

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82  
УДК: 618.19-006.6:575.1(571.56)



Для цитирования: Тихонов Д.Г., Егоров А.Н., Голубенко М.В., Молоков А.Ю., Белявская В.А., Гервас П.А., Скрыбин Н.А. Вариабельность митохондриального генома у больных раком молочной железы в популяции якуток. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 74–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82

For citation: Tikhonov D.G., Egorov A.N., Golubenko M.V., Molokov A.Yu., Belyavskaya V.A., Gervas P.A., Skryabin N.A. Variability of the mitochondrial genome in young Yakut patients with breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 74–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОК

Д.Г. Тихонов<sup>1</sup>, А.Н. Егоров<sup>1</sup>, М.В. Голубенко<sup>2</sup>, А.Ю. Молоков<sup>3</sup>,  
В.А. Белявская<sup>4</sup>, П.А. Гервас<sup>3</sup>, Н.А. Скрыбин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»  
Россия, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>4</sup>ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора  
Россия, 630559, г. Новосибирск, пос. Кольцово

### Аннотация

**Введение.** Популяция саха (якуты) – коренное население Сибири, проживающее на территории Якутии, отличается одним из самых низких в мире уровнем заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). Низкий уровень заболеваемости РМЖ коренного населения Якутии отмечен в ряде публикаций, но до настоящего времени причины этого явления не до конца выяснены. Следует отметить, что изучение факторов, снижающих риск заболевания РМЖ, имеет важное значение для его профилактики. По результатам ряда исследований, у якутов не обнаружено наследственных форм РМЖ, не найдено патогенных вариантов генов *BRCA1/2*, ассоциированных с наследственными синдромами РМЖ и рака яичника (РЯ). В связи с этим мы приняли решение сместить акцент на исследование митохондриального генома больных РМЖ саха методом секвенирования. **Цель исследования** – выявить варианты митохондриального генома, ассоциированные с РМЖ, у пациенток саха. **Материал и методы.** В исследование включено 14 пациенток саха с диагнозом РМЖ, средний возраст составил 49 лет. Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. ДНК-библиотеки готовили с помощью набора Nextera Flex (Illumina, США). Полногеномное секвенирование митохондриального генома выполнялось на приборе MiSeq (Illumina, США) на базе ЦКП Томского НИМЦ. Полученные результаты у больных РМЖ сравнивались с популяционным контролем. **Результаты.** У женщин саха, больных РМЖ, выявлено 159 вариантов митохондриального генома, отличающихся от референсной последовательности митохондриальной ДНК (мтДНК) человека (rCRS). Показана ассоциация вероятно патогенных вариантов м.3736G>A гена *MT-ND1* и м.7279T>C гена *MT-CO1* с РМЖ. Впервые выявлены варианты, предрасполагающие к РМЖ (м.10398A>G; м.14783T>C; м.15043G>A; м.15301G>A). Особенностью митохондриального генома популяций с низким уровнем заболеваемости РМЖ является высокий уровень вариантов мтДНК с изменением длины полицитозинового участка в локусе D310. **Заключение.** Впервые у женщин с РМЖ из популяции саха выявлены варианты мтДНК с изменением длины полицитозинового тракта в локусе D310 и вероятно патогенные варианты м.3736G>A гена *MT-ND1* и м.7279T>C гена *MT-CO1*. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности

дальнейшего изучения роли выявленных вариантов мтДНК в развитии РМЖ на расширенной выборке пациентов саха.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, этническая популяция саха, варианты митохондриальной ДНК, прогнозирование патогенности.

## VARIABILITY OF THE MITOCHONDRIAL GENOME IN YOUNG YAKUT PATIENTS WITH BREAST CANCER

D.G. Tikhonov<sup>1</sup>, A.N. Egorov<sup>1</sup>, M.V. Golubenko<sup>2</sup>, A.Yu. Molokov<sup>3</sup>,  
V.A. Belyavskaya<sup>4</sup>, P.A. Gervas<sup>3</sup>, N.A. Skryabin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.K. Ammosov North-Eastern Federal University

58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences

10, Ushaika River Embankment, Tomsk, 634050, Russia

<sup>3</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>4</sup>State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector"  
pos. Koltsovo, Novosibirsk, 630559, Russia

### Abstract

**Background.** The Sakha (Yakutia) population, the indigenous population of Siberia living in Yakutia, has one of the lowest rates of breast cancer (BC) incidence worldwide. The low BC incidence among the indigenous population of Yakutia has been reported by several authors, but to date the reasons for this phenomenon have not been fully elucidated. It should be noted that the study of factors that reduce the risk of BC is important for its prevention. In several studies, no hereditary BC was found in the Yakuts, and no pathogenic variants of the BRCA1/2 genes associated with hereditary syndromes of breast and ovarian cancers were found. In this regard, we decided to shift the focus to studying the mitochondrial genome of Sakha BC patients using the sequencing method. **The purpose of the study** was to identify BC-associated mitochondrial genome variants in Sakha patients. **Material and Methods.** The study included 14 Sakha patients diagnosed with BC. The median age of the patients was 49 years. DNA isolation was performed using phenol-chloroform extraction. DNA libraries were prepared using the Nextera Flex kit (Illumina, USA). Whole-genome sequencing of the mitochondrial genome was performed on a MiSeq instrument (Illumina, USA) in the Shared Use Centre of the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Centre of the Russian Academy of Sciences. The results obtained in BC patients were compared with those of control subjects. **Results.** In Sakha women with BC, 159 mitochondrial genome variants that differed from the human mitochondrial DNA (mtDNA) reference sequence (rCRS) were identified. Likely pathogenic variants m.3736G>A of the *MT-ND1* gene and m.7279T>C of the *MT-CO1* gene were shown to be associated with BC. For the first time, variants predisposing to BC (m.10398A>G; m.14783T>C; m.15043G>A; m.15301G>A) were identified. A distinctive feature of the mitochondrial genome of populations with a low BC incidence is a high level of mtDNA variants with changes in the length of the polycytosine region in the D310 locus. **Conclusion.** For the first time, mtDNA variants with changes in the length of the polycytosine tract in the D310 locus and likely pathogenic variants m.3736G>A of the *MT-ND1* gene and m.7279T>C of the *MT-CO1* gene were identified in Sakha BC women. The data obtained indicate that further studies on the role of the identified mtDNA variants in the development of BC using a larger sample of Sakha patients are required.

**Key words:** breast cancer, Sakha population, mitochondrial DNA variants, pathogenicity prediction.

### Введение

Якуты (самоназвание саха) – коренное население Сибири с очень низким уровнем заболеваемости РМЖ [1–3]. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РМЖ коренного женского населения Республики Саха (Якутия) составляют 17,68 на 100 000 населения, что ниже показателей других сибирских этносов

(Республика Бурятия – 26,63; Республика Тыва – 24,02; Республика Алтай – 26,31) и ниже, чем в других регионах РФ (Центральный федеральный округ – 28,10; Северо-Западный федеральный округ – 29,09) [4].

В литературе нет информации о патогенных мутациях генов BRCA1/2, ассоциированных с РМЖ в популяции саха. Известно, что мутации генов

*BRCA* этноспецифичны, есть сведения об отсутствии часто встречаемых мутаций генов *BRCA1/2* в популяции саха, а в работе П.А. Гервас и соавт. сообщается о новой мутации гена *PALB2* у молодой пациентки саха с РМЖ с отягощенным онкологическим анамнезом [5–6]. В литературе нами найдена информация об исследованиях по поиску каузативных мутаций при РМЖ в популяции саха методом ПЦР в режиме реального времени с применением метода таргетного высокопроизводительного секвенирования, при этом патогенных мутаций не выявлено. В связи с этим мы приняли решение исследовать митохондриальный геном больных РМЖ саха методом секвенирования. Так, в литературе описаны наследуемые заболевания в результате повреждений мтДНК, такие как оптическая нейропатия Лебера, синдром MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), синдром MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), синдром MIDD (maternally inherited diabetes and deafness), а также злокачественные новообразования [7]. Нами впервые определены варианты митохондриального генома у представительниц якутского этноса, больных раком молочной железы.

**Цель исследования** – выявить варианты митохондриального генома, ассоциированные с РМЖ, у пациенток этнической группы саха.

#### Материал и методы

В исследование включено 73 пациентки с диагнозом РМЖ/РЯ, в возрасте от 22 до 79 лет (средний возраст – 49 лет), принадлежащих к якутской этнической группе. Диагноз был морфологически верифицирован. Пациентки подписали информированное согласие на участие в данном исследовании и были протестированы на наличие частых мутаций генов *BRCA1/2*. Далее из 73 больных отобрано 22 пациентки с учетом отягощенного семейного анамнеза. Материал 22 пациенток протестирован на наличие патогенных мутаций 27 генов, ассоциированных с онкологическим синдромом (данные не представлены). Далее с учетом данных таргетного секвенирования и требований к материалу отобрано 14 образцов мтДНК пациенток с РМЖ/РЯ для секвенирования митохондриального генома.

Клинический материал забирали с помощью стерильных одноразовых пробирок Vacutest K3 ЭДТА объемом 4 мл. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Полную последовательность мтДНК амплифицировали в виде двух перекрывающихся фрагментов длиной 9065 п.н. и 11170 п.н., используя набор реагентов для амплификации длинных фрагментов «BioMaster LR HS-ПЦР» (ООО «Биолабмикс», г. Новосибирск). ДНК-библиотеки на основе полученных ПЦР-продуктов готовили с помощью набора Nextera Flex (Illumina, США). Секвенирование

выполняли на приборе MiSeq (Illumina, США), используя набор реагентов с парными прочтениями 2x150 нуклеотидов (MiSeq Micro Kit v.2 300 cycles). Варианты мтДНК определяли после выравнивания полученных последовательностей на референсную последовательность мтДНК человека (rCRS). Для проведения секвенирования было использовано оборудование ЦКП «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН.

Полученные результаты сравнивались с популяционным контролем 210 полных митогеномов саха, полученных в результате проведения популяционных исследований и размещенных в базе данных нуклеотидных последовательностей – GenBank [8–17]. Чтобы идентифицировать редкие варианты, мы определили варианты с частотами аллелей <0,5 % как редкие, а с частотами >0,5 % – как распространенные по данным частоты минорных аллелей (MAF) dbSNP и Mitomap. На основе обнаруженных вариантов мтДНК в качестве исходных данных каждый индивид был отнесен к определенной митохондриальной гаплогруппе с помощью алгоритма HaploGrep (v2.4.0), основанного на PhyloTree17 [18].

Мы провели прогнозирование патогенности найденных нами мутаций. Возможное влияние аминокислотной замены на структуру и функции белка определяли по базам данных dbSNP, ClinVar, Mitomap и предикторным инструментам PolyPhen2 transf, SIFT transf, MutationAssessor transf, CHASM и MitImpact 3D [19–20]. Мы также использовали критерии патогенности, опираясь на «Рекомендации Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии» и российское «Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования» [21–22].

Было проведено ассоциативное исследование «случай-контроль» между пациентами с РМЖ и популяционным контролем (GenBank). Различия частот при РМЖ и в контрольной группе сравнивались для оценки ассоциаций отдельных вариантов мтДНК с риском РМЖ (критерий  $\chi^2$ ). Значимым считались отличия при значении  $p < 0,05$  с учетом поправки Йейтса. Величина эффекта для ассоциации измерялась как отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

#### Результаты

У больных РМЖ выявлено 159 вариантов митохондриального генома по сравнению с референсной последовательностью мтДНК (rCRS) [23]. Из них 147 транзиций, 5 трансверсий, 5 инсерций и 2 делеции. Некодирующий регион мтДНК содержал 34 варианта, кодирующий регион – 105, из них 13 миссенс-мутации, локус rRNA имел 16 вариантов, tRNA – 4 варианта. Варианты мтДНК пациенток саха с РМЖ были отнесены к определенной ми-

тохондриальной гаплогруппе в зависимости от возраста (табл. 1).

Сравнительный анализ полученных данных пациенток саха с РМЖ с популяционным контролем (представленным 210 митогеномами саха), с базами данных dbSNP, ClinVar и Mitomap позволил выделить ряд вариантов – новых, неопределенного значения, вероятно патогенных (табл. 2). Особого внимания заслуживают 2 варианта – варианты локуса D310 и m.3107N>T, – для которых установлена ассоциация с риском развития РМЖ (p=0,002 и p=0,001 соответственно). Также нами впервые обнаружены новые варианты мтДНК в популяции саха, так как они отсутствовали в популяцион-

ном контроле. Данные варианты (m.14692A>G, m.8943C>T, m.9932G>A) являются доброкачественными и не включены в табл. 2.

Далее 13 миссенс-вариантов кодирующей части мтДНК больных РМЖ в популяции саха были проанализированы с помощью программных инструментов, предсказывающих влияние на функцию белков (табл. 3). У двух пациенток с отсутствием изменений длины полицитозинового участка по сравнению с rCRS имеются локальные мутации и новая мутация 16S rRNA, которая отсутствует в базах данных, включая популяционный контроль (больная 43 лет, саха – m.12372G>A, m.16235A>G и больная 43 лет, саха – m.16274G>A).

Таблица 1/Table 1

**Гаплогруппы мтДНК у пациенток саха с РМЖ в зависимости от возраста**  
**MtDNA haplogroups in Sakha patients with breast cancer depending on age**

Возрастные группы (годы)/ Age groups (years)	Число больных РМЖ/ Number of breast cancer patients	Гаплогруппы мтДНК/ mtDNA haplogroups
30–39	2	M7c1a1b1, D5a2a2
40–49	9	D5a2a2, C4a1a4a (2)*, C4a, C5b1b1, C4b1, D4i2, G2a2, G2a1
50–59	3	D4c1b1, W3a1d, C4a2a1b
60 и старше/60 and older	–	
Всего/ Total	14	

Примечания: \* – в скобках количество пациенток; таблица составлена авторами.

Notes: \* – number of patients in brackets; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Варианты мтДНК, ассоциированные с РМЖ у пациенток саха, согласно базам данных dbSNP, ClinVar, Mitomap и популяционного контроля**

**Variants associated with breast cancer in Sakha patients according to the dbSNP, ClinVar, Mitomap and population control databases**

Вариант мтДНК/ mtDNA variant	Контроль (n=210)/ Control, (n=210)	РМЖ (n=14)/ BC (n=14)	ОШ/ OS	95 % ДИ ОШ/ 95% CI OR	Станд. ошибка ОШ (S)/ Std. error OR (S)	Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса/ $\chi^2$ Chi-square test with Yates correction	Уровень значимости с поправкой Йейтса/Точный тест Фишера*/ Significance level with Yates correction/Fisher's exact test *	dbSNP/ ClinVar	Mitomap
D310 (303–315)	80 (0,38 %)	12 (0,86 %)	9,75	2,13–44,70	0,78	10,408	0,002	–	–
3107N>T	0	2 (0,14 %)	–	–	–	–	0,004*	–	–
3736G>A‡	1 (0,005 %)	1 (0,07 %)	16,08	0,95–271,86	1,44	1,211	0,118*	<b>V/B</b>	<b>PP</b>
7279T>C	0	1 (0,07 %)	–	–	–	3,281	0,938*	<b>VUS/ VUS</b>	<b>PP</b>
13926T>C	1 (0,005 %)	1 (0,07 %)	16,08	0,95–271,86	1,44	1,211	0,118*	<b>VUS/ VUS</b>	NA
14783T>C‡	155 (0,74 %)	13 (0,93 %)	4,61	0,59–36,09	1,05	1,625	0,203	<b>V/LP**</b>	NA
15043G>A‡	155 (0,74 %)	13 (0,93 %)	4,61	0,59–36,09	1,05	1,625	0,203	<b>LP/LP**</b>	NA
15301G>A‡	154 (0,73 %)	13 (0,93 %)	4,73	0,60–36,97	1,05	1,708	0,192	<b>LP/LP**</b>	NA
15784T>C‡	7 (0,03 %)	1 (0,07 %)	2,1	0,31–14,00	0,97	0,000	0,326*	<b>LP/LP**</b>	NA

Примечания: **V** – benign (доброкачественный); **PP** – Possibly pathogenic (возможно патогенный); **VUS** – Variant of uncertain significance (вариант неопределенной значимости); **LP** – Likely pathogenic (вероятно патогенный); \*\* – семейный рак молочной железы; NA – Not available (нет сведений); ‡ – полиморфизмы, определяющие гаплогруппу мтДНК; таблица составлена авторами.

Notes: BC – breast cancer **V** – benign; **PP** – Possibly pathogenic; **VUS** – Variant of uncertain significance; **LP** – Likely pathogenic; \*\* Family cancer of breast; NA – Not available; ‡ – polymorphisms that determine the mtDNA haplogroup; created by the authors.

### Обсуждение

Впервые в популяции саха у пациенток с РМЖ проведены исследования митохондриального генома методом высокопроизводительного секвенирования. Выявлено 159 вариантов митохондриального генома по сравнению с референтной последовательностью мтДНК (rCRS) [24]. Из них 147 транзиций, 5 трансверсий, 5 инсерций и 2 делеции. Некодирующий регион мтДНК сохранил 34 варианта, кодирующий регион – 105, из них 13 миссенс-мутации, локус rRNA имеет 16 вариантов, tRNA 4 варианта. Сравнительный анализ полученных данных пациенток саха с РМЖ с популяционным контролем (представлен 210 митохондами саха), с данными баз данных dbSNP, ClinVar и Mitomap позволил выделить ряд вариантов (редкие, новые, неопределенного значения, вероятно патогенные и др.).

Впервые в популяции саха у пациенток с РМЖ выявлено изменение длины микросателлитного локуса (в данном случае полицитозинового тракта) в контрольном регионе мтДНК (локус D310), что статистически значимо отличается от популяционного контроля (табл. 2) [8–17]. Полицитозинный тракт мтДНК между 303–315 нуклеотидами обозначается D310, а регион между 299–315 нуклеотидами называется консервативным блоком 2 (Conservative blocks 2, CSB2). При злокачественных новообразованиях отмечается нестабильность микросателлитных локусов [25], в том числе локуса D310 в контрольном регионе при РМЖ [26–27]. Контрольный регион имеет важное значение в регуляции репликации и транскрипции мтДНК, поэтому любые изменения нуклеотидов в этом локусе могут способствовать появлению соматических мутаций и гетероплазмии, тем самым инициируя канцерогенез [28]. Полученные результаты согласуются с литературой. Так, в работе В.С. Сухорукова и соавт. (2015) приведены данные о том, что точечные мутации нуклеотидов в положении 310, 315 в D-петле (контрольный регион) были ассоциированы с повышенным наследственным риском РМЖ [7]. Авторы высказали предположение, что анализ вариантов в D-петле может помочь в предсказании повышенного риска данного заболевания, способствовать его ранней диагностике и выбору оптимального метода лечения.

Нами впервые найдены варианты m.14783T>C; m.15043G>A; m.15301G>A; m.15784T>C гена *MT-CYB*, которые определяют одну из гаплогрупп мтДНК, частота по Mitomap варьирует от 3,266 до 20,189 %, в базе данных ClinVar обозначены как вероятно патогенные и связанные с РМЖ. Впервые среди больных РМЖ популяции саха выявлены редкие варианты мтДНК с частотой менее 0,5 % по данным dbSNP (m.3736G>A, m.7279T>C, m.13926T>C, m.15784T>C). Вариант m.3736G>A гена *MT-ND1* (Mitochondrially Encoded NADH:Ubiquinone Oxidoreductase Core Subunit 1) описан как миссенс-вариант p.V144I, частота встречаемости, согласно

Mitomap, 0,177 %. Китайские исследователи у 10 семей с этим вариантом мтДНК описали синдром LHON (Leber hereditary optic neuropathy) с пенетрантностью 53,4 % [29]. Вариант m.7279T>C гена *MT-COI* (Mitochondrially Encoded Cytochrome C Oxidase subunit I) описан как миссенс-вариант p.F459S. В базе данных Mitomap определяется как возможно патогенный, частота встречаемости 0,003 %. Вариант не является полиморфизмом, определяющим гаплогруппу мтДНК. Вариант m.13926T>C гена *MT-ND5* (Mitochondrially Encoded NADH:Ubiquinone Oxidoreductase Core Subunit 5), синонимичный вариант p.P530P, в двух базах данных определяется как вариант неопределенной значимости, а в Mitomap нет сведений, частота по Mitomap 0,092 %. Вероятно, в популяции саха этот вариант не является патологическим.

Интересной находкой также является редкий вариант m.14692A>G гена *MT-TE* (Mitochondrially Encoded TRNA-Glu (GAA/G)), не включенный в табл. 2. В нашем случае данный вариант обнаружен у пациентки с РМЖ, 50 лет, саха, страдающей сопутствующим сахарным диабетом. Следует отметить, что M. Wang et al. сообщили о трех семьях в Китае с этим вариантом мтДНК с материнской передачей диабета и глухоты [30]. В дальнейшем требуется более углубленное исследование этого редкого варианта на предмет взаимосвязи с РМЖ. В табл. 2 также не включен вариант m.10398A>G, согласно данным литературы, этот вариант ассоциирован с РМЖ, однако информация противоречива [31].

Мы изучили вероятное влияние 13 миссенс-вариантов митогенома человека на белок, используя MitImpact 3D [23] и предикторы прогнозирования (PolyPhen2 transf, SIFT transf, MutationAssessor transf и CHASM) (табл. 3). Было обнаружено, что миссенс-варианты m.3505A>G и m.3736A гена *ND1*; m.4833A>G и m.5301A>G гена *ND2* влияют на функцию белка, хотя предиктор CHASM определил все варианты как нейтральные. Следует отметить, что варианты m.3505A>G, m.3736G>A и m.4833A>G являются полиморфизмами, определяющими гаплогруппу, и встречаются, согласно данным Mitomap, в 1,38; 0,18 и 4,62 % соответственно. Относительно редко встречающимися вариантами митогенома являются m.3736G>A (0,182 %) и m.5301A>G (0,818 %). Как мы отметили выше, m.3736G>A в базе данных Mitomap обозначен как возможно патогенный. Таким образом, для уточнения функциональной значимости данных вариантов в патогенезе РМЖ у пациентов популяции саха необходимо проводить исследования *in vitro*.

Согласно данным литературы, мутации мтДНК, наблюдаемые при раке, можно подразделить на 2 варианта: тяжелые и функциональные. Первые выступают «индукторами» рака, а вторые – «адаптерами», способствующими выживанию раковых клеток в изменившихся условиях окружения [32]. Функциональные – это: а) наследуемые семейные;

Таблица 3/Table 3

**Оценка патогенности миссенс-вариантов мтДНК у больных РМЖ женщин этнической группы саха**  
**Assessment of the pathogenicity of mtDNA missense variants in women with breast cancer of the Sakha ethnic group**

п/№	Варианты мтДНК/ mtDNA variants	MitImpact (Специфичные для рака предикторы)/ MitImpact (Cancer-specific predictors)				Итого (сумма баллов*)/ Total (sum points*)
		PolyPhen2 transf	CHASM	SIFT transf	Mutation Assessor transf	
1	3505A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Высокое воздействие / High Impact	Среднее воздействие/ Average impact	4
2	3736G>A†	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	3
3	4833A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	3
4	5046G>A	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
5	5301A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	3
6	5442T>C	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
7	7279T>C	Низкое воздействие/ Low impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	2
8	9007A>G	Низкое воздействие/ Low impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	2
9	10398A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
10	13759G>A	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
11	14766C>T	н/д/ n/d	Нейтральный/ Neutral	н/д/ n/d	н/д/ n/d	
12	15326A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
13	15884G>C	Низкое воздействие/ Low impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	2

Примечания: \* – баллы: нейтральный – 0; среднее воздействие – 1; высокое воздействие – 2; в итоговой строке они суммируются; † – возможно патогенный вариант по базе данных Mitomap; н/д – нет данных; таблица составлена авторами.

Notes: \* – Points: neutral – 0; medium impact – 1, high impact – 2, they are summed up in the final line; † – Possibly pathogenic variant according to the Mitomap database; n/d – no data; created by the authors.

б) наследуемые древние варианты (определяющие гаплогруппу); в) соматические мутации, возникающие в отдельных клетках [33]. Выявленные в настоящем исследовании варианты митохондриального генома у больных РМЖ имеют функциональный характер и, вероятно, не являются индукторами рака. Можно предположить, что изменение длины полицитозинового тракта в контрольном регионе

мтДНК в локусе D310 вызывает ошибки в репликации и чаще способствует появлению клеток с соматическими мутациями, перешедших на анаэробное питание, инициируя канцерогенез.

В данном исследовании впервые рассмотрена вариабельность митохондриального генома у больных РМЖ в популяции саха. Установлено, что среди больных РМЖ значительно чаще встречаются из-

менения длины полицитозинового тракта в локусе D310. Возможно, патогенными и ассоциированными с РМЖ являются 2 варианта, выявленные нами в этом исследовании: m.3736G>A гена *MT-ND1* и m.7279T>C гена *MT-CO1*.

Особенностью митохондриального генома популяций с низким уровнем заболеваемости РМЖ является высокий уровень вариантов мтДНК, описанных в литературе как варианты, предрасполагающие к развитию РМЖ: m.10398A>G; m.14783T>C; m.15043G>A; m.15301G>A. Мы предполагаем, что низкий уровень заболеваемости РМЖ характеризует естественный уровень заболеваемости в отсутствие современных факторов риска (современное репродуктивное поведение, использование гормональных противозачаточных средств, низкий уровень физической активности и грудного

вскармливания) [34]. Мы можем предположить, что потенциал вариантов мтДНК, предрасполагающих к развитию РМЖ, может не реализоваться при низком уровне его факторов риска.

### Заклучение

Впервые определены аллели митохондриального генома у женщин, больных РМЖ, принадлежащих к якутской этнической группе. У женщин с РМЖ из этноса саха выявлены варианты мтДНК с изменением длины полицитозинового тракта в локусе D310 и вероятно патогенные варианты m.3736G>A гена *MT-ND1* и m.7279T>C гена *MT-CO1*. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения роли выявленных вариантов мтДНК в развитии РМЖ на расширенной выборке пациентов саха.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М., 2014. 40 с. [Petrova G.V., Greцова O.P., Kaprin A.D., Starinskij V.V. Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow, 2014. 40 p. (in Russian)].
- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Иванов П.М., Николаева Т.И. Особенности заболеваемости раком молочной железы коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия). Сибирский онкологический журнал. 2007; 3: 69–72. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ivanov P.M., Nikolaeva T.I. Breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers in Sakha Republic (Yakutia). Siberian Journal of Oncology. 2007; 3: 69–72. (in Russian)].
- Николаева Т.И., Писарева Л.Ф., Иванов П.М., Иванова Ф.Г. Факторы риска развития рака молочной железы в Республике Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал. 2010; 1(29): 46–7. [Nikolaeva T.I., Pisareva L.F., Ivanov P.M., Ivanova F.G. Risk factors for the development of breast cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2010; 1(29): 46–7. (in Russian)].
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
- Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(2): 102–8. [Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panferova E.V., Pisareva L.F., Cherdynitseva N.V. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(2): 102–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108.
- Гервас П.А., Молоков А.Ю., Зарубин А.А., Иванова А.А., Тихонов Д.Г., Киприянова Н.С., Егоров А.Н., Жуйкова Л.Д., Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б., Белявская В.А., Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Новая мутация в гене PALB2, ассоциированная с наследственным раком молочной железы у молодой пациентки, принадлежащей к якутской этнической группе. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 72–9. [Gervas P.A., Molokov A.Yu., Zarubin A.A., Ivanova A.A., Tikhonov D.G., Kipriyanova N.S., Egorov A.N., Zhuikova L.D., Shefer N.A., Topolnitskiy E.B., Belyavskaya V.A., Pisareva L.F., Choyznzonov E.L., Cherdynitseva N.V. A novel germline mutation of the PALB2 gene in a young Yakut breast cancer woman. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 72–9. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-72-79.
- Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60(3): 10–20. [Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015; 60(3): 10–20. (in Russian)].
- Duggan A.T., Whitten M., Wiebe V., Crawford M., Butthof A., Spitsyn V., Makarov S., Novgorodov I., Osakovsky V., Pakendorf B. Investigating the prehistory of Tungusic peoples of Siberia and the Amur-Ussuri region with complete mtDNA genome sequences and Y-chromosomal markers. PLoS One. 2013; 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0083570.
- Pala M., Olivieri A., Achilli A., Accetturo M., Metspalu E., Reidla M., Tamm E., Karmin M., Reisberg T., Hooshiar Kashani B., Perego U.A., Carossa V., Gandini F., Pereira J.B., Soares P., Angerhofer N., Rychkov S., Al-Zahery N., Carelli V., Sanati M.H., Houshmand M., Hatina J., Macaulay V., Pereira L., Woodward S.R., Davies W., Gamble C., Baird D., Semino O., Vilems R., Torroni A., Richards M.B. Mitochondrial DNA signals of late glacial recolonization of Europe from near eastern refugia. Am J Hum Genet. 2012; 90(5): 915–24. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.003.
- Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Perkova M., Litvinov A., Grzybowski T., Dambueva I., Skonieczna K., Rogalla U., Tsybovsky I., Zakharov I. Western Eurasian ancestry in modern Siberians based on mitochondrial data. BMC Evol Biol. 2014; 14. doi: 10.1186/s12862-014-0217-9.
- Fedorova S.A., Reidla M., Metspalu E., Metspalu M., Rootsi S., Tambets K., Trofimova N., Zhadanov S.I., Hooshiar Kashani B., Olivieri A., Voevoda M.I., Osipova L.P., Platonov F.A., Tomsky M.I., Khusnutdinova E.K., Torroni A., Vilems R. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. BMC Evol Biol. 2013; 13. doi: 10.1186/1471-2148-13-127.
- Ingman M., Gyllenstein U. Rate variation between mitochondrial domains and adaptive evolution in humans. Hum Mol Genet 2007; 16(19): 2281–7. doi: 10.1093/hmg/ddm180.
- Achilli A., Rengo C., Battaglia V., Pala M., Olivieri A., Fornarino S., Magri C., Scozzari R., Babudri N., Santachiara-Benerecetti A.S., Bandelt H.J., Semino O., Torroni A. Saami and Berbers—an unexpected mitochondrial DNA link. Am J Hum Genet. 2005; 76(5): 883–6. doi: 10.1086/430073.
- Derenko M., Malyarchuk B., Grzybowski T., Denisova G., Dambueva I., Perkova M., Dorzhu C., Luzina F., Lee H.K., Vanecsek T., Vilems R., Zakharov I. Phylogeographic analysis of mitochondrial DNA in northern Asian populations. Am J Hum Genet. 2007; 81(5): 1025–41. doi: 10.1086/522933.
- Derenko M., Malyarchuk B., Grzybowski T., Denisova G., Rogalla U., Perkova M., Dambueva I., Zakharov I. Origin and post-glacial dispersal of mitochondrial DNA haplogroups C and D in northern Asia. PLoS One. 2010; 5(12). doi: 10.1371/journal.pone.0015214.
- Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Perkova M., Rogalla U., Grzybowski T., Khusnutdinova E., Dambueva I., Zakharov I. Complete mitochondrial DNA analysis of eastern Eurasian haplogroups rarely found in populations of northern Asia and eastern Europe. PLoS One. 2012; 7(2). doi: 10.1371/journal.pone.0032179.
- Lippold S., Xu H., Ko A., Li M., Renaud G., Butthof A., Schröder R., Stoneking M. Human paternal and maternal demographic histories: insights from high-resolution Y chromosome and mtDNA sequences. Investig Genet. 2014; 5: 13. doi: 10.1186/2041-2223-5-13.
- Weissensteiner H., Pacher D., Kloss-Brandstätter A., Forer L., Specht G., Bandelt H.J., Kronenberg F., Salas A., Schönherr S. HaploGrep 2: mitochondrial haplogroup classification in the era of high-throughput sequencing. Nucleic Acids Res. 2016; 44: 58–63. doi: 10.1093/nar/gkw233.
- Lott M.T., Leipzig J.N., Derbeneva O., Xie H.M., Chalkia D., Sarmady M., Procaccio V., Wallace D.C. mtDNA Variation and Analysis Using Mitomap and Mitomaster. Curr Protoc Bioinformatics. 2013; 44(123). doi: 10.1002/0471250953.bi0123s44.
- Castellana S., Biagini T., Petrizelli F., Parca L., Panzironi N., Caputo V., Vescovi A.L., Carella M., Mazza T. MitImpact 3: modeling the residue interaction network of the Respiratory Chain subunits. Nucleic Acids Res. 2021; 49: 1282–8. doi: 10.1093/nar/gkaa1032.

21. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D., Das S, Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
22. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18(2): 3–23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (Update 2018, Vol. 2). 2019; 18(2): 3–23. (in Russian)]. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
23. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet.* 1999; 23(2): 147. doi: 10.1038/13779.
24. Ingman M., Gyllensten U. mtDB: Human Mitochondrial Genome Database, a resource for population genetics and medical sciences. *Nucleic Acids Res.* 2006; 34: 749–51. doi: 10.1093/nar/gkj010.
25. Sanchez-Cespedes M., Parrella P., Nomoto S., Cohen D., Xiao Y., Esteller M., Jeronimo C., Jordan R.C., Nicol T., Koch W.M., Schoenberg M., Mazzarelli P., Fazio V.M., Sidransky D. Identification of a mononucleotide repeat as a major target for mitochondrial DNA alterations in human tumors. *Cancer Res.* 2001; 61(19): 7015–9.
26. Tipiriseti N.R., Govatiati S., Pullari P., Malempati S., Thupurani M.K., Perugu S., Guruvaiah P., Rao K.L., Digumarti R.R., Nallanchakravarthula V., Bhanoori M., Satti V. Mitochondrial control region alterations and breast cancer risk: a study in South Indian population. *PLoS One.* 2014; 9(1). doi: 10.1371/journal.pone.0085363.
27. Yacoubi Loueslati B., Troudi W., Cherni L., Rhomdhane K.B., Mota-Vieira L. Germline HVR-II mitochondrial polymorphisms associated with breast cancer in Tunisian women. *Genet Mol Res.* 2010; 9(3): 1690–700. doi: 10.4238/vol9-3gmr778.
28. Тихонов Д.Г., Винокуров М.М., Киприянова Н.С., Голубенко М.В. Роль митохондрий в развитии рака молочной железы. *Российский онкологический журнал.* 2022; 27(1): 5–19. [Tikhonov D.G., Vinokurov M.M., Kipriyanova N.S., Golubenko M.V. The role of mitochondria in the development of breast cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2022; 27(1): 5–19. (in Russian)]. doi: 10.17816/onco110904.
29. Zou Y, Jia X., Zhang A.M., Wang W.Z., Li S., Guo X., Kong Q.P., Zhang Q., Yao Y.G. The MT-ND1 and MT-ND5 genes are mutational hotspots for Chinese families with clinical features of LHON but lacking the three primary mutations. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 399(2): 179–85. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.07.051.
30. Ma J., Coarfa C., Qin X., Bonnen P.E., Milosavljevic A., Versalovic J., Aagaard K. mtDNA haplogroup and single nucleotide polymorphisms structure human microbiome communities. *BMC Genomics.* 2014; 15: 257. doi: 10.1186/1471-2164-15-257.
31. Verma R.K., Kalyakulina A., Giuliani C., Shinde P., Kachhvhah A.D., Ivanchenko M., Jalan S. Analysis of human mitochondrial genome co-occurrence networks of Asian population at varying altitudes. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 133. doi: 10.1038/s41598-020-80271-8.
32. Brandon M., Baldi P., Wallace D.C. Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene* 2006; 25(34): 4647–62. doi: 10.1038/sj.onc.1209607.
33. Kopsinski P.K., Singh L.N., Zhang S., Lott M.T., Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21(7): 431–45. doi: 10.1038/s41568-021-00358-w.
34. Тихонов Д.Г., Молоков А.Ю., Белявская В.А., Ананина О.А., Гervas П.А. Эндемические и экзогенные факторы риска, влияющие на уровень заболеваемости населения Якутии раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(3): 5–15. [Tikhonov D.G., Molokov A.Yu., Belyavskaya V.A., Ananina O.A., Gervas P.A. Endogenous and exogenous risk factors affecting the incidence of breast cancer in the population of Yakutia. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(3): 5–15. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-5-15.

Поступила/Received 01.11.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 15.11.2023

Принята к публикации/Accepted 01.12.2023

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тихонов Дмитрий Гаврилович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ здоровья, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 5271-4123. ORCID: 0000-0003-3385-9471.

**Егоров Андрей Николаевич**, лаборант лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). ORCID: 0000-0003-4610-7105.

**Голубенко Мария Владимировна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-7692-9954.

**Молоков Алексей Юрьевич**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-1475-1185.

**Белявская Валентина Александровна**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 6701653852.

**Гervas Полина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Скрябин Николай Алексеевич**, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-2491-3141.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Тихонов Дмитрий Гаврилович**: разработка дизайна исследования, статистическая обработка материала, анализ полученных результатов, написание текста статьи.

**Егоров Андрей Николаевич**: статистическая обработка материалов и обзор публикаций по теме статьи.

**Голубенко Мария Владимировна**: секвенирование митохондриального ДНК, биоинформационный анализ полученных данных.

**Молоков Алексей Юрьевич**: получение данных для анализа, подготовка материалов для секвенирования, написание текста статьи.

**Белявская Валентина Александровна**: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.



**Гервас Полина Анатольевна:** получение данных для анализа, подготовка материалов для секвенирования.

**Скрябин Николай Алексеевич:** секвенирование митохондриального ДНК, биоинформационный анализ полученных данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы

### **Финансирование**

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-20032). Секвенирование митохондриального генома выполнено на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом медицинского института Северо-Восточного федерального университета (Россия, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58), протокол № 36 от 14.09.2022 г.*

### **Информированное согласие**

*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry G. Tikhonov**, MD, Professor, Chief Researcher, Research Institute of Health, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3385-9471.

**Andrey N. Egorov**, Laboratory Assistant, Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4610-7105.

**Maria V. Golubenko**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7692-9954.

**Alexey Yu. Molokov**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1475-1185.

**Valentina A. Belyavskaya**, Professor, Leading Researcher, State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6701653852.

**Polina A. Gervas**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Nikolay A. Skryabin**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2491-3141.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Dmitry G. Tikhonov:** development of the study design, statistical analysis, analysis of the results obtained, writing of the manuscript.

**Andrey N. Egorov:** statistical analysis, literature review.

**Maria V. Golubenko:** mitochondrial DNA sequencing, bioinformation analysis of the data obtained.

**Alexey Yu. Molokov:** data collection, preparing materials for sequencing, writing of the text of the manuscript.

**Valentina A. Belyavskaya:** data analysis, editing of the manuscript.

**Polina A. Gervas:** data collection, preparing materials for sequencing.

**Nikolay A. Skryabin:** sequencing of mitochondrial DNA, bioinformation analysis of the obtained data.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be responsible for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

### **Funding**

*The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20032). Sequencing of the mitochondrial genome was carried out at the Center for Shared Use of Scientific Equipment “Medical Genomics” at Tomsk National Research Medical Center.*

### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

### **Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova (58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia), protocol No. 36 dated September 14, 2022*

### **Voluntary informed consent**

*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*