

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-123-130>
УДК 616.12-008.46-002.2-005.4:575.174.015.3

Ассоциация полиморфизмов C7028T, G3010A, G9055A митохондриальной ДНК и тяжести течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза

Муслимова Э.Ф., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А.

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

Аннотация

Введение. Распространенные полиморфизмы митохондриальной ДНК (мтДНК) могут влиять на интенсивность клеточного дыхания и продукцию активных форм кислорода. Избыточное количество активных форм кислорода приводит к окислительному стрессу, который способствует развитию многофакторных заболеваний. Можно ожидать, что полиморфизмы мтДНК могут выступить как кандидатные локусы риска развития или прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования: оценка ассоциации полиморфизмов мтДНК C7028T, G3010A и G9055A с тяжестью течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В выборку включены 97 пациентов в возрасте 63 (58; 68) лет. Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) диагностирован у 74 (76,3%) пациентов. Выполнены стандартные клинико-инструментальные методы исследования. Определены полиморфизмы мтДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Выявлено, что среди пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) аллель 7028T встречался в 2 раза чаще, чем среди пациентов с сохраненной и низкой ФВ (78,9 против 34,3% и 34,9%, $p = 0,002$). При низкой ФВ среди пациентов с дилатацией правого предсердия (ПП) частота аллеля 7028C составила 8 (44,4%), аллеля 7028T – 10 (55,6%); без дилатации – 20 (80,0%) и 5 (20,0%) ($p = 0,024$). Отсутствовала ассоциация между полиморфизмом G3010A и параметрами, характеризующими тяжесть течения ХСН. Но частота аллеля 3010A была меньше среди пациентов с потребностью в диуретической терапии, чем среди лиц, не принимавших диуретики (8,6 против 30,8%, $p = 0,005$). Только у 3 (3,1%) больных установлен аллель 9055A.

Заключение. Среди пациентов с ХСН ишемического генеза выявлена ассоциация полиморфизма C7028T мтДНК с фенотипом ХСН с умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ), при низкой ФВ – с дилатацией ПП. Полиморфизм G3010A мтДНК продемонстрировал ассоциацию с частотой применения диуретических препаратов.

Ключевые слова:	митохондриальная ДНК; полиморфизм; хроническая сердечная недостаточность; фракция выброса; ишемическая болезнь сердца.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-75-00009).
Соответствие принципам этики:	протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 241 от 09.03.2023 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.
Для цитирования:	Муслимова Э.Ф., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. Ассоциация полиморфизмов C7028T, G3010A, G9055A митохондриальной ДНК и тяжести течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):123–130. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-123-130

Association of mitochondrial DNA C7028T, G3010A, G9055A polymorphisms and the severity of chronic heart failure of ischemic genesis

Muslimova E.F., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 634012, Russian Federation, Tomsk, Kievskaya str., 111a

Abstract

Introduction. Common mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphisms can affect the intensity of cellular respiration and the production of reactive oxygen species. Excessive amounts of reactive oxygen species lead to oxidative stress, which contributes to the development of multifactorial diseases. It can be expected that mtDNA polymorphisms can act as candidate risk loci for the development or progression of cardiovascular pathology.

Aim: To evaluate the association of mtDNA polymorphisms C7028T, G3010A and G9055A with the severity of chronic heart failure (CHF) in patients with ischemic heart disease.

Material and Methods. The sample included 97 patients aged 63 (58; 68) years. A history of myocardial infarction was diagnosed in 74 (76.3%) patients. Standard clinical and instrumental research methods were performed. The mtDNA polymorphisms were determined using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. It was found that among patients with a moderately reduced ejection fraction, the 7028T allele was found 2 times more often than among patients with preserved and reduced ejection fraction (EF) (78.9% versus 34.3% and 34.9%, $p = 0.002$). In patients with low EF and right atrial dilation, the frequency of the 7028C allele was 8 (44.4%), the 7028T allele – 10 (55.6%); without dilation – 20 (80.0%) and 5 (20.0%) ($p = 0.024$). There was no association between the G3010A polymorphism and parameters characterizing the severity of CHF. However, the frequency of 3010A substitution was lower among patients requiring diuretic therapy than among those not taking diuretics (8.6% vs. 30.8%, $p = 0.005$). Only 3 patients (3.1%) were identified with the 9055A allele.

Conclusion. Among patients with CHF of ischemic genesis, an association of mtDNA C7028T polymorphism with a heart failure phenotype with a moderately reduced left ventricular EF and in group with low EF with right atrial dilation was revealed. The mtDNA G3010A polymorphism was associated with a diuretic prescription.

Keywords:

mitochondrial DNA; polymorphism; chronic heart failure; ejection fraction; ischemic heart disease.

Funding:

the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 23-75-00009).

Compliance with ethical principles:

the study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No 241 from 09.03.2023). Informed consent was obtained from all patients.

For citation:

Muslimova E.F., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A. Association of mitochondrial DNA C7028T, G3010A, G9055A polymorphisms and the severity of chronic heart failure of ischemic genesis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):123–130. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-123-130>

Введение

Известно, что митохондриальная ДНК (мтДНК) кодирует белки, необходимые для процесса окислительного фосфорилирования, а также рибосомные и транспортные РНК. Некодирующая область мтДНК (контрольный регион) содержит регуляторные элементы для инициации и окончания транскрипции. Полиморфизмы мтДНК могут не только приводить к аминокислотным заменам и функциональным изменениям, но и определять скорость репликации и транскрипции мтДНК, влиять на уровни аденозинтрифосфата (АТФ) и активных форм кислорода, экспрессию ядерных генов, скорость роста клеток и поведение клеток [1].

Исследования полиморфизмов мтДНК указывают на

их различную роль в формировании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [2]. В частности, в патогенезе атеросклероза существенную роль играет окислительный стресс, который возникает в результате нарушения различных физиологических процессов, одним из которых является производство активных форм кислорода в митохондриях. Показано, что окислительный стресс может приводить к эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. В свою очередь, ишемическое повреждение миокарда ведет к нарушению функции митохондрий, что вызывает усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов за счет накопления свободных радикалов [5].

В исследовании, проведенном на выборке здоровых мужчин европеоидной расы, установлено, что гаплогруппы

группа H митохондриальной ДНК связана с повышенным уровнем поглощения кислорода [6], что является показателем более эффективной работы дыхательной цепи. Однако в этой же работе выявлены более высокий уровень окислительного повреждения митохондрий в биоптатах мышц в гаплогруппе H и положительная корреляция между уровнем поглощения кислорода и окислительным повреждением митохондрий. В другом исследовании принадлежность генотипа мтДНК к гаплогруппе H, характеризующейся заменой G2706A или T7028C в гене 16S рПНК, за исключением H1 (характеризуется дополнительной заменой G3010A в том же гене), рассматривается как возможный фактор риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) после инфаркта миокарда (ИМ) [7].

Высокоэнергетическая сердечная деятельность в значительной степени зависит от эффективной работы АТФ-синтазы, катализирующей реакцию переноса иона водорода из межмембранного пространства в матрикс митохондрий с образованием молекулы АТФ. Указывается, что даже в том случае, когда основной причиной сердечно-сосудистой патологии не являются первичные митохондриальные заболевания, связанные с мтДНК, замены в нуклеотидной последовательности генов АТФ-синтазы могут выступить в качестве возможных факторов, модифицирующих риск прогрессирования болезни [8].

Большое внимание уделено полиморфным вариантам гена МТ-АТР6, кодирующего субъединицу, которая формирует протонную пору. Существуют различия в патофизиологических механизмах, индуцируемых разными заменами в гене МТ-АТР6. Например, вариант m.8993T>G чаще всего приводит к повышению мембранного потенциала митохондрий, что свидетельствует о том, что протонная пора не позволяет разрядиться протонному градиенту и вызывает нарушение синтеза АТФ. Напротив, у пациентов с вариантом m.9185T>C наблюдается снижение мембранного потенциала митохондрий, что свидетельствует о нерегулируемом высвобождении протонов, происходящем через протонную пору [9]. Указывается на ряд вариантов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 10]. В частности, есть данные, что полиморфизм G9055A (Ala177Thr) в гене МТ-АТР6, характеризующий гаплогруппу K, связан с риском внезапной сердечной смерти¹.

Можно ожидать, что за счет влияния на энергетический метаболизм полиморфизмы мтДНК могут выступить в качестве кандидатных локусов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель настоящего исследования: оценка ассоциации полиморфизмов мтДНК C7028T, G3010A и G9055A с тяжестью течения ХСН у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Проведено поперечное аналитическое исследование в выборке пациентов с ХСН ишемического генеза, поступивших на обследование в специализированный кардиологический стационар. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 241 от 09.03.2023 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В выборку включены 97 человек, среди них 86 (88,7%) мужчин и 11 (11,3%) женщин, постоянно проживающих на территории Томской области (все участники исследования европеоидной расы). Возраст пациентов в выборке составил 63 (58; 68) года. У всех включенных в исследование лиц диагностирована ИБС в виде стенокардии напряжения или перенесенного ИМ давностью не менее 6 мес. на момент включения в исследование. Перенесенный в анамнезе ИМ диагностирован у 74 (76,3%) пациентов. Медиана возраста на момент развития первого ИМ составила 57 (54; 66) лет. У всех пациентов диагностировалась артериальная гипертензия, контролируемая медикаментозно, и дислипидемия. Кроме того, у 42 (43,3%) пациентов выявлено ожирение, у 27 (27,8%) участников исследования зарегистрирована фибрилляция предсердий.

Критерии включения в исследование: наличие ХСН, атеросклеротические бляшки 70% и более в двух или трех крупных коронарных артериях, решение кардиокоманды о проведении аортокоронарного шунтирования, подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: отказ от реваскуляризации или участия в исследовании, необходимость дополнительных кардиохирургических вмешательств помимо аортокоронарного шунтирования, наличие онкологического заболевания в активной стадии, наличие имплантированных устройств, тяжелой почечной дисфункции (расчетная скорость клубочковой фильтрации СКД-EPI < 30 мл/мин/1,73 м²), инфильтративных заболеваний сердца, острых инфекций и обострения хронических соматических заболеваний, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы.

В рамках госпитализации осуществлялось комплексное обследование пациентов, в том числе сбор анамнеза и жалоб, физикальный осмотр, инструментальное обследование, включавшее электрокардиографию и эхокардиографию на аппарате экспертного класса Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США), выполненную одним квалифицированным специалистом. Диагностика ХСН проводилась в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Функциональный класс (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) выставлялся в соответствии с дистанцией, пройденной в тесте с 6-минутной ходьбой. Классификация ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) соответствовала современным клиническим рекомендациям. Проведено стандартное общеклиническое лабораторное обследование, в том числе выполнено исследование уровня N-терминального пропептида мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP (Biomedica GmbH, Австрия).

На момент поступления фармакологический анамнез пациентов был следующим: 76 (78,4%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы – 80 (82,5%), статины – 84 (86,6%), блокаторы кальциевых каналов – 17 (17,5%) пациентов; антиагрегантная терапия ранее была назначена 62 (63,9%) пациентам, антикоагулянты получали 43 (44,3%)

¹ Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Голубенко М.В., Бабушкина Н.П. и др. Способ определения высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца. Патент на изобретение RU 2804657 С1, 03.10.2023. Заявка № 2022133214 от 19.12.2022.

пациента. Кроме того, 15 (15,5%) участников исследования принимали антиаритмические препараты. Более чем половина пациентов – 58 (59,8%) нуждалась в назначении диуретической терапии для контроля симптомов ХСН. В рамках текущей госпитализации проведена коррекция лекарственной терапии в соответствии с современными рекомендациями, в том числе с назначением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Образцы периферической венозной крови забирались в пробирку с антикоагулянтом К2 (3) ЭДТА в процедурном кабинете в соответствии со стандартной операционной процедурой. Из образцов крови выделена тотальная ДНК с помощью спин-колонок согласно протоколу производителя (Biolabmix, Россия), проведена оценка качества выделенной ДНК спектрофотометрическим методом по отношению A260/A280 (NanoVue, Heaithcare Bio-Science, Швеция), которое варьировало в пределах от 1,6 до 1,9. Образцы ДНК до дальнейшего исследования хранили при температуре -80°C в низкотемпературном морозильнике на базе ЦКП «Медицинская геномика» (<https://www.tnimc.ru/ckp/>). Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Постановку ПЦР и последующий ПДРФ-анализ для каждой пробы проводили дважды для контроля результатов. Каждая постановка реакции включала отрицательный контрольный образец.

ПЦР проводили с использованием праймеров (табл. 1), синтезированных ООО «ДНК-Синтез» (Россия), в объеме смеси 25 мкл (образец ДНК 1 мкл (40–200 нг), праймеры 2 мкл (2,5 пмоль) каждого). Программа термоцикла для проведения ПЦР: начальная денатурация – 95°C , 5 мин; 38 циклов: 95°C – 30 с; $56\text{--}58^{\circ}\text{C}$ – 30 с; 72°C – 1 мин; завершающая элонгация – 72°C , 5 мин.

ПДРФ-анализ ампликонов осуществляли со специально подобранными рестриктазами (ООО «СибЭнзайм», Россия). Процедуру выполняли при оптимальных температурных условиях для фермента (согласно информации от производителя) в течение 12 ч. Смесь для проведения процедуры рестрикции включала в себя амплификат (10 мкл), рестрикционный буфер, поставляемый с ферментом (1,2 мкл), 1 е. а. фермента, вода до итогового объема рестрикционной смеси в 12 мкл.

Проверку качества полученных продуктов ПЦР и разделение продуктов рестрикции осуществляли с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в качестве интеркалирующего агента. Для оценки длины фрагментов рестрикции использовали ДНК маркер Step50 plus (Biolabmix, Россия). Визуализацию и регистрацию полученных результатов проводили в ультрафиолетовом спектре на системе гель-документации «BlueCube 300» (Serva, Германия).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ SPSS версия 17,0 (IBM, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот n (%). Для сравнения качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me ($Q1$; $Q3$). Для сравнения количественных данных использовали критерий Краскела – Уоллиса (для сравнения трех и более независимых выборок) и U -критерий Манна – Уитни (для сравнения двух независимых выборок). При множественных сравнениях применяли поправ-

ку Бонферрони. Уровень значимости различий принимали как $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой выборке ФК I ХСН установлен у 7 (7,2%) пациентов, ФК II – у 52 (53,6%), ФК III – у 38 (39,2%) пациентов. ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) диагностирована у 35 (36,1%) пациентов, с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) – у 19 (19,6%), с низкой ФВ (ХСНнФВ) – у 43 (44,3%) пациентов. Во всей выборке уровень NT-proBNP составил 270,5 (174,2; 408,6) пг/мл.

Аллель 7028С мтДНК обнаружен у 55 (56,7%), 7028Т – у 42 (43,3%) пациентов. Аллель 3010G выявлен у 80 (82,5%), 3010А – у 17 (17,5%) пациентов; аллель 9055G и 9055Ау 94 (96,9%) и у 3 (3,1%) больных соответственно.

Проведен анализ ассоциации между полиморфизмами мтДНК и основными клиническими параметрами включенных в исследование пациентов. Результаты представлены в таблице 2.

При анализе полиморфизма С7028Т выявлены различия в частоте встречаемости замены между пациентами с разной величиной ФВ ЛЖ. Так, среди пациентов с ХСНунФВ аллель 7028Т встречался в 2 раза чаще, чем среди пациентов с сохраненной и низкой ФВ ($p = 0,006$ и $p = 0,003$ при попарном сравнении). В то же время частота аллеля 7028Т была почти в 2 раза выше у пациентов с дилатацией правого предсердия (ПП) по сравнению с больными, имевшими нормальные размеры ПП ($p = 0,050$). Напротив, носители аллеля 7028С характеризовались более ранним возрастом развития первичного ИМ ($p = 0,009$).

Вместе с тем в исследуемой выборке отсутствовала ассоциация между полиморфизмом G3010А и клиническими параметрами (см. табл. 2). Однако среди пациентов, которым требовалось назначение диуретической терапии, было меньше носителей аллеля 3010А (5 (8,6%)), чем среди пациентов, не нуждавшихся в применении диуретиков (12 (30,8%)) ($p = 0,005$). В группах пациентов, принимавших диуретики и не нуждавшихся в них, как и в общей выборке пациентов, полиморфизм G3010А не показал значимой связи с рассматриваемыми параметрами, перечисленными в таблице 2.

Аллель 9055А (G9055А) выявлен у 3 пациентов: это мужчины, перенесшие в анамнезе ИМ, все имели ФК II ХСН и сохраненную ФВ (64, 60, 57%), синусовый ритм, согласно данным электрокардиографии. Только один пациент из трех имел дилатацию левого предсердия (ЛП), других структурных изменений камер сердца у пациентов не диагностировано. В связи с малым числом носителей аллеля 9055А статистический анализ по клиническим показателям между носителями разных аллелей не проводился.

Группы пациентов с разной величиной ФВ ЛЖ ожидаемо значительно различались по клиническим параметрам, инструментальным данным и медикаментозной терапии. Так, в группе с ХСНсФВ было меньше пациентов с перенесенным в анамнезе ИМ, чем в группе с ХСНунФВ и ХСНнФВ (19 (54,3%), 14 (73,7%), 41 (95,3%) пациент соответственно, $p < 0,001$). Только в группе с ХСНнФВ были случаи дилатации правого желудочка (ПЖ) ($p = 0,047$). В свою очередь в группе с ХСНсФВ было меньше пациентов с потребностью в диуретической терапии (12 (34,3%) против 13 (68,4%) при ХСНунФВ и 33 (76,7%) – при ХСНнФВ, $p = 0,001$).

Таблица 1. Структура праймеров, рестриктазы и длина фрагментов рестрикции**Table 1.** Structure of primers, restriction enzymes and length of restriction fragments

Полиморфизмы и праймеры	Рестриктаза	Длина продукта ПЦП	Длина фрагментов рестрикции
G3010A F: 5'ACGACCTCGATGTTGGATCAGGACATCGC3' R: 5' GAAGCCGCTTTGTGAAGTAGG 3'	BspFNI (Bsh1236I)	187	+ :17+170 - :187
C7028T F: 5' AAGCAATATGAAATGATCTG 3' R: 5' CGTAGGTTTGGTCTAGG 3'	AluI	242	+ :137+30+75 - :167+75
G9055A F: 5' CCTAGCCATGGCCATCCCCTTATGAGC 3' R: 5' GGCTTACTAGAAGTGTGAAAC 3'	BstH2I	356	+ :228+128 - :356

Примечание: (+) / (–) – появление / отсутствие сайта рестрикции.

В связи с этим проведен анализ ассоциации исследуемых полиморфизмов с клиническими параметрами в группах пациентов с разной величиной ФВ. И в группе с ХСНсФВ, и в группе с ХСНунФВ отсутствовала статистически значимая связь исследуемых полиморфизмов мтДНК с рассматриваемыми параметрами.

Но у пациентов в группе с ХСНнФВ обнаружена ассоциация полиморфизма C7028T с дилатацией камер сердца. Так, среди пациентов с дилатацией ПП частота аллеля 7028С составила 8 (44,4%), аллеля 7028Т – 10 (55,6%); у пациентов без дилатации ПП – 20 (80,0%) и 5 (20,0%) соответственно ($p = 0,024$). Кроме того, при ХСНнФВ среди пациентов с дилатацией ПЖ частота аллеля 7028С составила 1 (20,0%), аллеля 7028Т – 4 (80,0%), у пациентов без дилатации ПЖ – 27 (71,1%) и 11 (28,9%) ($p = 0,043$).

Именно для группы с ХСНнФВ оказалась характерна связь полиморфизма G3010A с потребностью в применении диуретической терапии: среди пациентов, не принимавших диуретики, частоты аллелей 3010G и 3010A составили 6 (60,0%) и 4 (40,0%) соответственно, а среди пациентов с потребностью в диуретиках – 30 (90,9%) и только 3 (9,1%) ($p = 0,040$).

Обсуждение

Известно, что при ХСН внутриклеточные изменения в кардиомиоцитах характеризуются в том числе нарушением структуры и функции митохондрий, которые составляют примерно 35% объема кардиомиоцитов. Нарушение метаболизма и / или морфологии митохондрий отрицательно влияет на жизнеспособность и выживаемость кардиомиоцитов в физиологических и патологических условиях [11]. Функциональная состоятельность митохондрий зависит от наличия нарушений в мтДНК, количественных (например, изменение числа копий мтДНК и делеции) и качественных (например, разрывы нитей, точечные мутации и окислительное повреждение). При этом относительно непатогенные, распространенные в европейской популяции варианты мтДНК, потенциально могут влиять на функцию митохондриального генома и кодируемых им белков.

В исследуемой выборке пациентов с ХСН мы проанализировали связь носительства трех полиморфизмов мтДНК с клиническими параметрами. Выявлена более высокая частота аллеля 7028Т среди пациентов с ХСНунФВ по сравнению с пациентами с ХСНсФВ и ХСНнФВ ($p = 0,002$). В группе с ХСНнФВ аллель 7028Т встречался реже у пациентов без дилатации ПП и чаще при дилатации ПП ($p = 0,024$). Кроме того, при ХСНнФВ среди пациентов с дилатацией ПЖ аллель 7028Т также преобла-

дал ($p = 0,043$). Но в то же время носители аллеля 7028С отличались более ранним возрастом первичного ИМ ($p = 0,009$). Тем не менее, в группах с разной ФВ данная ассоциация не установлена. Возможно, влияние полиморфизма C7028T проявляется по-разному на начальных этапах развития ИБС и при ХСН, что может быть связано с особенностями энергетического метаболизма и тяжести окислительного стресса.

Полиморфизм C7028T, как и A2706G, характеризует гаплогруппу Н, которая, согласно данным других исследователей [6], отличается более высоким уровнем поглощения кислорода по сравнению с другими гаплогруппами, в особенности J, что, с одной стороны, может быть преимуществом в тканях с высокими энергетическими потребностями, таких как миокард, но с другой стороны, приводит к более выраженному окислительному повреждению митохондрий. В свою очередь окислительный стресс приводит к дальнейшему повреждению клеток. В отличие от гаплогруппы Н, гаплогруппа J характеризуется меньшим окислительным повреждением митохондрий [6], что сопряжено с накоплением его в группах пожилых людей в определенных популяциях [12]. Предполагается [13], что более эффективная работа дыхательной цепи, выгодная на раннем этапе развития человечества, становится фактором риска в современных условиях, для которых характерен избыток калорий в пище и недостаток физической активности.

В других исследованиях также показана связь гаплогруппы Н с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлена связь полиморфизма A2706G с нарушениями ритма сердца и риском внезапной сердечной смерти: группа пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией отличалась более высокой частотой аллеля 2706А мтДНК, чем группа без устойчивой желудочковой тахикардии (44,3 против 23,1%, $p = 0,015$) [14]. Частота гаплогруппы Н у мужчин с сочетанием ИБС и ХСН с ФК не меньше II по NYHA была выше, чем у мужчин в общей популяции г. Томска. В этой работе в общей выборке больных ИБС ($n = 175$, 90% мужчин, средний возраст – $55,4 \pm 7,8$ года) частота гаплогруппы Н составила 44,57%, гаплогруппы Н1 – 9,14%; в популяционной выборке жителей г. Томска ($n = 424$, 54% мужчин, средний возраст – 47 ± 10 лет) частота гаплогруппы Н составила 38,68%, гаплогруппы Н1 – 12,03% [7].

В исследуемой нами выборке отсутствовала ассоциация между полиморфизмом G3010A и клиническими параметрами, характеризующими тяжесть течения ХСН. В других исследованиях [7, 14] также не выявлено значимых ассоциаций с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, в нашей выборке ча-

Таблица 2. Полиморфизмы C7028T, G3010A и клинические параметры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Table 2. C7028T, G3010A polymorphisms and clinical parameters in patients with chronic heart failure

Параметр	C7028T		p	G3010A		p
	7028C	7028T		3010G	3010A	
Мужчины	50 (58,1)	36 (41,9)	0,42	71 (82,6)	15 (17,4)	0,95
ИМ, да/нет	42 (56,8) 13 (56,5)	32 (43,2) 10 (43,5)	0,98	60 (81,1) 20 (87,0)	14 (18,9) 3 (13,0)	0,52
Количество перенесенных ИМ: 1/2 и более	30 (51,7) / 12 (75,0)	28 (48,3) / 4 (25,0)	0,09	47 (81,0) / 13 (81,3)	11 (19,0) / 3 (18,7)	0,73
Возраст первичного ИМ	54 (44; 57)	58 (54; 65)	0,009	55 (48; 63)	55 (49; 58)	0,60
ХСН ФК I / II / III	4 (57,1) / 27 (51,9) / 24 (63,2)	3 (42,9) / 25 (48,1) / 14 (36,8)	0,59	7 (100) / 40 (76,9) / 33 (86,8)	0 / 12 (23,1) / 5 (13,2)	0,27
ХСНсФВ / ХСНунФВ / ХСНнФВ	23 (65,7) / 4 (21,1) / 28 (65,1)	12 (34,3) / 15 (78,9) / 15 (34,9)	0,002	28 (80,0) / 16 (84,2) / 36 (83,7)	7 (20,0) / 3 (15,8) / 7 (16,3)	0,94
ФВ ЛЖ, %	39,0 (31,5; 62,5)	44,5 (34,0; 55,0)	0,88	44,0 (32,5; 62,0)	46,0 (30,0; 55,0)	0,83
КСО, мл	96 (44; 140)	82 (60; 128)	0,98	87 (45; 134)	96 (53; 123)	0,93
КДО, мл	159 (115; 211)	146 (118; 192)	0,92	151 (116; 203)	155 (130; 191)	0,89
ИС ЛЖ	0,58 (0,55; 0,62)	0,59 (0,56; 0,65)	0,34	0,59 (0,55; 0,63)	0,59 (0,58; 0,65)	0,52
Пик Е, см/с	71 (59; 88)	80 (63; 97)	0,18	72 (62; 94)	86 (62; 96)	0,67
Пик А, см/с	71 (52; 86)	70 (48; 85)	0,90	70 (51; 84)	72 (46; 90)	0,68
Е/А	0,94 (0,74; 1,64)	1,11 (0,86; 2,09)	0,40	1,04 (0,77; 1,77)	1,02 (0,68; 1,95)	0,69
Гипертрофия ЛЖ, да/нет	20 (52,6) 35 (59,3)	18 (47,4) 24 (40,7)	0,52	32 (84,2) 48 (81,4)	6 (15,8) 11 (18,6)	0,72
Дилатация ЛП, да/нет	24 (48,0) 31 (66,0)	26 (52,0) 16 (34,0)	0,07	41 (82,0) 39 (83,0)	9 (18,0) 8 (17,0)	0,90
Дилатация ЛЖ, да/нет	30 (54,5) 25 (59,5)	25 (45,5) 17 (40,5)	0,62	46 (83,6) 34 (81,0)	9 (16,4) 8 (19,0)	0,73
Дилатация ПП, да/нет	10 (40,0) 45 (62,5)	15 (60,0) 27 (37,5)	0,050	21 (84,0) 59 (81,9)	4 (16,0) 13 (18,1)	0,82
Дилатация ПЖ, да/нет	1 (20,0) 54 (58,7)	4 (80,0) 38 (41,3)	0,16	3 (60,0) 77 (83,7)	2 (40,0) 15 (16,3)	0,21
Ожирение, да/нет	26 (61,9) 29 (52,7)	16 (38,1) 26 (47,3)	0,37	36 (85,7) 44 (80,0)	6 (14,3) 11 (20,0)	0,46
ФП, да/нет	15 (55,6) 40 (57,1)	12 (44,4) 30 (42,9)	0,89	22 (81,5) 58 (82,9)	5 (18,5) 12 (17,1)	0,87
Общий холестерол, ммоль/л	3,9 (3,2; 4,7)	4,2 (3,7; 5,2)	0,22	4,0 (3,4; 4,7)	4,2 (3,7; 5,3)	0,36
Триацилглицеролы, ммоль/л	1,59 (1,14; 2,22)	1,40 (0,99; 1,94)	0,38	1,46 (1,04; 2,10)	1,79 (1,14; 2,51)	0,24
ЛПНП, ммоль/л	2,14 (1,60; 3,00)	2,54 (1,70; 3,50)	0,21	2,34 (1,61; 3,01)	2,99 (2,06; 3,28)	0,39
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,94; 1,27)	1,03 (0,84; 1,19)	0,40	1,04 (0,91; 1,24)	0,95 (0,81; 1,14)	0,32
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,2; 6,9)	5,7 (5,1; 6,5)	0,81	5,6 (5,2; 6,6)	6,0 (5,1; 6,8)	0,59
NT-prBNP, пг/мл	278 (167; 416)	255 (203; 375)	0,85	271 (174; 411)	255 (203; 334)	0,76
Диуретики, да/нет	33 (56,9) 22 (56,4)	25 (43,1) 17 (43,6)	0,96	53 (91,4) 27 (69,2)	5 (8,6) 12 (30,8)	0,005
Ингибиторы АПФ, да/нет	41 (53,9) 14 (66,7)	35 (46,1) 7 (33,3)	0,26	62 (81,6) 18 (85,7)	14 (18,4) 3 (14,3)	0,79
β-блокаторы, да/нет	45 (56,2) 10 (58,8)	35 (43,8) 7 (41,2)	0,79	68 (85,0) 12 (70,6)	12 (15,0) 5 (29,4)	0,09
Статины, да/нет	48 (57,1) 7 (53,9)	36 (42,9) 6 (46,1)	0,87	70 (83,3) 10 (76,9)	14 (16,7) 3 (23,1)	0,41
ААТ, да/нет	37 (59,7) 18 (51,4)	25 (40,3) 17 (48,6)	0,44	52 (83,9) 28 (80,0)	10 (16,1) 7 (20,0)	0,54
Антикоагулянты, да/нет	25 (58,1) 30 (55,6)	18 (41,9) 24 (44,4)	0,82	34 (79,1) 46 (85,2)	9 (20,9) 8 (14,8)	0,48
Антиаритмики, да/нет	9 (60,0) 46 (56,1)	6 (40,0) 36 (43,9)	0,79	12 (80,0) 68 (82,9)	3 (20,0) 14 (17,1)	0,73
Блокаторы КК, да/нет	9 (52,9) 46 (57,5)	8 (47,1) 34 (42,5)	0,72	14 (82,4) 66 (82,5)	3 (17,6) 14 (17,5)	0,98

Примечание: качественные данные представлены в виде n (%), количественные данные представлены в виде Me ($Q1$; $Q3$); ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХСНсФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ – ХСН с низкой фракцией выброса, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ИС – индекс сферичности, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ФП – фибрилляция предсердий, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ААТ – антиагрегантная терапия, КК – кальциевые каналы.

стота носительства аллеля 3010A оказалась значительно ниже среди пациентов, принимавших диуретики, чем среди пациентов, не принимавших диуретики (8,6 против 30,8%, $p = 0,005$). При разделении выборки на группы по ФВ только для группы с ХСНнФВ оказалась характерна связь полиморфизма G3010A с диуретической терапией: среди пациентов с потребностью в диуретиках было только 9,1% носителей аллеля 3010A ($p = 0,040$), в то время как среди пациентов, не принимавших диуретики, частоты аллелей 3010G и 3010A составили 60,0 и 40,0% соответственно. Полученные результаты могут указывать на то, что носители аллеля 3010A имеют более благоприятное течение заболевания при ХСНнФВ, поэтому таких лиц меньше среди пациентов с потребностью в диуретиках. Но, безусловно, полученный эффект может быть связан с иными, неочевидными факторами, что требует дальнейшего изучения.

В то же время известно, что нуклеотиды 2 706 и 3 010 находятся в участках, кодирующих митохондриальные пептиды [15]. Замена G3010A входит в ген пептида SHLP6 и хотя и не меняет аминокислотной последовательности, но убирает из нее CpG сайт, что может иметь значение для регуляции активности гена. Если пептиды SHLP2 и SHLP3 улучшали выживаемость клеток в ответ на токсические воздействия и предотвращали апоптоз, то SHLP6 имел противоположный эффект. Запрограммированная гибель клеток в ответ на внешние или внутренние сигналы смерти имеет решающее значение для гомеостаза тканей. Возрастные накопления клеточных повреждений могут приводить к чрезмерной гибели клеток, ограничивая функцию тканей и продолжительность жизни [16].

В нашей выборке была низкая частота встречаемости аллеля 9055A, что не позволило провести анализ между полиморфизмом G9055A гена MT-ATP6 и неблагоприятным течением ХСН. При этом в одних исследованиях говорится об ассоциации полиморфизма G9055A с раком молочной железы [17], в других – с защитным эффектом от болезни Паркинсона у женщин [18].

В сравнительных исследованиях, посвященных изучению биопрофиля пациентов с ХСН, имеющих разную ФВ, показано, что пациенты с ХСНнФВ имеют промежуточный профиль биомаркеров, ассоциированный как с показателями миокардиального стресса, так и с маркерами воспаления и фиброза. Однако клиническая, лабораторная и патофизиологическая характеристика таких пациентов на настоящий день ограничена [19]. Полученная в нашем исследовании ассоциация варианта C7028T мтДНК с ХСНнФВ может указывать на участие связанных с митохондриями особенностей энергетического метаболизма в формировании определенного фенотипа ХСН.

ХСН – это синдром, развивающийся в результате большинства заболеваний или поражений сердечно-сосудистой системы. Высокая частота ХСН требует углубленного изучения ее патогенетических механизмов с целью замедления развития, снижения клинических проявлений этого синдрома, а также поиска мишеней для дальнейшей разработки эффективных способов предупреждения и коррекции. Оценка ассоциаций максимально возможного количества митохондриальных мутаций с факторами риска и клиническими проявлениями сердечной недостаточности дает важный источник для дальнейшего изучения роли уровня митохондриальной гетероплазмы в развитии сердечно-сосудистой патологии [20]. Определение влияния мутаций митохондриальной ДНК

на выработку энергии и митохондриальную дисфункцию улучшит понимание патогенетических и патофизиологических основ сердечно-сосудистых заболеваний, что в свою очередь может стать базой для новых методов лекарственной терапии.

Отметим, что наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшая выборка. Полученные результаты требуют проверки на более широкой выборке больных ИБС и ХСН. Во-вторых, в нашем исследовании отсутствует контрольная группа здоровых лиц сопоставимого пола и возраста, что не позволяет в полной мере оценить роль полиморфизмов в развитии ХСН. В-третьих, требуется оценить влияние терапевтического сопровождения на прогрессирование ХСН у носителей разных вариантов мтДНК в отдаленном периоде после хирургического вмешательства. Кроме этого, используемая в работе классификация тяжести ХСН, основанная на выделении ФК согласно клиническим рекомендациям, имеет значимый субъективный компонент, для преодоления которого всем пациентам выполнялся тест с 6-минутной ходьбой. Также большую значимость имеет оценка функции митохондрий при разных полиморфизмах митохондриальной ДНК.

Заключение

В выборке пациентов с ХСН ишемического генеза выявлена ассоциация полиморфизма C7028T мтДНК с фенотипом сердечной недостаточности с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, а при низкой ФВ – с дилатацией ПП. Полиморфизм G3010A мтДНК продемонстрировал ассоциацию с потребностью в применении диуретических препаратов, в первую очередь в когорте пациентов с ХСНнФВ. В исследуемой выборке присутствовало только 3 носителя замены 9055A полиморфизма G9055A, они не имели значимых особенностей клинической картины ХСН. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения полиморфизмов мтДНК на больших выборках пациентов.

Литература / References

- Wallace D.C. Mitochondria as chi. *Genetics*. 2008;179(2):727–735. <https://doi.org/10.1534/genetics.104.91769>
- Poznyak A.V., Ivanova E.A., Sobenin I.A., Yet S.-F., Orekhov A.N. The role of mitochondria in cardiovascular diseases. *Biology*. 2020;9(6):137. <https://doi.org/10.3390/biology9060137>
- Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Therapeutic implications. *Ann. Med.* 2011;43(4):259–272. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.543920>
- Mohammed S.A., Ambrosini S., Lüscher T., Paneni F., Costantino S. Epigenetic control of mitochondrial function in the vasculature. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:28. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00028>
- Li Y., Liu X. Novel insights into the role of mitochondrial fusion and fission in cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia/reperfusion. *J. Cellular Physiology*. 2018;233(8):5589–5597. <https://doi.org/10.1002/jcp.26522>
- Martínez-Redondo D., Marcuello A., Casajús J.A., Ara I., Dahmani Y., Montoya J. et al. Human mitochondrial haplogroup H: The highest VO2max consumer – is it a paradox? *Mitochondrion*. 2010;10(2):102–107. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2009.11.005>
- Голубенко М.В., Шумакова Т.В., Макеева О.А., Тарасенко Н.В., Салахов Р.Р., Шипулин В.М. и др. Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы H с сердечной недостаточностью. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):70–77. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77>
Golubenko M.V., Shumakova T.V., Makeeva O.A., Tarasenko N.V., Salakhov R.R., Shipulin V.M. et al. Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: Association of haplogroup H with heart failure. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):70–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77>

8. Luppi E., De Luise M., Bini C., Pelletti G., Tioli G., Kurelac I. et al. The landscape of rare mitochondrial DNA variants in sudden cardiac death: A potential role for ATP synthase. *Heliyon*. 2025;11(1):e41592. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41592>
9. Ganetzky R.D., Stendel C., McCormick E.M., Zolkipli-Cunningham Z., Goldstein A.C., Klopstock T. et al. MT-ATP6 mitochondrial disease variants: Phenotypic and biochemical features analysis in 218 published cases and cohort of 14 new cases. *Human Mutation*. 2019;40:499–515. <https://doi.org/10.1002/humu.23723>
10. Heidari M.M., Khatami M., Kamalipour A., Kalantari M., Movahed M., Emmamy M.H. et al. Mitochondrial mutations in protein coding genes of respiratory chain including complexes IV, V, and mt-tRNA genes are associated risk factors for congenital heart disease. *EXCLI J*. 2022;21:1306–1330. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5298>
11. Scheffer D.L., Garcia A.A., Lee L., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Mitochondrial fusion, fission, and mitophagy in cardiac diseases: Challenges and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2022;36(13-15):844–863. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0145>
12. Domínguez-Garrido E., Martínez-Redondo D., Martín-Ruiz C., Gómez-Durán A., Ruiz-Pesini E., Madero P. et al. Association of mitochondrial haplogroup J and mtDNA oxidative damage in two different North Spain elderly populations. *Biogerontology*. 2009;10:435–442. <https://doi.org/10.1007/s10522-008-9186-y>
13. Wallace D.C. Bioenergetics in human evolution and disease: implications for the origins of biological complexity and the missing genetic variation of common diseases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2013;368(1622):20120267. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0267>
14. Atabekov T., Korepanov V., Krivolapov S., Khlynin M., Afanasiev S., Golubenko M. et al. Mitochondrial DNA polymorphisms of peripheral blood mononuclear cells associated with sustained ventricular tachycardia in patients with cardioverter-defibrillator implantation indications. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2025;26(3):26744. <https://doi.org/10.31083/RCM26744>
15. Minasyan L., Sreekumar P.G., Hinton D.R., Kannan R. Protective mechanisms of the mitochondrial-derived peptide humanin in oxidative and endoplasmic reticulum stress in RPE cells. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2017;2017:1675230. <https://doi.org/10.1155/2017/1675230>
16. Cobb L.J., Lee C., Xiao J., Yen K., Wong R.G., Nakamura H.K. et al. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(4):796–809. <https://doi.org/10.18632/aging.100943>
17. Bai R.-K., Leal S.M., Covarrubias D., Liu A., Wong L.-J.C. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. *Cancer Res*. 2007;67(10):4687–4694. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3554>
18. Castañeda V., Haro-Vinueza A., Salinas I., Caicedo A., Méndez M.Á. The MitoAging Project: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in mitochondrial genes and their association to longevity. *Mitochondrion*. 2022;66:13–26. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.06.008>
19. Шляхтина Н.В., Антоненко Е.А., Галанцев А.О. Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):45–50. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>
20. Shlyakhtina N.V., Antonenok E.A., Galantsev A.O. Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):45–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>
21. Kirichenko T.V., Sobenin I.A., Khasanova Z.B., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., Demakova N.A. et al. Data on association of mitochondrial heteroplasmy and cardiovascular risk factors: Comparison of samples from Russian and Mexican populations. *Data in Brief*. 2018;18:16–21. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.02.068>

Информация о вкладе авторов

Муслимова Э.Ф. обеспечила получение данных, анализ и интерпретацию данных, подготовила черновик и чистовик рукописи; Кужелева Е.А. разработала дизайн исследования, обеспечила получение клинических данных, подготовила черновик рукописи; Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. разработали концепцию исследования, участвовали в переработке черновика статьи, а также одобрили версию рукописи, подаваемую в журнал. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

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

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

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

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

Поступила 28.07.2025;
рецензия получена 10.10.2025;
принята к публикации 12.11.2025.

Information on author contributions

Muslimova E.F. data acquisition, analysis and interpretation, draft and final version of the manuscript, Kuzheleva E.A. study design, clinical data acquisition, draft manuscript, Garganeeva A.A. and Afanasiev S.A. study concept, revising the draft article, final manuscript approval. All authors gave final consent for the submission of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the article.

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

Information about the authors

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

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

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: aag@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Received 28.07.2025;
review received 10.10.2025;
accepted for publication 12.11.2025.