



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-236-242>
УДК 616.12-005.4-008.318:576.311.347

Возможная роль митохондриальной дисфункции в аритмогенезе при ишемической болезни сердца

В.А. Корепанов, Т.Ю. Реброва, Т.А. Атабеков, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634027, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) как в России, так и в мире. Хроническое течение ИБС ведет к нарушению электрической стабильности миокарда и развитию аритмий, в том числе жизнеугрожающих, неблагоприятным исходом которых может стать наступление внезапной сердечной смерти. Сократительная активность кардиомиоцитов поддерживается за счет работы митохондрий, синтезирующих аденозинтрифосфат (АТФ), необходимый для работы сократительных белков и ион-транспортных систем клетки. В норме митохондрии всех клеток организма имеют одинаковые функциональные возможности ввиду носительства одинакового генома. Следовательно, можно оценить активность дыхания митохондрий кардиомиоцитов по дыханию митохондрий из лейкоцитов периферической крови.

Цель: сравнить дыхательную активность митохондрий лейкоцитов периферической крови у пациентов с диагнозом ИБС и ИБС с развившимися нарушениями ритма сердца (НРС).

Материал и методы. В исследованные группы вошли 45 пациентов с ИБС без НРС и 39 пациентов с ИБС, осложненной НРС. Митохондрии выделяли из лейкоцитов периферической крови дифференциальным центрифугированием. Измеряли скорость убыли кислорода в пируват-малатном и сукцинатном инкубационных буферах при внесении изолированных митохондрий, а также при внесении в среду пальмитиновой кислоты. Определяли скорость потребления кислорода (СПК) для метаболических состояний V3 (активное фосфорилирующее) и V4 (нефосфорилирующее), и на их основе производили расчет коэффициента дыхательного контроля по формуле V3/V4.

Результаты. СПК у митохондрий пациентов с неосложненной ИБС и ИБС с НРС не имела достоверных различий в обоих инкубационных буферах. При внесении пальмитиновой кислоты у митохондрии больных ИБС без НРС значительно повышались СПК в обеих средах инкубации. Митохондрии больных ИБС с НРС на фоне добавления пальмитиновой кислоты не изменяли СПК в обоих метаболических состояниях.

Заключение. На основании полученных данных можно заключить, что функциональные возможности митохондрий при осложненном течении ИБС исчерпаны, что проявляется в неспособности увеличить синтез АТФ в ответ на внесение дополнительных субстратов.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, митохондрии, пальмитиновая кислота, потребление кислорода, активность дыхания.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	финансирование отсутствует.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол исследования № 219 от 26.10.2021 г.). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Атабеков Т.А., Афанасьев С.А. Возможная роль митохондриальной дисфункции в аритмогенезе при ишемической болезни сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):236–242. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-236-242 .

Potential role of mitochondrial dysfunction in arrhythmogenesis in coronary artery disease

Viacheslav A. Korepanov, Tatiana Y. Rebrova, Taniel A. Atabekov,
Sergey A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., 634027, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Introduction. Coronary artery disease (CAD) continues to be the most common pathology in the structure of cardiovascular diseases over the past decades, both in Russia and around the world. In the normal condition, the mitochondria of all body cells have the same function capabilities due to the carriage of the same genome. Therefore, it is possible to assess the respiration activity of cardiomyocyte mitochondria by the respiration of mitochondria from peripheral blood leukocytes.

Aim: To compare respiratory activity of mitochondria of peripheral blood leukocytes in patients diagnosed with coronary artery disease and coronary artery disease with developed cardiac rhythm disorders (CRD).

Material and methods. The studied groups included 45 patients with CAD without CRD and 39 patients with CAD complicated by CRD. Mitochondria were isolated from peripheral blood leukocytes by differential centrifugation. The rate of oxygen loss in pyruvate-malate and succinate incubation buffers was measured when isolated mitochondria were introduced, as well as when palmitic acid was added to the medium. Oxygen consumption rate for the V3 (active phosphorylating) and V4 (non-phosphorylating) metabolic states was determined, and on their basis respiratory control coefficient was calculating using the formula $V3/V4$. Statistical data processing was carried out using STATISTICA 13.0 software.

Results. Oxygen consumption rate in mitochondria of patients with uncomplicated CAD and CAD with CRD had no significant differences in either pyruvate-malate or succinate buffers. When palmitic acid was added to the incubation medium, the mitochondria of CAD patients without CRD significantly increased oxygen consumption rate in both incubation media. Mitochondria of CAD patients with CRD did not change oxygen consumption rate in both metabolic states after the addition of palmitic acid in incubation media.

Conclusion. On the basis of the data obtained, it can be concluded that the function capabilities of mitochondria in the complicated course of CAD has been exhausted, which manifests itself in the inability to increase ATP synthesis in response to the introduction of additional substrates.

Keywords:	coronary artery disease, cardiac rhythm disorder, mitochondria, palmitic acid, oxygen consumption, respiratory activity.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	funding none.
Adherence to ethical standards:	The study protocol was approved by the local ethics committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia (study protocol No. 219 dated October 26, 2021). All patients gave informed consent to participate in the study.
For citation:	Korepanov V.A., Rebrova T.Y., Atabekov T.A., Afanasiev S.A. Potential role of mitochondrial dysfunction in arrhythmogenesis in coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):236–242. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-236-242 .

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в последние десятилетия остается одной из основных патологий в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в нашей стране на ИБС приходится до 50% всех смертей от ССЗ, что сопоставимо с другими развитыми и развивающимися странами [1]. Однако стандартизованный коэффициент смертности от данной патологии в России в 3 раза превышает таковой в США как среди мужского, так и женского населения (2151,3 vs. 712,6 и 1288,3 vs. 421,2 соответственно) [1].

При хронической ИБС происходит анатомическое, а также метаболическое и электрофизиологическое ремо-

делирование сердца и кардиомиоцитов [2, 3]. Последнее ведет к развитию контрактильной дисфункции, нарушению распространения возбуждения по всем отделам сердца и развитию нарушений ритма сердца (НРС), в том числе и жизнеугрожающих аритмий [4]. На этом фоне происходит также снижение толерантности сердца к любым нагрузкам (стресс, физическая активность). За обеспечение сердца высокоэнергизированным аденозинтрифосфатом (АТФ) ответственны специальные внутриклеточные органеллы – митохондрии. Они поставляют до 95% АТФ, потребляемого кардиомиоцитами [5].

Энергия, заключенная в АТФ, расходуется на обеспечение как работы контрактильных белков (до 60% синтезируемого АТФ), так и ион-транспортных систем, обеспе-

чивающих передачу возбуждения по миокардиальному синцитию (30% синтезированного АТФ) [6]. При этом показано, что в кардиомиоцитах не существует депо АТФ.

При ИБС нарушение поступления кислорода и энергетических субстратов ведет к неспособности митохондрий синтезировать адекватное для кардиомиоцитов количество АТФ [7]. Это приводит к контрактильным нарушениям, а также может провоцировать развитие аритмий, неблагоприятным исходом которых будет внезапная сердечная смерть [8–9].

Показано, что митохондрии всех клеток организма животных, в том числе и человека, несут одинаковый генетический материал (митохондриальную ДНК), следовательно, имеют одинаковый функциональный потенциал. В последнее время появляется все больше данных о том, что оценка митохондриальной функции циркулирующих мононуклеарных клеток периферической крови рассматривается как маркер для выявления митохондриальной дисфункции в различных тканях и органах [10–12]. Это позволяет оценивать возможности митохондрий кардиомиоцитов, опираясь на результаты исследования митохондрий клеток периферической крови [13–15]. К тому же получение фракции мононуклеарных клеток крови является доступной процедурой в рамках рутинной клинической практики, не требует инвазивных процедур вмешательства и не приводит к повреждению пораженного органа.

Цель данной работы: сравнительное исследование функциональной состоятельности митохондрий при ИБС и ИБС с развившимися НРС.

Материал и методы

В исследование были включены 45 пациентов с диагнозом ИБС без НРС и 39 пациентов с диагнозом ИБС с НРС и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами по поводу желудочковых тахикардий. Медиана возраста пациентов в первой группе составила 67 (64; 72) лет; во второй – 61 (51; 66) год.

Все пациенты проходили наблюдение и лечение в профильных отделениях НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 219 от 26.10.2021 г.).

Забор венозной крови у пациентов производили в вакутейнеры с антикоагулянтом ЭДТА. Мононуклеарные лейкоциты изолировали на градиенте плотности Histopaque-1077 (США). Кольцо выделенных клеток отмывали в фосфатно-солевом буфере (pH = 7,4) (Sigma, США). Осадок переносили в сахарозную среду (0,25 М) с ЭДТА и мягко пипетировали для лизиса клеток и выхода митохондрий в раствор. Митохондрии лейкоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования в сахарозном градиенте (0,25 М) [16]. Концентрацию общего белка в суспензии изолированных митохондрий определяли методом Лоури. Скорость потребления кислорода (СПК) изолированными митохондриями измеряли в оксигенированных средах инкубации (буферах) следующего состава (в мМ): сахараза – 250,0; KCl – 10,0; KH_2PO_4 – 5,0; MgCl_2 – 1,25; HEPES – 5,0; пируват – 6,0; малат – 8,0, или сукцинат – 5,0; pH = 7,35–7,40.

Для оценки функциональных резервов дыхательной цепи митохондрий в условиях избытка субстратов окисления в среду дополнительно вносили 20 мкМ/л пальми-

тиновой кислоты (ПК). Содержание кислорода оценивали полярографическим методом с применением кларковского электрода в термостатируемой камере объемом 1 мл при температуре 25 °C и постоянном перемешивании [17]. В инкубационную камеру добавляли суспензию митохондрий, содержащую 0,5–1 мг белка. СПК митохондриями выражали в нМ O_2 /мин/мг белка. Расчет коэффициента дыхательного контроля (ДК) производили по формуле:

$$\text{ДК} = V_3 \div V_4,$$

где V_3 – СПК в присутствии субстрата окисления (сукцинат или пируват-малатная смесь) и субстрата фосфорилирования (200 мкМ АДФ) (метаболическое состояние V_3), а V_4 – СПК митохондриями по истощении АДФ в буфере (метаболическое состояние V_4).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 13.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли по критерию Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха, Me (Q_1 ; Q_3). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (в %) частот встречаемости. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли непараметрический критерий Манна – Уитни, для сравнения зависимых выборок – непараметрический критерий Уилкоксона. Критический уровень значимости составлял $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные, отражающие дыхание митохондрий рассматриваемых групп пациентов. Видно, что в пируват-малатном буфере интактные изолированные митохондрии обеих групп пациентов имели сопоставимые СПК в метаболических состояниях V_3 и V_4 . Степени сопряженности процессов окисления и фосфорилирования (коэффициент ДК) в группах также не имели значимых различий в данной среде инкубации (см. табл. 1). Аналогичная ситуация наблюдалась и при использовании в качестве субстрата окисления сукцинатного буфера. СПК в метаболических состояниях V_3 и V_4 , а также ДК не имели значимых различий между исследованными группами (табл. 1). На основании полученных данных можно предположить, что митохондрии лейкоцитов пациентов рассматриваемых групп имеют сопоставимые функциональные возможности при использовании в качестве окислительного субстрата как сукцината, так и пируват-малатной смеси.

Однако оставалось не ясным, какой функциональный резерв имеют митохондрии этих пациентов. Для ответа на этот вопрос выполнили исследования с использованием ПК.

Известно, что ПК является субстратом другого пути получения энергии (основной субстрат β -окисления), в реализации которого участвуют митохондрии [18]. Действительно, сочетание ПК с пируват-малатным буфером привело к значительному увеличению СПК в метаболических состояниях V_3 и V_4 митохондриями пациентов в группе с неосложненным течением ИБС (табл. 2). При этом расчет ДК выявил статистически значимое ($p < 0,05$) снижение медианы этого показателя. Такой результат хорошо согласуется с ранее опубликованными данными [19] и обусловлен разобщающим действием свободных жирных кислот.

Таблица 1. Сравнение активности скоростей потребления кислорода изолированных митохондрий в пируват-малатном буфере

Table 1. Comparison of the activity of oxygen consumption rates by isolated mitochondria in pyruvate-malate buffer

Группы пациентов Groups of patients	Пируват-малатный буфер Pyruvate-malate buffer					
	Состояние V3 V3 State	<i>p</i>	Состояние V4 V4 State	<i>p</i>	ДК RC	<i>p</i>
ИБС CAD	127,7 (85,3; 196,4)	0,44	46,6 (38,5; 56,3)	0,29	2,5 (2,0; 3,3)	0,50
ИБС + НРС CAD + CRD	119,11 (82,6; 174,0)		43,7 (27,5; 66,7)		2,4 (2,1; 2,7)	
Сукцинатный буфер Succinate Buffer						
ИБС CAD	125,5 (64,4; 172,3)	0,50	44,2 (27,5; 71,9)	0,58	2,7 (2,3; 3,2)	0,34
ИБС + НРС CAD + CRD	112,0 (65,0; 165,0)		40,2 (21,1; 68,7)		2,6 (2,1; 2,8)	

Примечание: ИБС – пациенты с неосложненной ИБС, ИБС + НРС – пациенты с ИБС, имеющие жизнеугрожающие аритмии, V3 – скорость потребления кислорода (нМоль O₂/мин/мг белка митохондрий) при наличии в среде субстратов окисления и фосфорилирования, V4 – скорость потребления кислорода (нМоль O₂/мин/мг белка митохондрий) по истощении в среде субстрата фосфорилирования, ДК – коэффициент дыхательного контроля.

Note: CAD – patients with uncomplicated coronary artery disease, CAD + CRD – patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders, V3 – oxygen consumption rate (nMol O₂/min/mg of mitochondrial protein) in the presence of oxidation and phosphorylation substrates in the medium, V4 – oxygen consumption rate (nMol O₂/min/mg of mitochondrial protein) after depletion of phosphorylation substrate in the medium, RC – respiratory control coefficient.

При добавлении ПК в сукцинатный буфер тоже было получено увеличение СПК в метаболических состояниях V3 и V4 (табл. 3). Однако коэффициент ДК в данном случае не претерпевал значимых изменений. На этом основании можно говорить о более пропорциональном изменении СПК в обоих метаболических состояниях. Выявленное снижение коэффициента ДК при инкубации в пируват-малатном буфере свидетельствует об ухудшении сопряженности процессов окисления фосфорилирования в митохондриях пациентов с неосложненной ИБС. Известно, что при увеличении количества доступного субстрата в дыхательную электрон-транспортную цепь митохондрий поступает большее число электронов. При этом при передаче электронов по данной цепи возможен их отрыв от транспортирующих систем (коэнзим Q10) с последующим выходом в цитоплазму и матрикс митохондрий [20].

Уход электронов из дыхательной цепи приводит к сниженной ацепции последних на кислороде, что негативно сказывается на синтезе АТФ. Все это приводит к ограничению обеспечения энергоемких механизмов, обеспечивающих реализацию электромеханического сопряжения. Свободные жирные кислоты (в том числе и ПК) не только являются источником энергии, но могут модифицировать дыхание митохондрий за счет протонного воздействия на их мембрану и изменения активности мембранного фермента фосфолипазы A2 [19, 21, 22].

По-видимому, с увеличением стажа ИБС функциональные возможности митохондрий иссякают, что ограничивает их способность генерировать большее количество АТФ. У таких пациентов повышается риск развития сократительной дисфункции и аритмий.

Таблица 2. Динамика изменений скорости потребления кислорода митохондриями в пируват-малатном буфере на фоне внесения пальмитиновой кислоты

Table 2. Dynamics of changes in oxygen consumption rate by mitochondria in pyruvate-malate buffer after palmitic acid supplementation

Группы пациентов Groups of patients	Состояние V3 V3 State	p	Состояние V4 V4 State	p	ДК RC	p
ИБС (начальные значения) CAD (intact values)	127,7 (85,3; 196,4)	< 0,05	46,6 (38,5; 56,3)	< 0,05	2,5 (2,0; 3,3)	< 0,05
ИБС (опыт) CAD (experiment)	198,3 (162,7; 234,9)		64,4 (60,3; 87,7)		2,4 (1,7; 2,8)	
ИБС + НРС (начальные значения) CAD + CRD (intact values)	119,11 (82,6; 174,0)	0,72	43,7 (27,5; 66,7)	0,03	2,4 (2,1; 2,7)	0,19
ИБС + НРС (опыт) CAD + CRD (experiment)	124,4 (61,7; 165,2)		40,2 (21,1; 68,7)		2,6 (2,1; 2,8)	

Примечание: ИБС – пациенты с неосложненной ИБС, ИБС + НРС – пациенты с ИБС, имеющие жизнеугрожающие аритмии, V3 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) при наличии в среде субстратов окисления и фосфорилирования, V4 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) по истощении в среде субстрата фосфорилирования, ДК – коэффициент дыхательного контроля.

Note: CAD – patients with uncomplicated coronary artery disease, CAD + CRD – patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders, V3 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) in the presence of oxidation and phosphorylation substrates in the medium, V4 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) after depletion of phosphorylation substrate in the medium, RC – respiratory control coefficient.

Таблица 3. Динамика изменений скорости дыхания митохондрий в сукцинатном буфере на фоне внесения пальмитиновой кислоты
Table 3. Dynamics of changes in oxygen consumption rate by mitochondria in succinate buffer after palmitic acid supplementation

Группы пациентов Groups of patients	Состояние V3 V3 state	<i>p</i>	Состояние V4 V4 state	<i>p</i>	ДК RC	<i>p</i>
ИБС (начальные значения) CAD (initial values)	125,5 (64,4; 172,3)	< 0,05	44,2 (27,5; 71,9)	< 0,05	2,7 (2,3; 3,2)	0,15
ИБС (опыт) CAD (experiment)	184,3 (47,3; 406,3)		86,1 (36,9; 159,4)		2,1 (1,9; 2,6)	
ИБС + НРС (начальные значения) CAD + CRD (initial values)	112,0 (65,0; 165,0)	0,41	40,2 (21,1; 68,7)	0,38	2,6 (2,1; 2,8)	0,25
ИБС + НРС (опыт) CAD + CRD (experiment)	123,6 (58,0; 167,1)		47,2 (32,2; 75,9)		2,4 (2,0; 2,8)	

Примечание: ИБС – пациенты с неосложненной ИБС, ИБС + НРС – пациенты с ИБС, имеющие жизнеугрожающие аритмии, V3 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) при наличии в среде субстратов окисления и фосфорилирования, V4 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) по истечении в среде субстрата фосфорилирования, ДК – коэффициент дыхательного контроля.

Note: CAD – patients with uncomplicated coronary artery disease, CAD + CRD – patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders, V3 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) in the presence of oxidation and phosphorylation substrates in the medium, V4 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) after depletion of phosphorylation substrate in the medium, RC – respiratory control coefficient.

Это предположение хорошо согласуется с результатами, полученными в группе пациентов с осложненным течением ИБС. Действительно, для этой группы добавление ПК в инкубационную среду привело к принципиально иным результатам. Так, при сочетании ПК с пируват-малатным буфером СПК в V3 оставалась на уровне исходных значений, а в V4 имела даже отрицательную динамику (табл. 2). ДК при этом не претерпевал значимых изменений. Сочетание ПК с сукцинатным буфером не привело к значимым изменениям как СПК в V3 и V4, так и ДК.

Поскольку митохондрии всех клеток в организме несут одинаковый геном (митохондриальную ДНК) [23], можно предположить, что и митохондрии кардиомиоцитов пациентов при осложненном течении ИБС будут иметь ограниченные функциональные резервы и не способны полноценно увеличивать энергопродукцию в условиях нагрузки. Одним из факторов, способствующих этому, вероятно, является носительство определенных полиморфных вариантов мтДНК. Действительно, известно, что кодированием субъединиц дыхательных комплексов электрон-транспортной цепи осуществляется не только ядерной, но и мтДНК [24]. Последняя чаще, чем ядерная ДНК подвержена изменчивости в форме полиморфизмов, которые могут приводить к изменению аминокислотной последовательности кодируемых белковых цепей и, следовательно, функции дыхательного комплекса и всей дыхательной цепи митохондрий в целом.

Заключение

На основании проведенных исследований можно заключить:

Митохондрии пациентов с неосложненной и осложненной ИБС имеют одинаковую базовую СПК.

Митохондрии пациентов с неосложненной и осложненной ИБС не имеют значимых различий по сопряженности окисления и фосфорилирования.

На фоне избытка окислительного субстрата, вызванного добавлением ПК, митохондрии пациентов с неосложненным течением ИБС способны увеличивать СПК.

При избытке окислительного субстрата митохондрии пациентов с осложненным течением ИБС не способны обеспечить увеличение СПК.

Выявленная сниженная функциональная лабильность митохондрий пациентов с ИБС и НРС может являться одним из факторов, определивших развитие аритмий.

Практическая значимость данного исследования: снижение функциональных резервов митохондрий в динамике у пациентов с диагнозом ИБС можно рассматривать в качестве потенциального предиктора развития аритмий у данной категории больных.

Возможным ограничением данного исследования могла стать неоднозначность переноса полученных результатов с митохондрией лейкоцитов на митохондрии кардиомиоцитов исследованных групп больных.

Литература / References

- Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):100–107. Boytsov S.A., Zayratyants O.V., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):100–107. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
- Байдюк Е.В., Сакута Г.А., Кислякова Л.П., Кисляков Ю.Я., Оковитый С.В., Кудрявцев Б.Н. Структурно-функциональные характеристики сердца и параметры газообмена у крыс после экспериментального инфаркта миокарда. *Цитология*. 2014;56(10):735–740. Baidiuk E.V., Sakuta G.A., Kisiakova L.P., Kisiakov Iu.Ia., Okovityi S.V., Kudriavtsev B.N. Rat heart structural and functional characteristics and gas exchange parameters after experimental myocardial infarction. *Tsitologiya*. 2014;56(10):735–740. (In Russ.).
- van Bilsen M., van Nieuwenhoven F.A., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc. Res.* 2009;81(3):420–428. DOI: 10.1093/cvr/cvn282.
- Liang F., Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021;320(1):H1–H12. DOI: 10.1152/ajpheart.00702.2020.
- Сотников О.С., Васягина Т.И. Митохондрии кардиомиоцитов после избыточной физической нагрузки. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):44–50. Sotnikov O.S., Vasyagina T.I. Mitochondria of cardiomyocytes after excessive physical activity. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):44–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin20221703144.

6. Pascual F., Coleman R.A. Fuel availability and fate in cardiac metabolism: A tale of two substrates. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1861(10):1425–1433. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.03.014.
7. Jiang M., Xie X., Cao F., Wang Y. Mitochondrial metabolism in myocardial remodeling and mechanical unloading: Implications for ischemic heart disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:789267. DOI: 10.3389/fcvm.2021.789267.
8. Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Постол А.С. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – основное звено в современной концепции профилактики внезапной сердечной смерти: проблемы и перспективы развития метода. *Кардиология*. 2018;58(12):76–84. Bokeria L.A., Neminushchii N.M., Postol A.S. Implantable cardioverter-defibrillators are the main link in the modern concept of sudden cardiac death prevention. problems and prospects of the development of the method. *Kardiologiya*. 2018;58(12):76–84. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10197.
9. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(2):212–218. Filippov E.V., Yakushin S.S. Sudden cardiac death: problem of risk stratification and choice of therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):212–218. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-212-218.
10. Rose S., Carvalho E., Diaz E.C., Cotter M., Bennuri S.C., Azhar G., Frye R.E., Adams S.H., Børshiem E. A comparative study of mitochondrial respiration in circulating blood cells and skeletal muscle fibers in women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2019;317:E503–E512. DOI: 10.1152/ajpendo.00084.2019.
11. Ost M., Doerrier C., Gama-Perez P., Moreno-Gomez S. Analysis of mitochondrial respiratory function in tissue biopsies and blood cells. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2018;21:336–342. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000486.
12. Li P., Wang B., Sun F., Li Y., Li Q., Lang H. et al. Mitochondrial respiratory dysfunctions of blood mononuclear cells link with cardiac disturbance in patients with early-stage heart failure. *Sci. Rep*. 2015;5:10229. DOI: 10.1038/srep10229.
13. Coluccia R., Raffa S., Ranieri D., Micaloni A., Valente S., Salerno G. et al. Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes. *Oncotarget*. 2018;9(80):35028–35040. DOI: 10.18632/oncotarget.26164.
14. Афанасьев С.А., Егорова М.В., Кондратьева Д.С., Реброва Т.Ю., Козлов Б.Н., Попов С.В. К вопросу о возможной метаболической составляющей аритмогенной резистентности миокарда при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и сахарного диабета. *Вестник аритмол.* 2010;60:65–69. Afanasiev S.A., Egorova M.V., Kondratieva D.S., Rebrova T.Y., Kozlov B.N., Popov S.V. Contribution to a potential metabolic component of arrhythmogenic resitance of myocardium in simultaneous development of post-infarction myocardial remodeling and diabetes mellitus. *Journal of Arrhythmology*. 2010;60:65–69. (In Russ.).
15. Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Цапко Л.П., Керчева М.А., Голубенко М.В. Особенности функционального состояния митохондрий лейкоцитов периферической крови пациентов с острым инфарктом миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(4):416–418. Afanasiev S.A., Muslimova E.F., Rebrova T.Y., Tsapko L.P., Kercheva M.A., Golubenko M.V. Features of the functional state of the mitochondria of peripheral blood leukocytes in patients with acute myocardial infarction. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2020;169(4):435–437. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-020-04903-9.
16. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2011;26(1–1):22–28. Egorova M.V., Afanasiev S.A. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
17. Rebrova T.Y., Korepanov V.A., Afanasiev S.A. Age peculiarities of respiratory activity and membrane microviscosity of mitochondria from rat cardiomyocytes. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2021;170(3):368–370. DOI: 10.1007/s10517-021-05069-8.
18. Carta G., Murru E., Banni S., Manca C. Palmitic acid: physiological role, metabolism and nutritional implications. *Front. Physiol*. 2017;8:902. DOI: 10.3389/fphys.2017.00902.
19. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Регуляторная роль свободных жирных кислот в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца при экспериментальной ишемии миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(3):31–37. Egorova M.V., Afanasiyev S.A. Regulatory role of free fatty acids in maintain of membrane homeostasis in heart mitochondria at experimental myocardial ischaemia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(3):31–37. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-31-37.
20. Hadrava Vanova K., Kraus M., Neuzil J., Rohlena J. Mitochondrial complex II and reactive oxygen species in disease and therapy. *Redox Rep*. 2020;25(1):26–32. DOI: 10.1080/13510002.2020.1752002.
21. Мохова Е.Н., Хайлова Л.С. Участие анионных переносчиков внутренней мембраны митохондрий в разобщающем действии жирных кислот. *Биохимия*. 2005;70(2):197–202. Mokhova E.N., Khailova L.S. Involvement of mitochondrial inner membrane anion carriers in the uncoupling effect of fatty acids. *Biochemistry (Moscow)*. 2005;70(2):159–163. (In Russ.).
22. Sharpe M.A., Cooper C.E., Wrighlesworth J.M. Transport of K⁺ and cations across phospholipid membranes by nonesterified fatty acids. *J. Membr. Biol*. 1994;41:21–28.
23. Habbane M., Montoya J., Rhouda T., Sbaoui Y., Radallah D., Emperador S. Human mitochondrial DNA: Particularities and diseases. *Biomedicines*. 2021;9(10):1364. DOI: 10.3390/biomedicines9101364.
24. Wang F., Zhang D., Zhang D., Li P., Gao Y. Mitochondrial protein translation: emerging roles and clinical significance in disease. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2021;9:675465. DOI: 10.3389/fcell.2021.675465.

Информация о вкладе авторов

Корепанов В.А. – проведение экспериментальной части работы, статистический анализ результатов, написание черновика рукописи.

Реброва Т.Ю. – вычитка первого варианта рукописи, внесение необходимых правок.

Атабеков Т.А. – формирование выборки пациентов.

Афанасьев С.А. – предложение концепции исследования, внесение правок в текст работы, утверждение итогового варианта статьи.

Information on author contributions

Korepanov V.A. – carried out the experimental part of the study, statistical analysis of the obtained data, wrote a draft of the manuscript.

Rebrova T.Y. – proofread the first version of the manuscript, made the necessary corrections.

Atabekov T.A. – patients sampling.

Afanasiev S.A. – proposed the concept of the study, made corrections of the text of the manuscript, approved the final version of the article.

Сведения об авторах

Корепанов Вячеслав Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.
E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, На-

Information about the authors

Viacheslav A. Korepanov, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2818-1419.
E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Tatiana Y. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research

учно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Атабеков Тариель Абдилазимович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2645-4142.

E-mail: kgma1011@mail.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.



Корепанов Вячеслав Андреевич, e-mail: vakorep41811@gmail.com.

Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Tariel A. Atabekov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Surgical Arrhythmology and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2645-4142.

E-mail: kgma1011@mail.ru.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.



Viacheslav A. Korepanov, e-mail: vakorep41811@gmail.com.

Received March 31, 2023

Поступила 31.03.2023