BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57
УДК 616.12-008.46-002.2:576.311.347]-07

# Возможности диагностики митохондриальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности

**А.А. Гарганеева[1], Е.А. Кужелева[1], О.В. Тукиш[1], К.Н. Витт[1], С.Л. Андреев[1], Э.Ф. Муслимова[1], В.А. Корепанов[1], С.А. Афанасьев[1], М.О. Гуля[1], Е.Е. Сыромятникова[2], Е.А. Владимирова[1], И.В. Степанов[1]**

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

[2] Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

**Аннотация**

В статье представлены предварительные результаты исследования ассоциации прямых ультраструктурных характеристик митохондрий (МТХ) в кардиомиоцитах и косвенных признаков митохондриальной дисфункции с клиническим течением и исходами хронической сердечной недостаточности (ХСН). Продемонстрировано, что нарушение ультраструктуры МТХ кардиомиоцитов, по данным электронной микроскопии миокарда, сопровождается снижением скорости поглощения кислорода МТХ лейкоцитов периферической крови, разобщением процессов окисления и фосфорилирования, повышением скорости вымывания радиофармпрепарата (РФП) из миокарда, свидетельствуя о повреждении мембран МТХ, низкой толерантности к физической нагрузке и снижении потребления кислорода на пике нагрузочного теста, что подтверждает перспективность исследования ассоциаций косвенных признаков митохондриальной дисфункции с ультраструктурными изменениями МТХ кардиомиоцитов и клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

| | |
|---|---|
| **Ключевые слова:** | хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; митохондрия; электронная микроскопия; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; спировелоэргометрия; дыхательная функция митохондрий. |
| **Финансирование:** | исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-00009, https://rscf.ru/project/23-75-00009/. |
| **Соответствие принципам этики:** | пациентка была включена в клиническое исследование после подписания информированного согласия (грант РНФ № 23-75-00009, протокол одобрен ЛЭК, № 241 от 09.03.2023 г.). |
| **Для цитирования:** | Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Витт К.Н., Андреев С.Л., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Афанасьев С.А., Гуля М.О., Сыромятникова Е.Е., Владимирова Е.А., Степанов И.В. Возможности диагностики митохондриальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(3):51–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57. |

Кужелева Елена Андреевна, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

# Possibilities of mitochondrial dysfunction diagnosis in chronic heart failure

**Alla A. Garganeeva[1], Elena A. Kuzheleva[1], Olga V. Tukish[1], Karina N. Vitt[1], Sergey L. Andreev[1], Elvira F. Muslimova[1], Viacheslav A. Korepanov[1], Sergey A. Afanasiev[1], Marina O. Gulya[1], Ekaterina E. Syromyatnikova[2], Ekaterina A. Vladimirova[1], Ivan V. Stepanov[1]**

[1] Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

[2] Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovskiy tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation

## Abstract

The article presents preliminary study results of association of direct ultrastructural characteristics of mitochondria (MTC) in cardiomyocytes and indirect signs of mitochondrial dysfunction with clinical course and outcomes of chronic heart failure (CHF). According to electron microscopy of the myocardium a violation of the ultrastructure of MTC of cardiomyocytes is accompanied by a decrease in the rate of oxygen absorption by mitochondria of leukocytes of peripheral blood, separation of oxidation and phosphorylation processes, an increased rate of radiopharmaceuticals leaching from myocardium, indicating mitochondrial membrane damage, low tolerance to physical load and reduced oxygen consumption at peak of load test, which confirms the feasibility of studying associations of indirect signs of mitochondrial dysfunction with ultrastructural changes in the mitochondrial cardiomyocytes and clinical manifestations of heart failure.

| | |
|---|---|
| **Keywords:** | chronic heart failure; ischemic heart disease; mitochondria; electron microscopy; SPECT; spiroveloergometry; respiratory function of mitochondria |
| **Funding:** | the study was funded by grant No. 23-75-00009 from the Russian Science Foundation. Link to project information: https://rscf.ru/project/23-75-00009/. |
| **Compliance with ethical standards:** | the patient signed an informed consent (grant RSF No. 23-75-00009, protocol approved by LAC, 241 from 09.03.2023). |
| **For citation:** | Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Vitt K.N., Andreev S.L., Muslimova E.F., Korepanov V.A., Afanasiev S.A., Gulya M.O., Syromyatnikova E.E., Vladimirova E.A., Stepanov I.V. Possibilities of diagnosis of mitochondrial dysfunction in chronic heart failure. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(3):51–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57. |

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний, а с учетом высокой распространенности является пандемией современного общества [1, 2]. Ишемическая этиология выявляется более чем в половине (50,3%) случаев сердечной недостаточности в амбулаторной клинической практике [3] и более чем в 90% среди больных с ХСН, госпитализированных в специализированный кардиологический стационар [4].

Фундаментальное обоснование прогрессирования ишемической дисфункции миокарда базируется на современных концепциях патогенеза ХСН, при этом важное значение имеют изменения процессов биоэнергетики кардиомиоцитов в условиях повторяющихся ишемических событий [5]. Как известно, основными клеточными органеллами, отвечающими за процессы внутриклеточного метаболизма, являются митохондрии (МТХ). В условиях повторяющихся эпизодов ишемии / реперфузии при стенозирующем атеросклеротическом поражении коронарных артерий (КА) происходит нарушение функции МТХ, усиление проницаемости их мембран для ионов кальция, нарушение функционирования дыхательной цепи переноса электронов [5].

При этом изучение МТХ при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности у больных с ХСН, является актуальной развивающейся темой, о чем свидетельствует прогрессивное увеличение публикаций в международных базах цитирования. Вместе с тем исследования проводятся преимущественно на лабораторных животных или клеточных линиях с искусственным моделированием патологического процесса. Морфологические исследования ультраструктуры МТХ кардиомиоцитов человека встречаются в литературе гораздо реже, что связано, безусловно, со сложностью получения биопсийного материала. У пациентов с ХСН дисфункциональные МТХ характеризуются значительной дисперсией размеров,

дезорганизацией крист, изменением локализации относительно миофибрилл [6].

В настоящее время изучается ряд неинвазивных маркеров митохондриальной дисфункции, включая феномен ускоренного вымывания 99mTc-MIBI по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), повышение числа копий митохондриальной ДНК (мтДНК) и концентрации цитохрома С в крови, нарушение дыхательной функции МТХ лейкоцитов. Вместе с тем точность данных методик в диагностике структурных изменений МТХ кардиомиоцитов, а также прогнозе пациентов с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда, на сегодняшний день не установлена. В связи с этим был разработан протокол исследования «Ассоциация прямых ультраструктурных характеристик митохондрий в кардиомиоцитах и косвенных признаков митохондриальной дисфункции с клиническим течением и исходами хронической сердечной недостаточности».

В настоящее время проводится проспективное когортное исследование с включением пациентов с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), которым запланировано проведение коронарного шунтирования (КШ). Протокол исследования зарегистрирован на ClinicalTrials.gov: NCT05770349, где более подробное описан его дизайн.

В настоящей статье будет представлен клинический пример, иллюстрирующий ассоциацию структурных изменений МТХ кардиомиоцитов ушка правого предсердия с повышением скорости вымывания 99mTc-MIBI по данным ОФЭКТ, снижением эффективности сопряжения дыхания и фосфорилирования в МТХ лейкоцитов периферической крови и клиническими проявлениями сердечной и коронарной недостаточности.

## Описание клинического случая

Пациентка К., 47 лет, госпитализирована в плановом порядке в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для определения тактики медицинской помощи. На момент поступления предъявляла жалобы на инспираторную одышку при обычной физической нагрузке, соответствующую III функциональному классу (ФК) ХСН (NYHA), слабость, ощущения перебоев в работе сердца, типичные ангинозные боли при обычной нагрузке (ФК III ИБС), купирующиеся нитроглицерином.

Впервые отметила появление ангинозных болей около 3 лет назад, однако обратилась за медицинской помощью только спустя 2 года, когда стала беспокоить одышка при обычной физической нагрузке. При проведении электрокардиографии было зарегистрировано наличие зубца Q в отведениях II, III, aVF, расцененное как постинфарктные изменения, что подтверждалось наличием зоны гипокинезии в заднебоковой области ЛЖ при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ). Кроме этого, регистрировалось значительное снижение ФВ ЛЖ до 40%, что подтверждало диагноз ХСН. Пациентка была направлена на госпитализацию для проведения коронароангиографии (КАГ) и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При КАГ выявлен многососудистый стенозирующий атеросклероз КА (проксимальный сегмент огибающей артерии – 100%, проксимальный сегмент передней нисходящей артерии – 75%, проксимальный сегмент правой коронарной артерии – 60%, средний сегмент этого же сосуда – 95%). При проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда с 99mTc-MIBI в условиях функционального покоя был выявлен дефект перфузии 7% в бассейне огибающей артерии, который явился маркером постинфарктного кардиосклероза. По данным спировелоэргометрии, максимальное потребление кислорода на пике нагрузочной пробы (нагрузка 50 Вт) составило 8,1 мл/кг/мин при нормальных показателях спирограммы, что соответствует клиническим проявлениям ХСН на уровне III ФК. Причиной прекращения нагрузки явилась депрессия сегмента ST на ЭКГ на 2 мм. Решением кардиокоманды пациентке было рекомендовано проведение реваскуляризации КА посредством КШ.

После подписания информированного согласия пациентка была включена в клиническое исследование (грант РНФ № 23-75-00009, протокол одобрен ЛЭК, № 241 09.03.2023 г.).

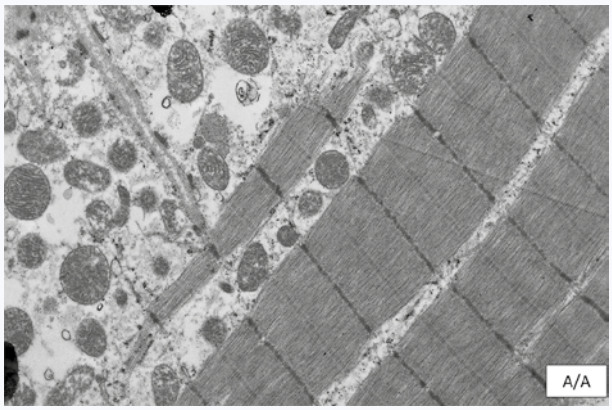
В предоперационном периоде помимо общеклинического обследования был осуществлен забор венозной крови в вакутейнеры с ЭДТА для выделения МТХ лейкоцитов методом дифференциального центрифугирования. Дыхательную активность изолированных МТХ исследовали в инкубационных средах стандартного состава с добавлением сукцината в качестве субстрата окисления [7]. Исследование проводили в ячейке (1 мл) при постоянной температуре (25–27 ºС) и перемешивании магнитной мешалкой. В оксигенированную среду инкубации последовательно вносили 100 мкл суспензии МТХ и 200 мкМоль АДФ (субстрат фосфорилирования). Регистрацию снижения концентрации кислорода осуществляли полярографическим методом. Скорость потребления кислорода (нМоль $O_2$/мин/мг белка Мтх) рассчитывали в двух метаболических состояниях – V3 (наличие в среде инкубации достаточного количества кислорода, субстратов окисления и фосфорилирования) и V4 (по исчерпании АДФ). Коэффициент сопряженности окисления и фосфорилирования – дыхательный контроль (ДК) – рассчитывали по формуле V3/V4.

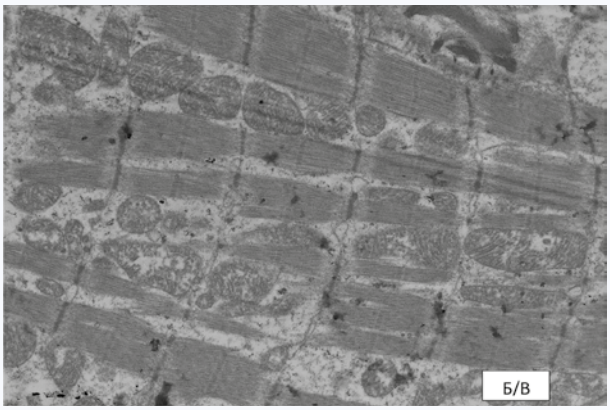
Согласно полученным данным, у пациентки скорость V3 составила 39,7 нмоль $O_2$/мин/мг белка Мтх; скорость V4 – 18,5 нмоль $O_2$/мин/мг белка Мтх, коэффициент ДК – 2,14 у. е., тогда как по литературным данным, оптимальным считается значение ДК, равное 3–5 у. е. [8]. Таким образом, у пациентки регистрировалось снижение дыхательной активности МТХ лейкоцитов периферической крови, что свидетельствует о недостаточном образовании АТФ в клетках, необходимого для реализации энергетически зависимых процессов.

При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) сердца произведен расчет скорости вымывания радиофармпрепарата (РФП) как соотношение стандартизированного поглощения (standardized uptake value (SUV)) РФП на ранних и отсроченных сканах в миокарде с поправкой на распад 99mTc (WR = (SUVe – SUVd x t) / SUVe × 100%, где SUVe – стандартизированное поглощение на ранних сканах, SUVd – стандартизированное поглощение на отсроченных сканах, t коэффициент на распад 99mTc, где t = 1 / (1/2)x, x = (Te – Td) / 6,3, Te – время раннего сканирования, Td – время отсроченного сканирования). По результатам анализа установлена повышенная скорость вымывания РФП 99mTc-MIBI из миокарда у данной пациентки, которая составила 34,82%, что, согласно литературным данным, свидетельствует о наличии митохондриальной дисфункции [9].

При проведении кардиохирургического вмешательства на этапе канюляции был осуществлен забор образца миокарда ушка правого предсердия, биоптат помещался в забуференный раствор глютарового альдегида. В последующем образцы фиксировались в забуференном 0,1М какодилатным буфером (pH 7,4) 2,5% растворе глютарового альдегида и 4% растворе параформальдегида в течение 2–3 ч и постфиксировались в 1% растворе четырехокиси осмия в течение 2 ч. Затем материал дегидратировался в этиловых спиртах восходящей концентрации. Дегидратированные препараты заключались в смесь смол эпон-аралдит с последующей полимеризацией. Электронная микроскопия осуществлялась с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-1400 (JEOL, Япония), оптимизированного для получения высококонтрастных высокоразрешающих изображений биологических тканей (Центр коллективного пользования «Субдифракционная микроскопия» на базе Отдела электронной микроскопии НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ).

Согласно данным электронной микроскопии (рис. 1, 2), в кардиомиоцитах ушка правого предсердия отмечается значительное снижение числа межфибриллярных МТХ, обеспечивающих энергией процессы сокращения и расслабления кардиомиоцитов.



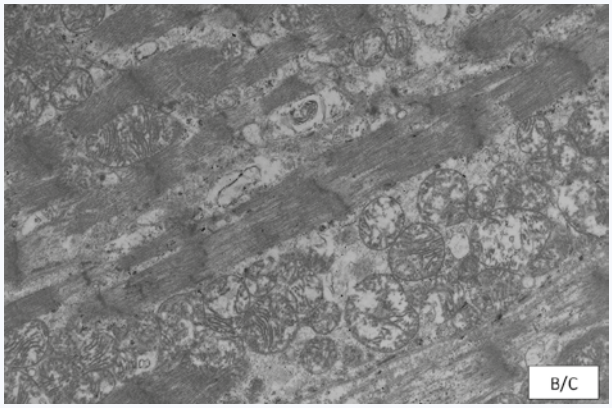
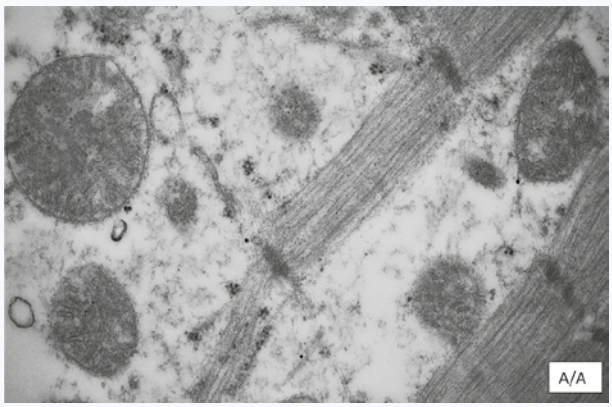




Рис. 1 (А–В). Ультраструктура кардиомиоцитов ушка правого предсердия у пациентки с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: визуализируются межфибриллярные митохондрии, которые неплотно прилегают друг к другу, имеют выраженную дисперсию размеров и формы и сохраненную внутреннюю структуру крист; электронограмма, увеличение × 5000
Fig. 1 (A–C). Ultrastructure of cardiomyocytes of the right atrial appendage in a patient with CHF and coronary heart disease: interfibrillar mitochondria, fitting tightly to each other, are visualized and have a pronounced dispersion of size and shape and preserved internal structure of the cristae; electron diffraction pattern, magnification × 5000



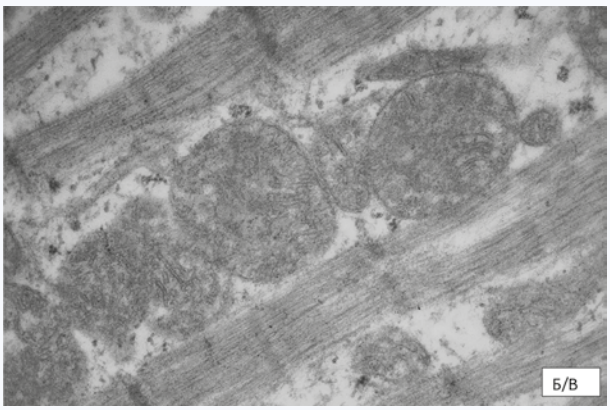




Рис. 2 (А–Б). Ультраструктура кардиомиоцитов ушка правого предсердия у пациентки с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: визуализируются отдельно расположенные межфибриллярные митохондрии с выраженной дисперсией размеров, отсутствием (А) или единичными (Б) межмитохондриальными контактами, сохраненной внутренней структурой крист; электронограмма, увеличение × 15 000
Fig. 2 (A–B). Ultrastructure of cardiomyocytes of the right atrial appendage in a patient with CHF and coronary heart disease: separately located interfibrillar mitochondria with pronounced size dispersion, absence (A) or single (B) intermitochondrial contacts, preserved internal cristae structure are visualized; electron diffraction pattern, magnification × 15,000

Отдельные МТХ располагаются на значительном расстоянии друг от друга. Тогда как согласно данным литературы, в патологически неизмененном миокарде межфибриллярные МТХ плотно прилегают друг к другу, соприкасаясь внешними мембранами и образуя большое количество межмитохондриальных контактов, объединяющих МТХ кардиомиоцитов в структурные и энергетические кластеры [10, 11]. Отсутствие таких контактов является признаком выраженных деструктивных изменений МТХ кардиомиоцитов [12]. Нарушение кластерной структуры межфибриллярных МТХ, характеризующееся уменьшением плотности и количества межмитохондриальных контактов, по всей видимости, является ключевым ультраструктурным признаком митохондриальной дисфункции, сопровождающей течение и прогрессирование ХСН.

При этом характерной чертой является то, что сами митохондрии на ультратонких серийных срезах имеют выраженную дисперсию размеров и формы (от овоидной и округлой до полигональной в части полей зрения). Однако внутренняя ультраструктура данных органелл сохранена: в большинстве препаратов достаточно отчетливо визуализируется складчатый характер внутренней мембраны МТХ – кристы, что свидетельствует о сохраненной функциональной активности имеющихся МТХ.

## Заключение

Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует тесную взаимосвязь ультраструктурных особенностей строения МТХ кардиомиоцитов с выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности и снижением ФВ ЛЖ. При этом энергетический дефицит, развивающийся в условиях резкого снижения количества межфибриллярных МТХ, сопровождающийся также появлением аномалий в кластерной структуре описанных органелл, может являться одной из основных причин снижения сократительной способности миокарда, наряду с общей перестройкой структуры миокарда, обусловленной заместительным постинфарктным кардиосклерозом.

Нарушение структуры и функции МТХ кардиомиоцитов сопровождается снижением скорости поглощения кислорода МТХ лейкоцитов периферической крови, разобщением процессов окисления и фосфорилирования, повышением скорости вымывания РФП из миокарда, что может свидетельствовать о структурной перестройке и повреждении мембран МТХ кардиомиоцитов. Данные процессы сочетаются с низкой толерантностью к физической нагрузке и снижением потребления кислорода на пике нагрузочного теста, что подтверждает перспективность исследования ассоциации косвенных признаков митохондриальной дисфункции с ультраструктурными изменениями МТХ кардиомиоцитов и клиническими проявлениями ХСН.

В дальнейшем в рамках исследования будет осуществляться накопление клинического материала, последующая статистическая обработка результатов с определением параметров чувствительности и специфичности косвенных признаков митохондриальной дисфункции в диагностике структурных изменений МТХ кардиомиоцитов.

## Литература / References

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083.
Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Vasyuk Yu.A. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2014;29(3):8–12.
Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. Epidemiology (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2014;29(3):8–12. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
3. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593.
Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer N.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation “PRIORITET-CHF”: initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593.
4. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология.* 2018;58(S12):18–26.
Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiia.* 2018;58(S12):18–26. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2605.
5. Gewirtz H., Dilsizian V. Myocardial viability: Survival mechanisms and molecular imaging targets in acute and chronic ischemia. *Circ. Res.* 2017;120(7):1197–1212. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307898.
6. Unno K., Isobe S., Izawa H., Cheng X.W., Kobayashi M., Hirashiki A. et al. Relation of functional and morphological changes in mitochondria to myocardial contractile and relaxation reserves in asymptomatic to mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2009;30(15):1853–1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp184.
7. Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. Активность дыхания изолированных кардиомиоцитов и микровязкость их мембран у крыс разных возрастов при сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(1):51–56.
Korepanov V.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A. Respiration in isolated cardiomyocytes and microviscosity of their membranes in rats of different ages with heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2023;22(1):51–56. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-51-56.
8. Еремеев С.А., Ягужинский Л.С. О локальном сопряжении систем электронного транспорта и синтеза АТФ в митохондриях. Теория и эксперимент. *Биохимия.* 2015;80(5):682–688.
Eremeev S.A., Yaguzhinsky L.S. On the local coupling of SYSTEMS of electron transport and ATP synthesis in mitochondria. Theory and experiment. *Biochemistry.* 2015;80(5):682–688. (In Russ.).
9. Hayashi D., Ohshima S., Isobe S., Cheng X.W., Unno K., Funahashi H. et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;14;61(19):2007–2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.074.
10. Иванченко М.В., Твердохлеб И.В. Характер образования межмитохондриальных контактов в процессе онтогенетического формирования митохондриального аппарата в норме и в условиях гипоксического повреждения кардиогенеза. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2014;2.
Ivanchenko M.V., Tverdokhleb I.V. The nature of the formation of intermitochondrial contacts during the ontogenetic formation of the mitochondrial apparatus in normal conditions and under conditions of hypoxic damage to cardiogenesis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2014;2. (In Russ.).

11. Huang X., Sun L., Ji S., Zhao T., Zhang W., Xu J. et al. Kissing and nanotunneling mediate intermitochondrial communication in the heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(8):2846–2851. DOI: 10.1073/pnas.1300741110.
12. Бакеева Л.Е., Сударикова Ю.В., Цыпленкова В.Г. Межмитохондриальные контакты как специальная межмембранная контактная структура, объединяющая митохондрии в единую морфофункциональную систему. *Информационный бюллетень РФФИ. Биология, медицинская наука.* 1999;7.
Bakeeva L.E., Sudarikova Yu.V., Tsyplenkova V.G. Intermitochondrial contacts as a special intermembrane contact structure that unites mitochondria into a single morphofunctional system. *RBRF Information Bulletin. Biology, medical science*. 1999;7. (In Russ.).

## Информация о вкладе авторов

Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Афанасьев С.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, участвовали в подготовке текста статьи.

Тукиш О.В., Витт К.Н. организовали сбор данных, участвовали в подготовке текста статьи.

Андреев С.Л. отбирал пациентов согласно критериям включения, осуществлял забор биопсийного материала.

Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А. проводили анализ дыхательной функции митохондрий, участвовали в подготовке текста статьи.

Гуля М.О. проводила ОФЭКТ, участвовала в подготовке текста статьи.

Сыромятникова Е.Е. участвовала в анализе и описании микрофотографий.

Владимирова Е.А. проводила спировелоэргометрию, участвовала в подготовке текста статьи.

Степанов И.В. участвовал в анализе и описании микрофотографий.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Contribution of authors

Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Afanasiev S.A. proposed the study concept and developed its protocol, participated in the preparation of the text of the article.

Tukish O.V., Vitt K.N. organized the data collection, participated in the article drafting.

Andreev S.L. selected patients according to inclusion criteria, carried out a biopsy material.

Muslimova E.F., Korepanov V.A. analyzed the respiratory function of mitochondria, participated in the preparation of the text of the article.

Gulya M.O. conducted SPECT, participated in the preparation of the text of the article.

Syromatnikova E.E. participated in the analysis and description of microphotographs.

Vladimirova E.A. conducted spirovoelectermetry, participated in the preparation of the text of the article.

Stepanov I.V. participated in the analysis and description of microphotographs.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Сведения об авторах

**Гарганеева Алла Анатольевна,** д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-9488-6900.
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

**Кужелева Елена Андреевна,** канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-8070-2234.
E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

**Тукиш Ольга Викторовна,** канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-7661-5808.
E-mail: Olgatukish@yandex.ru.

**Витт Карина Николаевна,** аспирант, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-2629-6466.
E-mail: Karinavitt@list.ru.

**Андреев Сергей Леонидович,** канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0003-4049-8715.
E-mail: anselen@rambler.ru.

**Муслимова Эльвира Фаритовна,** канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0001-7361-2161.
E-mail: muslimovef@yandex.ru.

**Корепанов Вячеслав Андреевич,** аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-2818-1419.
E-mail: vakorep41811@gmail.com.

**Афанасьев Сергей Александрович,** д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0001-6066-3998.
E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

## Information about the authors

**Alla A. Garganeeva,** Dr. Sci (Med.), Professor, Scientific Director of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, https://orcid.org/0000-0002-9488-6900.
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

**Elena A. Kuzheleva,** Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0002-8070-2234.
E-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

**Olga V. Tukish,** Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0002-7661-5808.
E-mail: Olgatukish@yandex.ru.

**Karina N. Vitt,** Graduate Student, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0002-2629-6466.
E-mail: Karinavitt@list.ru.

**Sergey L. Andreev,** Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0003-4049-8715.
e-mail: anselen@rambler.ru.

**Elvira F. Muslimova,** Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0001-7361-2161.
e-mail: muslimovef@yandex.ru.

**Viacheslav A. Korepanov,** Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0002-2818-1419.
E-mail: vakorep41811@gmail.com.

**Sergey A. Afanasyev,** Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0001-6066-3998.
E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

**Гуля Марина Олеговна,** канд. мед. наук, врач-рентгенолог, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0001-5689-9754.
E-mail: mgulyatomsk@mail.ru.

**Сыромятникова Екатерина Егоровна,** студент 6-го курса, СибГМУ Минздрава России, Томск, https://orcid.org/0009-0009-4372-4782.
E-mail: Katy00.syrr@gmail.com.

**Владимирова Екатерина Александровна,** врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-1787-4260.
E-mail: aleksandrova@cardio-tomsk.ru.

**Степанов Иван Вадимович,** канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-8543-6027.
E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

**Кужелева Елена Андреевна,** e-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Поступила 28.11.2023;
рецензия получена 01.02.2024;
принята к публикации 14.02.2024.

**Marina O. Gulya,** Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0001-5689-9754.
E-mail: mgulyatomsk@mail.ru.

**Ekaterina E. Syromyatnikova,** 6th-year Student, SSMU, Tomsk, https://orcid.org/0009-0009-4372-4782.
E-mail: Katy00.syrr@gmail.com.

**Ekaterina A. Vladimirova,** Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0002-1787-4260.
E-mail: aleksandrova@cardio-tomsk.ru.

**Ivan V. Stepanov,** Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, https://orcid.org/0000-0002-8543-6027.
E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

**Elena A. Kuzheleva,** e-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Received 28.11.2023;
review received 01.02.2024;
accepted for publication 14.02.2024.