. РС имеет важное социальное значение, по данным ВОЗ, в мире насчитывается около 2,5 млн таких больных. РС представляет собой комплексное полигенное заболевание, которое развивается при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды у генетически предрасположенных лиц. Полигенный тип наследования подразумевает, что существует множество независимых или взаимодействующих полиморфных вариантов генов, каждый из которых может лишь в незначительной степени влиять на предрасположенность к РС.

В ходе полногеномных исследований ассоциации методом GWAS (genome-wide association study) выявлено более 200 независимых ядерных локусов, ассоциированных с развитием РС [2]. В то же время совокупная вариабельность всех найденных локусов не может объяснить более 48% наблюдаемой наследуемости РС [2]. Это несоответствие получило название «потерянной наследуемости» («missing heritability») [3].

Возможным объяснением «потерянной наследуемости» может быть неучтенный вклад в предрасположенность к РС вариабельности митохондриального генома. Действительно, хотя важность дисфункции митохондрий в развитии нейродегенерации при РС достоверно установлена [4], связь вариабельности митохондриальной ДНК (мтДНК) с РС требует дальнейшего уточнения. К настоящему времени проведено около 20 исследований, посвященных анализу ассоциации РС с вариантами митохондриального генома — как индивидуальными полиморфизмами, так и гаплогруппами, однако результаты противоречивы [5].

Еще одним объяснением феномена «потерянной наследуемости» может быть существование нелинейных (эпистатических) взаимодействий между компонентами генома, при которых эффект носительства одного генетического варианта зависит от носительства другого/других, неаллельного/неаллельных ему [6], поскольку такие взаимодействия не выявляются при анализе ассоциации генов с заболеванием по отдельности.

Обе описанные выше причины «потерянной наследуемости» могут давать совокупный эффект. Действительно, развитие РС или иного полигенного заболевания может быть ассоциировано с носительством определенного варианта мтДНК на фоне конкретного ядерного генома. Влияние подобных митохондриально-ядерных взаимодействий на фенотипические характеристики организмов было показано во многих исследованиях. Как для беспозвоночных, так и позвоночных описаны неблагоприятные сочетания митохондриальных и ядерных геномов, приводящие к снижению темпов развития, жизнеспособности и плодовитости [7]. Данные о важности сочетаний митохондриального и ядерного геномов получены также при изучении генетики человеческих популяций. Установлено, что в человеческом ге-

номе между определенными вариантами митохондриальной и ядерной ДНК существует неравновесное сцепление; так как митохондриальный и ядерный геномы физически не сцеплены, это может объясняться отбором благоприятных сочетаний [8]. При исследовании смешанных человеческих популяций выявлено, что количество копий мтДНК в клетках уменьшается с увеличением различий между происхождением ядер и мтДНК [9]; авторы полагают, что это свидетельствует о недостаточном регулировании процессов репликации мтДНК, если митохондриальный и ядерный геномы происходят из разных популяций.

Важность взаимодействий между отдельными митохондриальными и ядерными локусами для манифестации фенотипа показана для некоторых митохондриальных [10], нейродегенеративных [11] и психических [12] заболеваний человека. Единственная опубликованная работа, в которой рассматривалось влияние митохондриально-ядерных взаимодействий на риск развития РС, была проведена нашим коллективом на сравнительно небольшой выборке (283 больных РС и 290 здоровых лиц контрольной группы) и включала пять полиморфизмов мтДНК [13]. Настоящее исследование является продолжением этой работы. Оно посвящено исследованию на расширенной выборке этнических русских ассоциации РС с сочетаниями, включающими в качестве компонентов три не исследованных нами ранее варианта мтДНК: m.4580 (rs28357975), m.13368 (rs3899498), m.13708 (rs28359178) и 16 вариантов ядерных генов, вовлеченных в функционирование иммунной системы: *CD58* (rs2300747), *VCAM1* (rs7552544), *EVI5* (rs11804321), *CTLA4* (rs231775), *CCR5* (rs333), *CD86* (rs2255214), *TCF7* (rs756699), *IL17A* (rs2275913), *IL2RA* (rs2104286), *CXCR5* (rs523604), *TNFRSF1A* (rs1800693), *IRF8* (rs17445836), *CCL5* (rs2107538), *STAT3* (rs744166), *TNFSF14* (rs1077667), *TGFB1* (rs1800469). Эти ядерные гены были выбраны как кандидатные, исходя из представлений о том, что их белковые продукты могут участвовать в развитии аутоиммунного воспаления при РС. Частоты носительства аллелей и генотипов ядерных генов в исследуемой выборке были описаны нами ранее [14]. Для выявленных сочетаний, ассоциированных с развитием РС, мы оценили возможность эпистатического взаимодействия между их компонентами.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 540 пациентов с ремиттирующей формой РС (375 женщин и 165 мужчин, средний возраст 38,5±10,6 года) и 406 здоровых лиц (266 женщин и 140 мужчин, средний возраст 43,5±16,2 года) без признаков неврологических нарушений (контрольная группа). Все больные проходили лечение в Московском центре рассеянного склероза или Московском межкрупном отделении рассеянного склероза при Городской клинической больнице №24 г. Москвы. Диагноз РС устанавливали в соответствии с критериями Мак-Дональда (2010) [15]. Все включенные в исследование лица были этнические русские (по данным анкетирования, их родители были русские) и проживали в московском регионе. Демографические и клиниче-

ские характеристики пациентов с РС и здоровых лиц представлены в табл. 1.

Выделение ДНК и генотипирование. Геномную ДНК выделяли из периферической крови с использованием коммерческих наборов QIAamp DNA Blood Midi Kit (QIAGEN, Германия). Полимеразную цепную реакцию с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) применяли для генотипирования полиморфизмов митохондриального генома m.4580 (rs28357975), m.13368 (rs3899498), m.13708 (rs28359178). ПЦР проводили

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с РС и здоровых лиц

Характеристика	Больные РС (n=540)	Здоровые (n=406)
Женщины/мужчины	2,3/1	1,9/1
Средний возраст, годы, M±SD	38,5±10,6	43,5±16,2
Средний возраст дебюта РС, годы, M±SD	27,3±9,2	—
Средняя длительность РС, годы, M±SD	11,2±7,4	—
Среднее значение EDSS, баллы, M±SD	2,8±1,4	—
Среднее значение MSSS, баллы, M±SD	3,9±1,9	—

Примечание. EDSS — Expanded Disability Status Scale; MSSS — Multiple Sclerosis Severity Scale.

Таблица 2. Условия проведения ПЦР-ПДРФ для полиморфизмов мтДНК

Полиморфизм мтДНК	Прямой и обратный ПЦР-праймер	Температура отжига, °C	Эндонуклеаза рестрикции	Размер фрагментов после рестрикции, пары оснований
m.4580	ACCTATCACACCCCATCCTAAA/ AGGATTATGGATGCGGTT	60	BmtI	G: 200+100 A: 300
m.13368	TAGCCTTCTCCACTTCAAGTC/ AGAAACCTGTAGGAAAGGTATT	58	AspS9I	G: 137+127 A: 264
m.13708	CCTCACAGGTTTCTACTCCAAA/ CCTCACAGGTTTCTACTCCAAA	60	Fsp4HI	G: 197+121 A: 318

в амплификаторах T100 (BioRad, США) или «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия). В работе использовали компоненты ПЦР смесей и олигонуклеотидные праймеры («Евроген», Россия) и эндонуклеазы рестрикции (НПО «СибЭнзим», Россия). Условия проведения ПЦР-ПДРФ представлены в табл. 2. Методы генотипирования 16 вариантов ядерных генов различными методами на основе ПЦР описаны нами ранее [14].

Статистический анализ. Для поиска ассоциированных с риском развития РС полиморфных вариантов митохондриального генома и биаллельных сочетаний, в которые, помимо вариантов митохондриального генома, входят варианты ядерных генов, проводили мультилокусный анализ ассоциации с использованием программного обеспечения (ПО) APSampler. Ассоциацию считали достоверной, если значение p для носительства аллеля или сочетания было $>0,05$, а 95% доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов (ОШ) не пересекал 1. Природу взаимодействия (эпистатическое или аддитивное) между компонентами сочетаний оценивали с помощью подхода, основанного на расчете p в точном трехфакторном тесте, подобном критерию Фишера (the exact three-way Fisher-like interaction numerictest, FLINT), и фактора синергии (ФС), входящих в состав инструментов ПО APSampler [16]. Взаимодействие считали эпистатическим при $p_{FLINT} < 0,05$, при этом значение 95% ДИ для ФС не пересекало 1.

Результаты. Частоты аллелей исследованных полиморфных вариантов мтДНК представлены в табл. 3. Минорные аллели имели частоты от 4,3% (для m.4580*A) до 11,3% (для

Таблица 3. Частоты аллелей мтДНК у больных РС и здоровых лиц

Аллель	Носители, n (%)		p	ОШ [95% ДИ]
	больные РС (n=540)	здоровые (n=406)		
m.4580*A	23 (4,3)	10 (2,4)	0,094	1,76 [0,84–3,60]
m.4580*G	517 (95,7)	396 (97,6)	0,094	0,57 [0,28–1,18]
m.13368*A	57 (10,6)	37 (9,1)	0,27	1,18 [0,76–1,83]
m.13368*G	483 (89,4)	369 (90,9)	0,27	0,85 [0,55–1,31]
m.13708*A	61 (11,3)	35 (8,6)	0,11	1,35 [0,88–2,08]
m.13708*G	479 (88,7)	371 (91,4)	0,11	0,74 [0,48–1,14]

m.13708*A) у больных РС и от 2,4 до 8,6% в контрольной группе, тогда как мажорные аллели чаще встречались у здоровых лиц. Однако сравнение частот аллелей мтДНК у больных РС и в контрольной группе не выявило значимых ассоциаций с РС.

В то же время в составе сочетаний с вариантами ядерного генома аллели мтДНК оказались значимо ассоциированными с РС. Выявлено пять биаллельных сочетаний (табл. 4), включающих мажорные варианты мтДНК — m.4580*G, m.13368*G или m.13708*G и ядерные варианты — CXCR5*G, TNFRSF1A*T или CD86*T. Все сочетания обладают протективными свойствами (ОШ 0,67–0,75) при $p=0,0036–0,022$.

Увеличение уровня значимости ассоциаций с РС, наблюдаемое при совместном носительстве вариантов мтДНК и аллелей ядерных генов, может происходить вследствие суммирования их независимых вкладов (аддитивный характер) или в результате позитивного эпистатического (синергического) взаимодействия между ними. Значение p_{FLINT}

Таблица 4. Ассоциированные с РС аллельные сочетания, которые включают варианты мтДНК и ядерных генов (по данным мультилокусного анализа)

Аллельные сочетания	Носители, n (%)		p	ОШ [95% ДИ]
	больные РС (n=540)	здоровые (n=406)		
m.4580 (rs28357975)*G + CXCR5 (rs523604)*G	335 (62,0)	283 (69,7)	0,0084	0,71 [0,54–0,93]
m.13708 (rs28359178)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	354 (65,6)	300 (73,9)	0,0036	0,67 [0,51–0,89]
m.13368 (rs3899498)*G + CD86 (rs2255214)*T	311 (57,6)	261 (64,3)	0,022	0,75 [0,58–0,98]
m.13368 (rs3899498)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	355 (65,7)	300 (73,9)	0,0043	0,68 [0,51–0,90]
m.4580 (rs28357975)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	378 (70,0)	315 (77,6)	0,0054	0,67 [0,50–0,90]

Таблица 5. Анализ характера взаимодействия между компонентами сочетаний, ассоциированных с РС

Биаллельные комбинации генетических вариантов	p_{FLINT}	ФС [95% ДИ]
m.4580 (rs28357975)*G + CXCR5 (rs523604)*G	0,67	0,65 [0,13–3,39]
m.13708 (rs28359178)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	0,60	0,77 [0,28–2,16]
m.13368 (rs3899498)*G + CD86 (rs2255214)*T	0,09	0,43 [0,17–1,08]
m.13368 (rs3899498)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	0,10	0,41 [0,14–1,14]
m.4580 (rs28357975)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	0,30	5,60 [0,28–112,0]

в точном трехфакторном тесте для всех выявленных сочетаний $>0,05$, а ДИ для ФС пересекает 1 (табл. 5), что указывает на отсутствие эпистатических взаимодействий между компонентами сочетаний.

Обсуждение. Настоящее исследование является продолжением нашей предыдущей работы [13]. Исследование трех не исследованных нами ранее полиморфизмов мтДНК на расширенной выборке больных РС и здоровых лиц позволило выявить пять сочетаний, включающих полиморфизмы митохондриального и ядерного геномов, носительство которых оказывает влияние на риск развития РС. Все установленные сочетания обладают протективными свойствами. В качестве митохондриальных компонентов сочетаний выступают варианты m.4580*G, m.13368*G и m.13708*G, для которых по отдельности мы не наблюдали значимых ассоциаций с РС.

Ранее изучалась вовлеченность в развитие РС полиморфизма m.13708, расположенного в гене пятой субъединицы первого комплекса электрон-транспортной цепи (MT-ND5). Показана ассоциация РС с вариантом m.13708*А для трех популяций жителей европейских стран — испанцев, норвежцев и немцев [17]. В связи с отсутствием диплоидности митохондриального генома, за исключением отдельного явления гетероплазмы, полиморфизмы мтДНК не могут находиться в гетерозиготном состоянии, поэтому альтернативный аллелю риска аллель будет протективным. Таким образом, данные X. Yu и соавт. [17] согласуются с результатами настоящего исследования, поскольку альтернативный аллелю риска m.13708*А аллель m.13708*G, по нашим данным, входит в состав протективного сочетания.

Связь РС с полиморфизмом m.13368, расположенным в гене пятой субъединицы первого комплекса электрон-транспортной цепи (MT-ND5), в явном виде не описана в литературе. Особенности мтДНК являются наследование

по материнской линии и отсутствие рекомбинации. Зачастую можно определить совокупность мутаций, возникших в мтДНК индивида, у его предков по материнской линии или его гаплотип. Группы родственных гаплотипов, присутствующих у индивидов, которые имеют общего предка по материнской линии, принято объединять в гаплогруппы. Вариант m.13368*А является маркером гаплогруппы Т, для которой в исследовании, выполненном на базе предшес-

тующих GWAS [18], была показана номинальная ассоциация с РС ($p < 0,05$, однако не достигало уровня значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$, необходимого в полногеномных исследованиях). Это косвенно согласуется с результатами настоящей работы, поскольку в состав двух выявленных протективных сочетаний входил вариант, противоположный маркеру гаплогруппы Т — m.13368*G.

Связь полиморфизма m.4580 — третьего выявленного нами варианта мтДНК, ассоциированного с РС в составе сочетания, — в литературе не описана.

Ядерными компонентами обнаруженных сочетаний были полиморфизмы в составе генов, кодирующих хемокиновый рецептор CXCR5, мембранный белок CD86 и рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNFRSF1A. Ранее мы описали ассоциацию генов CXCR5 и CD86 с РС при $p < 0,05$, однако ассоциации варианта TNFRSF1A*T в данной выборке пациентов и здоровых лиц (контроль) мы не наблюдали [14]. В настоящем исследовании было показано влияние варианта TNFRSF1A*T на риск развития РС, причем в составе сочетаний с тремя различными вариантами мтДНК. Таким образом, использование мультилокусного анализа увеличивает статистическую мощность исследования, что позволило нам идентифицировать связанный с РС вариант ядерного генома, который не был выявлен индивидуально.

Каждое из найденных сочетаний характеризовалось значением $p_{FLINT} > 0,05$ и ДИ для ФС, пересекающим 1. Таким образом, мы не наблюдали ни взаимного усиления эффектов носительства компонентов сочетаний, ни взаимного их подавления, а взаимодействие компонентов в составе выявленных сочетаний, по-видимому, носит аддитивный характер.

Заключение. Настоящее исследование, проведенное на репрезентативной выборке пациентов с РС и здоровых

лиц (контроль), показано существование пяти сочетаний митохондриальных и ядерных генов, обладающих протективными свойствами. Однако для окончательных выводов о вкладе выявленных митохондриально-ядерных сочетаний в

развитие РС и природе взаимодействия их компонентов результаты настоящей работы нуждаются в воспроизведении на независимых группах пациентов с РС и здоровых лиц в качестве контроля.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karussis D. The Diagnosis of Multiple Sclerosis and the Various Related Demyelinating Syndromes: A Critical Review. *J Autoimmun.* Feb-Mar 2014;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022. Epub 2014 Feb 10.
2. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple Sclerosis Genomic Map Implicates Peripheral Immune Cells and Microglia in Susceptibility. *Science.* 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188.
3. Maher B. Personal Genomes: The Case of the Missing Heritability. *Nature.* 2008 Nov 6;456(7218):18-21. doi: 10.1038/456018a.
4. Campbell G, Mahad DJ. Mitochondrial Dysfunction and Axon Degeneration in Progressive Multiple Sclerosis. *FEBS Lett.* 2018 Apr;592(7):1113-1121. doi: 10.1002/1873-3468.13013. Epub 2018 Mar 25.
5. Kozin MS, Kulakova OG, Favorova OO. Involvement of Mitochondria in Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Biochemistry (Mosc).* 2018 Jul;83(7):813-830. doi: 10.1134/S0006297918070052.
6. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae.* 2012 Jul;4(3):59-71.
7. Dobler R, Dowling DK, Morrow EH, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Pervasive Effects of Germline Mitochondrial Replacement on Components of Health. *Hum Reprod Update.* 2018 Sep 1;24(5):519-34.
8. Sloan DB, Fields PD, Havird JC. Mitonuclear Linkage Disequilibrium in Human Populations. *Proc Biol Sci.* 2015 Sep 22;282(1815):20151704.
9. Zaidi AA, Makova KD. Investigating Mitonuclear Interactions in Human Admixed Populations. *Nat Ecol Evol.* 2019 Feb;3(2):213-22.
10. Morrow EH, Camus MF. Mitonuclear Epistasis and Mitochondrial Disease. *Mitochondrion.* 2017 Jul;35:119-122. doi: 10.1016/j.mito.2017.06.001. Epub 2017 Jun 7.
11. Andrews SJ, Fulton-Howard B, Patterson C, et al. Mitonuclear interactions influence Alzheimer's disease risk. *Neurobiol Aging.* 2020 Mar;87:138.e7-138.e14. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.007. Epub 2019 Sep 24.
12. Schulmann A, Ryu E, Goncalves V, et al. Novel Complex Interactions Between Mitochondrial and Nuclear DNA in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Mol Neuropsychiatry.* 2019 Mar;5(1):13-27. doi: 10.1159/000495658. Epub 2019 Feb 5.
13. Kozin MS, Kulakova OG, Kiselev IS, et al. Variants of Mitochondrial Genome and Risk of Multiple Sclerosis Development in Russians. *Acta Naturae.* Oct-Dec 2018;10(4):79-86.
14. Kiselev I, Bashinskaya V, Baulina N, et al. Genetic Differences Between Primary Progressive and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Impact of Immune-Related Genes Variability. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Apr;29:130-136. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.033. Epub 2019 Jan 24.
15. 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.
16. Barsova RM, Lvovs D, Titov BV, et al. Variants of the Coagulation and Inflammation Genes Are Replicably Associated With Myocardial Infarction and Epistatically Interact in Russians. *PLoS One.* 2015 Dec 10;10(12):e0144190. doi: 10.1371/journal.pone.0144190. eCollection 2015.
17. 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.
18. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2020/27.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа подготовлена в рамках Государственного задания АААА-А19-119042590026-5. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The work has been prepared under State Assignment АААА-А19-119042590026-5. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Козин М.С. <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>

Киселев И.С. <http://orcid.org/0000-0003-3366-4113>

Бойко А.Н. <http://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Кулакова О.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5321-3101>

Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>