

УДК 616.12-005.4-036.886:616.15-008.1:577.2
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-31-39>

Генетические и функциональные особенности митохондрий лейкоцитов периферической крови пациентов при ишемической болезни сердца с высоким риском внезапной сердечной смерти

Корепанов В.А.¹, Атабеков Т.А.¹, Голубенко М.В.², Валиахметов Н.Р.²,
Бабушкина Н.П.², Баталов Р.Е.¹, Афанасьев С.А.¹, Гарганеева А.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, Киевская, 111а

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить взаимосвязь дыхательной активности митохондрий лейкоцитов периферической крови с полиморфизмом митохондриальной ДНК (мтДНК) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материалы и методы. Были сформированы две группы пациентов: основная группа – пациенты с ИБС и высоким риском ВСС ($n = 107$), группа сравнения – пациенты со стабильным течением ИБС без риска ВСС ($n = 50$). Пациентам определяли гаплогруппу, носительство полиморфизмов A2706G, G3010A и G9055A мтДНК методами высокопроизводительного секвенирования. Оценивали дыхательную активность изолированных митохондрий из лейкоцитов периферической крови амперометрическим методом при использовании NAD- и FAD-зависимых субстратов окисления.

Результаты. В обеих исследованных группах гаплогруппы H, U, J являлись преобладающими (74,5 и 92,5% для основной группы и группы сравнения соответственно). В основной группе минорных гаплогрупп было больше, чем в группе сравнения. Частоты встречаемости полиморфизмов A2706G, G3010A, G9055A не имели значимых межгрупповых различий. В основной группе носительство замены A2706G ассоциируется со снижением коэффициента дыхательного контроля (ДК) при FAD-зависимом дыхании ($p = 0,05$), а в группе сравнения – со снижением скорости потребления кислорода (СПК) в метаболическом состоянии V4 при NAD- и FAD-зависимом типах дыхания ($p = 0,002$ и $p = 0,008$ соответственно) без изменения ДК. Носительство замены G9055A в основной группе ассоциировано со снижением СПК в метаболическом состоянии V3 ($p = 0,037$) при FAD-зависимом дыхании. Для полиморфизма G3010A мтДНК не выявлено связи с респираторной активностью митохондрий в исследованных группах.

Заключение. У пациентов с ИБС вне зависимости от риска развития ВСС частоты гаплогрупп H, U, J и полиморфизмов A2706G, G3010A, G9055A мтДНК не имеют значимых различий. У пациентов высокого риска ВСС носительство полиморфизма A2706G связано с падением ДК при FAD-зависимом дыхании, а полиморфизма G9055A – со снижением СПК в V3 при FAD-зависимом дыхании.

Ключевые слова: митохондрии, лейкоциты периферической крови, ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, полиморфизм мтДНК

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-24-00527).

✉ Корепанов Вячеслав Андреевич, vakorep41811@gmail.com

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 20 от 14.02.2024).

Для цитирования: Корепанов В.А., Атабеков Т.А., Голубенко М.В., Валиахметов Н.Р., Бабушкина Н.П., Баталов Р.Е., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Генетические и функциональные особенности митохондрий лейкоцитов периферической крови пациентов при ишемической болезни сердца с высоким риском внезапной сердечной смерти. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):31–39. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-31-39>.

Genetic and functional features of peripheral blood leukocyte mitochondria in patients with coronary heart disease and high risk of sudden cardiac death

Korepanov V.A.¹, Atabekov T.A.¹, Golubenko M.V.², Valiakhmetov N.R.², Babushkina N.P.², Batalov R.E.¹, Afanasiev S.A.¹, Garganeeva A.A.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
10 Naberezhnaya reki Ushaiki St., 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the relationship between the respiration of mitochondria of peripheral blood leukocytes and mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism in patients with coronary heart disease (CHD) depending on the risk of developing sudden cardiac death (SCD).

Materials and methods. We formed two groups of patients: the main group – patients with CHD and the high risk of SCD ($n = 107$); the comparison group – patients with stable course of CHD without the risk of SCD ($n = 50$). Using methods of high-throughput sequencing, we determined patients' haplogroup and carriage of mtDNA polymorphisms A2706G, G3010A and G9055A. The respiratory activity of isolated mitochondria from peripheral blood leukocytes was assessed by amperometric method using NAD- and FAD-dependent oxidation substrates.

Results. In both studied groups, H, U, and J haplogroups were predominant (74.5% and 92.5%, respectively, for the main group and the comparison group). There were more minor haplogroups in the main group than in the comparison group. The frequencies of occurrence of polymorphisms A2706G, G3010A, and G9055A did not significantly differ between the groups. In the main group, carriage of the A2706G polymorphism was associated with a decrease in the respiratory control ratio (RC) in FAD-dependent respiration ($p = 0.05$), and in the comparison group it was associated with a decrease in oxygen consumption rate (OCR) in the V4 metabolic state in both NAD- and FAD-dependent respiration ($p = 0.002$ and $p = 0.008$, respectively) without changing in RC. In the main group, carriage of the G9055A polymorphism was associated with a decrease in OCR in the V3 metabolic state ($p = 0.037$) in FAD-dependent respiration. For the G3010A polymorphism, no association with mitochondrial respiration was found in the studied groups.

Conclusion. In patients with CHD, regardless of the risk of SCD, the frequencies of haplogroups H, U, and J and mtDNA polymorphisms A2706G, G3010A, and G9055A do not differ significantly. In patients with high risk of SCD, carriage of the A2706G polymorphism is associated with a decrease in RC in FAD-dependent respiration, and the G9055A polymorphism is associated with a decrease in OCR in V3 during FAD-dependent respiration.

Keywords: mitochondria, peripheral blood mononuclear cells, coronary heart disease, sudden cardiac death, mtDNA polymorphism

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by Russian Science Foundation, Grant No. 24-24-00527.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Minutes No. 20 dated February 14, 2024).

For citation: Korepanov V.A., Atabekov T.A., Golubenko M.V., Valiakhmetov N.R., Babushkina N.P., Batalov R.E., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A. Genetic and functional features of peripheral blood leukocyte mitochondria in patients with coronary heart disease and high risk of sudden cardiac death. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):31–39. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-31-39>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое течение ишемической болезни сердца (ИБС) признается ведущим патогенетическим фактором развития не только хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1], но и повышения риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца, таких как желудочковая тахикардия [2]. Последняя может являться причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) среди данной категории пациентов [3]. Поиск маркеров, позволяющих улучшить стратификацию пациентов с высоким риском ВСС, активно продолжается, так как маркерных показателей, имеющихся в арсенале врачей-кардиологов, не всегда достаточно [4].

По некоторым данным, считается, что полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК) может вносить вклад в развитие дисфункции атипичных кардиомиоцитов, вызывая развитие нарушений ритма сердца, в том числе жизнеугрожающих [5]. Напрямую оценить функцию и геном кардиомиоцитов в рутинной клинической практике не представляется возможным. Однако если не принимать во внимание соматические мутации мтДНК, то для генотипирования можно использовать ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови.

Цель работы: оценить взаимосвязь между дыхательной активностью митохондрий лейкоцитов периферической крови и полиморфизмом митохондриальной ДНК у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия риска развития ВСС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были сформированы две группы пациентов. Основная группа включала 107 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», которым в качестве первичной и вторичной профилактики развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий были имплантированы устройства ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора согласно клиническим рекомендациям [6]. Группа сравнения была представлена 50 пациентами со стабильным течением ИБС (без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия, внезапная остановка кровообращения) и без показаний к имплантации аппаратов ресинхронизирующей терапии.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов обобщена в табл. 1. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 20 от 14.02.2024).

Таблица 1

Клинико-инструментальная картина пациентов на момент включения в исследование			
Показатель	Основная группа, n = 107	Группа сравнения, n = 50	p
Возраст, Me (Q ₁ ; Q ₃), лет	64,0 (59,0; 71,0)	67,0 (63,0; 72,0)	0,147
Мужчины, n (%)	83 (77,6%)	22 (44,0%)	<0,001
Стенокардия напряжения, n (%)	83 (77,6%)	36 (72,0%)	0,320
Инфаркт миокарда, n (%)	72 (67,3%)	0 (0%)	
Атеросклероз коронарных артерий, n (%)	47 (43,9%)	35 (70,0%)	0,003
ФВ ЛЖ, Me (Q ₁ ; Q ₃), %	42 (33; 58)	65 (64; 67)	<0,001
ФК I ХСН, NYHA, n (%)	11 (10,3%)	20 (40,0%)	<0,001
ФК II ХСН, NYHA, n (%)	58 (54,2%)	21 (42,0%)	0,121
ФК III ХСН, NYHA, n (%)	38 (35,5%)	9 (18,0%)	0,036
Гипертоническая болезнь, n (%)	99 (92,5%)	49 (98,0%)	0,552
Индекс массы тела, Me (Q ₁ ; Q ₃), кг/м ²	29,1 (26,2; 33,1)	31,2 (26,5; 34,5)	0,326
Ожирение, n (%)	47 (43,9%)	25 (50,0%)	0,699
Дислипидемия, n (%)	78 (72,9%)	28 (56,0%)	0,020
Сахарный диабет, n (%)	23 (21,5%)	7 (14,0 %)	0,244
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	53 (49,5%)	40 (80,0%)	<0,001
Атеросклероз бедренных артерий, n (%)	35 (32,7%)	25 (50,0%)	0,076
Заболевания щитовидной железы, n (%)	10 (9,3%)	11 (22,0%)	0,068
иАПФ/БРА, n (%)	85 (79,4%)	38 (76,0%)	0,310
БАБ, n (%)	88 (82,2%)	29 (58,0%)	<0,001
Антикоагулянты, n (%)	44 (41,1%)	12 (24,0%)	0,029
SGLT2i, n (%)	24 (22,4%)	5 (10,0%)	0,055
Статины, n (%)	93 (86,9%)	43 (86,0%)	0,403
Диуретики, n (%)	49 (43,9%)	18 (36,0%)	0,208
Антиаритмики, n (%)	37 (34,6%)	10 (20,0%)	0,053
БМКК, n (%)	15 (14,0%)	21 (42,0%)	<0,001
Антиагреганты, n (%)	68 (63,6%)	33 (66,0%)	0,693

Окончание табл. 1

Показатель	Основная группа, $n = 107$	Группа сравнения, $n = 50$	p
Глюкоза, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	5,69 (5,22; 6,60)	5,57 (5,05; 6,19)	0,204
Общий холестерин, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	4,14 (3,62; 5,00)	4,35 (3,60; 5,50)	0,466
Триглицериды, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	1,27 (0,92; 1,86)	1,47 (1,13; 1,87)	0,307
ЛПВП, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	1,21 (0,93; 1,46)	1,15 (1,03; 1,45)	0,879
ЛПНП, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	2,25 (1,55; 3,21)	2,40 (1,70; 3,10)	0,855

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация); ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БАБ – бета-адреноблокаторы; SGLT2i – Sodium-Glucose transporter type 2 inhibitors (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа); БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

У всех пациентов брали кровь в вакутейнеры с ЭДТА. Выделение лейкоцитов осуществляли на градиенте плотности Histopaque-1077 (Sigma, США). Полученное «кольцо» лейкоцитов отмывали в фосфатно-солевом буфере ($pH = 7,40$) (Sigma, США). Митохондрии из лейкоцитов получали с применением коммерческого набора Mitochondrial Isolation Kit for Mammalian Cells (ThermoScientific, США) согласно инструкции производителя. Полученный осадок для дальнейшей работы ресуспендировали в минимальном объеме 0,25 М сахарозы. Процесс изучения дыхательной активности при окислении NAD-зависимых субстратов (пируват + малат) и FAD-зависимого субстрата (сукцинат) описан ранее [7]. Оцениваемыми параметрами респираторной функции митохондрий были V3 – фосфорилирующее метаболическое состояние (наличие в среде инкубации субстратов окисления, фосфата и АДФ), V4 – нефосфорилирующее метаболическое состояние (после израсходования АДФ) и коэффициент дыхательного контроля (ДК) – V3/V4.

С целью изучения мтДНК проводили выделение общей ДНК из лейкоцитов периферической крови. Затем определяли полную последовательность мтДНК с помощью высокопроизводительного секвенирования, как описано ранее [8]. Принадлежность мтДНК пациентов к различным гаплогруппам устанавливали с помощью программы mtDNA-Server 2 [9]. Поиск ассоциаций с параметрами клеточного дыхания осуществляли для трех полиморфизмов мтДНК: A2706G (маркер гаплогруппы H), G3010A (маркер

гаплогруппы H1) и G9055A (маркер гаплогруппы K).

Выбор полиморфизмов для анализа был обусловлен результатами собственных исследований и данными литературы. Так, для гаплогруппы H ранее были найдены ассоциации с инфарктом миокарда, ишемической кардиомиопатией и послеоперационной фибрилляцией предсердий [10–12], для гаплогруппы H1 – с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф, включая внезапную сердечную смерть [13, 14], а гаплогруппа K, по результатам нескольких исследований, проявляла протективный эффект, но только для нейродегенеративных заболеваний [15, 16], тогда как нами ранее была найдена более высокая частота полиморфизма G9055A у лиц, переживших остановку сердца [17].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Проверка гипотезы о нормальном распределении количественных показателей была выполнена с применением теста Шапиро – Уилка. Оценка различий между количественными переменными проведена непараметрическим критерием Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы верхнего и нижнего квартилей $Me (Q_1; Q_3)$. Различия частот изучали с применением критерия хи-квадрат Пирсона. Результаты представлены в виде абсолютных частот встречаемости (n) и процентов (%). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным, представленным в табл. 1, в основной группе преобладали мужчины (80,6% vs. 44,0% в сравнении с группой сравнения, $p < 0,001$). Пациенты данной группы чаще имели в анамнезе диагноз ХСН III функционального класса (ФК) по NYHA ($p = 0,036$), дислипидемию ($p = 0,020$), а фракция выброса левого желудочка в среднем классифицировалась как умеренно низкая, тогда как в группе сравнения все пациенты имели сохраненную фракцию выброса левого желудочка. Также пациенты основной группы исследования чаще принимали β -блокаторы ($p < 0,001$) и антикоагулянты ($p = 0,029$), реже – антагонисты кальция ($p < 0,001$).

Генотипирование и определение гаплогрупп мтДНК было проведено в образцах 102 пациентов основной группы и 40 пациентов группы сравнения (табл. 2). Частотное распределение основных гаплогрупп среди пациентов обеих исследованных групп соответствовало популяционному [8]. Наибольшие частоты встречаемости установлены для гаплогрупп H, U, J, а общий вклад перечисленных вариантов мтДНК в группе сравнения составил 92,5%,

а в основной – 74,5%. Также одной из наиболее распространенных гаплогрупп мтДНК в основной группе пациентов являлась гаплогруппа Т (10,8%). Минорными гаплогруппами в группе сравнения были следующие: Т, D, М-Г. Носительство данных гаплогрупп установлено всего у трех пациентов (по одному случаю на каждую гаплогруппу). В основной группе пациентов минорных гаплогрупп мтДНК оказалось больше. В рамках сформированной группы к ним относились М-Г, V, W, A, F, N, I, X, HV, C и R. Полученные результаты вполне согласуются с более ранними данными, полученными на выборке пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза [8].

Таблица 2

Частоты встречаемости гаплогрупп мтДНК среди исследованных больных, <i>n</i> (%)			
Гаплогруппа мтДНК	Группа сравнения, <i>n</i> = 40	Основная группа, <i>n</i> = 102	<i>p</i>
H	19 (47,5%)	42 (41,2%)	0,86
U	13 (32,5%)	25 (24,5%)	0,87
J	5 (12,5%)	9 (8,8%)	0,45
T	1 (2,5%)	11 (10,8%)	0,22
D	1 (2,5%)	0 (0%)	0,14
A/M-G	1 (2,5%)	1 (1,0%)	0,58
V	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
W	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
A	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
F	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
N	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
I	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
X	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
HV	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
C	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
R	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49

Примечание. Здесь и в табл. 3 мтДНК – митохондриальная ДНК.

Анализ носительства полиморфных вариантов мтДНК A2706G, G3010A и G9055A проведен в 97 образцах основной группы и 40 образцах группы сравнения. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частоты полиморфизмов A2706G, G3010A, G9055A мтДНК в исследованных группах пациентов, <i>n</i> (%)			
Полиморфизмы мтДНК	Группа сравнения, <i>n</i> = 40	Основная группа, <i>n</i> = 94	<i>p</i>
A2706G	23 (60,0%)	62 (66,0%)	0,91
G3010A	12 (30,0%)	20 (21,3%)	0,36
G9055A	4 (10,0%)	10 (10,6%)	0,92

Не было установлено статистически значимых различий по частоте встречаемости указанных вариантов мтДНК среди исследованных групп пациентов.

Результаты оценки респираторной функции митохондрий лейкоцитов периферической крови при носительстве полиморфизма A2706G в обеих исследованных группах пациентов приведены в табл. 4. Из представленных данных видно, что у носителей данного полиморфного варианта в группе сравнения скорость потребления кислорода в метаболическом состоянии V4 значительно снижалась при окислении как NAD-, так и FAD-зависимых субстратов ($p = 0,002$ и $p = 0,008$ соответственно). При этом существенного изменения ДК в обоих случаях не наблюдалось. В основной группе пациентов носительство данного полиморфизма соотносилось со снижением ДК при окислении FAD-зависимого субстрата ($p = 0,05$).

Из представленных данных видно, что наличие гуанина в позиции 2706 мтДНК ассоциировано со снижением эффективности фосфорилирования только при окислении сукцината у пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения носит протективный характер, снижая скорость потребления кислорода в нефосфорилирующем состоянии. Это вполне соотносится с данными, указывающими на повышенную продукцию активных форм кислорода в результате утечки электронов из дыхательной цепи у носителей гаплогруппы H (гаплотип 2706A [19]), несмотря на высокий уровень потребления кислорода (VO_{2max}) в период физической активности [20].

Вполне вероятно, что носительство данной гаплогруппы весьма распространено среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как продолжительное воздействие активных форм кислорода носит повреждающий характер, в том числе в отношении кардиомиоцитов и их митохондрий. Это в совокупности с факторами риска и сопутствующими заболеваниями приводит к прогрессирующему снижению сократительной активности миокарда и развитию аритмий, в том числе жизнеугрожающих.

Для носителей полиморфизма G9055A показано одновременное снижение активности митохондриального дыхания в метаболических состояниях V3 ($p = 0,037$) и V4 ($p = 0,037$) с уменьшением ДК ($p = 0,13$), не достигшим статистической значимости, среди пациентов с высокой вероятностью внезапной сердечной смерти при окислении FAD-зависимого субстрата (табл. 5).

Носительство замены G3010A мтДНК не было связано с достоверным изменением респираторной функции митохондрий ни в одной из исследованных групп при окислении как NAD-, так и FAD-зависимых субстратов (табл. 6).

Таблица 4

Дыхательная активность митохондрий лейкоцитов периферической крови при наличии и отсутствии полиморфизма A2706G мтДНК, Me (Q ₁ ; Q ₃)						
Показатель	Группа сравнения			Основная группа		
	NAD-зависимые субстраты					
	A2706	G2706	p	A2706	G2706	p
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	196,44 (125,42; 245,15)	125,19 (93,69; 137,09)	0,07	123,18 (82,57; 194,71)	104,93 (61,81; 161,98)	0,52
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	67,19 (52,08; 123,06)	41,47 (34,90; 47,78)	0,002	42,64 (30,38; 54,69)	41,87 (27,50; 55,15)	0,87
ДК, у.е.	2,25 (1,89; 3,07)	2,47 (1,92; 3,57)	0,54	2,57 (2,47; 2,70)	2,35 (2,23; 2,88)	0,22
FAD-зависимый субстрат						
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	235,75 (156,25; 312,50)	175,93 (108,42; 193,73)	0,19	82,57 (71,88; 150,24)	140,31 (74,22; 169,96)	0,74
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	87,50 (52,82; 106,21)	36,46 (28,91; 61,34)	0,008	29,20 (20,90; 54,69)	49,46 (32,50; 66,96)	0,19
ДК, у.е.	2,96 (2,58; 3,38)	2,91 (2,45; 3,80)	1,00	3,23 (2,30; 4,18)	2,57 (2,16; 2,76)	0,05

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6 V3 – активное фосфорилирующее метаболическое состояние; V4 – нефосфорилирующее метаболическое состояние; ДК – коэффициент дыхательного контроля (V3/V4).

Таблица 5

Дыхательная активность митохондрий пациентов с ИБС при наличии и отсутствии полиморфизма G9055A мтДНК, Me (Q ₁ ; Q ₃)						
Показатель	Группа сравнения			Основная группа		
	NAD-зависимые субстраты					
	G9055	A9055	p	G9055	A9055	p
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	125,32 (85,33; 199,42)	131,32 (127,81; 140,54)	0,79	107,95 (76,39; 161,98)	53,35 (50,65; 57,40)	0,09
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	44,95 (34,09; 56,25)	51,53 (47,67; 55,13)	0,62	45,96 (30,27; 54,69)	23,95 (23,95; 25,95)	0,09
ДК, у.е.	2,32 (1,88; 3,10)	2,55 (2,34; 2,87)	0,62	2,53 (2,30; 2,88)	2,23 (2,15; 2,61)	0,13
FAD-зависимые субстраты						
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	165,18 (72,62; 225,00)	254,32 (154,18; 260,33)	0,15	128,68 (75,76; 162,55)	32,67 (28,51; 45,29)	0,037
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	56,25 (29,71; 88,14)	84,77 (51,46; 92,52)	0,52	43,66 (26,69; 64,41)	15,24 (14,40; 29,87)	0,037
ДК, у.е.	2,67 (2,33; 3,53)	3,00 (2,41; 3,37)	0,46	2,64 (2,28; 3,23)	2,14 (2,01; 2,56)	0,13

Таблица 6

Дыхательная активность митохондрий лейкоцитов периферической крови при наличии и отсутствии полиморфизма G3010A мтДНК, Me (Q ₁ ; Q ₃)						
Показатель	Группа сравнения			Основная группа		
	NAD-зависимые субстраты					
	G3010	A3010	p	G3010	A3010	p
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	131,32 (120,31; 199,42)	164,30 (93,16; 235,86)	0,96	120,86 (64,95; 203,61)	106,06 (79,78; 114,48)	0,56
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	51,86 (44,94; 78,13)	41,59 (36,32; 71,35)	0,26	48,65 (27,50; 91,02)	33,44 (30,13; 50,89)	0,10
ДК, у.е.	2,29 (1,88; 3,57)	2,50 (2,29; 3,07)	0,35	2,52 (2,16; 2,70)	2,49 (2,30; 3,32)	0,52
FAD-зависимый субстрат						
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	170,55 (69,90; 254,32)	132,33 (106,25; 172,28)	0,57	128,68 (65,00; 178,31)	133,93 (81,21; 163,10)	0,69
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	58,80 (29,71; 95,24)	43,03 (28,91; 87,50)	0,66	43,66 (29,20; 66,96)	38,07 (23,36; 65,10)	0,65
ДК, у.е.	2,94 (2,57; 3,81)	2,95 (2,34; 3,16)	0,48	2,61 (2,17; 2,87)	3,17 (2,43; 4,07)	0,10

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление ассоциаций между носительством замен мтДНК, принадлежности мтДНК к определенной гаплогруппе и характером течения сердечно-сосудистых заболеваний является сегодня активно развивающимся направлением. Основной задачей исследования было установление взаимосвязи носительства отдельных полиморфных замен – A2706G, G3010A, G9055A, а также принадлежности мтДНК индивидов исследованных групп к конкретным гаплогруппам и риском развития внезапной сердечной смерти у пациентов с диагнозом ишемической болезни сердца. При сопоставлении группы пациентов без риска развития внезапной сердечной смерти и группы пациентов высокого риска внезапной сердечной смерти различий в частотах встречаемости гаплогрупп мтДНК установлено не было. Превалирующей гаплогруппой мтДНК в обеих группах являлась гаплогруппа H (47,5% в группе сравнения и 41,2% – в основной), что сопоставимо с данными литературы.

Действительно, данная гаплогруппа является основной для нашей популяции, частота ее встречаемости в России достигает в среднем 40% [20]. Менее часто выявлялись пациенты с носительством гаплогрупп U (32,5 и 24,5% для группы сравнения и основной группы соответственно) и J (12,5 и 8,8%), что также соотносится с предшествующими данными литературы. Характерным для основной группы стало большее разнообразие минорно встречающихся гаплогрупп мтДНК, таких как A/M-G, C, D, F, HV, I, N, R, V, W, X.

При анализе доступных литературных источников не было обнаружено исследований, направленных на выявление роли взаимосвязи носительства полиморфизма A2706G (кодирует 16S субъединицу рРНК, маркерная замена гаплогруппы H) с респираторной активностью нативных митохондрий. В проведенном исследовании данный полиморфизм был ассоциирован со снижением скорости потребления кислорода в метаболическом состоянии V4 на фоне различных субстратов окисления ($p = 0,002$ – NAD-зависимый тип дыхания и $p = 0,008$ – FAD-зависимый тип дыхания) у пациентов с диагнозом ИБС и без риска развития внезапной сердечной смерти. Можно предположить, что у данной группы пациентов носительство этого полиморфизма носит частично протективный характер, направленный на уменьшение активности дыхания в V4 для снижения расходования кислорода на процессы, не связанные с синтезом АТФ митохондриями.

Для пациентов с ИБС и высоким риском развития внезапной сердечной смерти наличие замены A2706G в мтДНК было сопряжено с более низким коэффициентом ДК при окислении FAD-зависимых субстратов. Относительно остальных параметров респираторной функции носительство данного полиморфизма не оказывало значимого вклада в изменение дыхательных параметров митохондрий у пациентов данной группы. В целом можно заключить, что носительство данного полиморфизма оказывает вероятный протективный эффект для пациентов с ИБС без риска развития жизнеугрожающих тахикардий. Для пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий этот эффект противоположен.

Убедительные данные по влиянию полиморфного варианта G3010A (замена в 16S субъединице рРНК, маркерная замена гаплогруппы H1) на функцию митохондрий при течении сердечно-сосудистых заболеваний в доступных источниках отсутствуют. Ряд исследований лишь установил ассоциации гаплогруппы H1 с неблагоприятным течением сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе развитием внезапной сердечной смерти.

Полиморфизм G9055A мтДНК определяет аминокислотную замену в субъединице ATPase-6 АТФ-синтазы. В доступной литературе опубликовано лишь небольшое количество работ, касающихся влияния этой замены на энергетический метаболизм при различных заболеваниях, однако не относящихся к сердечно-сосудистой патологии (болезнь Паркинсона, аутизм, рак молочной железы) [22, 23]. По результатам проведенного исследования показано, что вклад данного полиморфизма мтДНК в респираторную функцию митохондрий сводится к существенному падению скоростей потребления кислорода у пациентов-носителей основной группы при окислении сукцината, т.е. он обладал отрицательным эффектом на работу электрон-транспортной цепи. В остальном для пациентов с осложненным течением ИБС данная замена не вела к каким-либо значимым изменениям в респираторной функции митохондрий.

У пациентов группы сравнения носительство этой одонуклеотидной замены не сопровождалось сколь-либо значимыми изменениями в дыхательной активности митохондрий. Скорее всего, для таких пациентов замена G9055A является нейтральной и не несет значимого вклада в течение основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного исследования было проведено комплексное изучение митохондрий лейкоцитов пе-

риферической крови у кардиологических больных с диагнозом ИБС и высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий, а именно их функциональной активности, гаплогрупп и отдельных полиморфизмов мтДНК (A2706G, G3010, G9055A). Частотное распределение гаплогрупп, определенных у пациентов с ИБС высокого риска развития жизнеугрожающих тахикардий и без него, соответствует популяционному.

Так же, как и в популяции, гаплогруппы H, U, J являлись основными для пациентов с ИБС вне зависимости от наличия риска развития внезапной сердечной смерти. Полиморфизм 2706 мтДНК ассоциирован с уменьшением активности нефосфорилирующего состояния митохондриального дыхания, выраженным только при ИБС без риска развития внезапной сердечной смерти. При ИБС с высоким риском внезапной смерти носительство полиморфизма G9055A ассоциировано со снижением интенсивности дыхания митохондрий как в фосфорилирующем, так и нефосфорилирующем состоянии при окислении FAD-зависимого субстрата. Для замены G3010A мтДНК не установлено взаимосвязи с изменением дыхательных параметров митохондрий лейкоцитов периферической крови.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Vedin O., Lam C.S.P., Koh A.S., Benson L., Teng T.H.K., Tay W.T. et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients with Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(6):e003875. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
2. Steinhaus D.A., Vittinghoff E., Moffatt E., Hart A.P., Ursell P., Tseng Z.H. Characteristics of sudden arrhythmic death in a diverse, urban community. *Am. Heart J.* 2012;163:125–131. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.016.
3. Tang P.T., Shenasa M., Boyle N.G. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Card Electrophysiol. Clin.* 2017;9(4):693–708. DOI: 10.1016/j.ccep.2017.08.004.
4. Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., Николаева Е.В., Нечепуренко А.А. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):3959. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3959.
5. Bienias P., Zdończyk O., Kierdaszuk B., Gawalkiewicz A.M., Jaworska M., Kaliszewska M. et al. comprehensive non-invasive assessment of electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in patients with genetically confirmed mitochondrial diseases. *J. Electrocardiol.* 2021;65:136–142. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2021.01.021.
6. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Голухова Е.З., Бабокин В.Е., Березницкая В.В. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4600. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
7. Korepanov V.A., Atabekov T.A., Rebrova T.Y., Batalov R.E., Afanasiev S.A. Relationship between mitochondrial respiratory dysfunction of blood mononuclear cells and heart failure severity. *J. Geriatr. Cardiol.* 2024;21(1):130–134. DOI: 10.26599/1671-5411.2024.01.002.
8. Голубенко М.В., Бабушкина Н.П., Корепанов В.А., Валиахметов Н.Р., Атабеков Т.А., Витт К.Н. и др. Редкие миссенс-замены в генах митохондриальной ДНК у пациентов с желудочковыми тахикардиями. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2025;29(5):676–684. DOI: 10.18699/vjgb-25-74.
9. Weissensteiner H., Forer L., Kronenberg F., Schönherr S. mtDNA-Server 2: advancing mitochondrial DNA analysis through highly parallelized data processing and interactive analytics. *Nucleic. Acids Res.* 2024;52(W1):W102–W107. DOI: 10.1093/nar/gkae296.
10. Fernández-Caggiano M., Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I., Crespo-Leiro M.G., Paniagua M.J., Grille Z. et al. Mitochondrial haplogroups H and J: risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One.* 2012;7(8):e44128. DOI: 10.1371/journal.pone.0044128.
11. Palacín M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B. et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to Haplogroup H. *Mitochondrion.* 2011;11(1):176–181. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.004.
12. Roselló-Díez E., Hove-Madsen L., Pérez-Grijalba V., Muñoz-Guijosa C., Artigas V., Maria Padró J. et al. Mitochondrial Genetic Effect on Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *Mitochondrion.* 2021;56:15–24. DOI: 10.1016/j.mito.2020.11.007.
13. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. и др. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. *Молекулярная биология.* 2015;49(6):968–976. DOI: 10.7868/S0026898415050080.
14. Kytövuori L., Junttila J., Huikuri H., Keinänen-Kiukaanniemi S., Majamaa K., Martikainen M.H. Mitochondrial DNA Variation in Sudden Cardiac Death: A Population-Based Study. *Int. J. Legal. Med.* 2020;134(1):39–44. DOI: 10.1007/s00414-019-02091-4.
15. Ghezzi D., Marelli C., Achilli A., Goldwurm S., Pezzoli G., Barone P. et al. Mitochondrial DNA Haplogroup K is associated with a lower risk of Parkinson's disease in Italians. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005;13(6):748–752. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201425.
16. Swerdlow R.H., Hui D., Chalise P., Sharma P., Wang X., Andrews S.J. et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI). Exploratory analysis of mtDNA haplogroups in two Alzheimer's longitudinal cohorts. *Alzheimers Dement.* 2020;16(8):1164–1172. DOI: 10.1002/alz.12119.
17. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Цепокина А.В., Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю. и др. Изменчивость митохондриального генома при внезапной сердечной смерти. *Медицинская генетика.* 2020;19(5):31–32. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.31-32.

18. 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 Н. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):70–77. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77.
19. Van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat.* 2009;30(2):e386–394. DOI: 10.1002/humu.20921.
20. 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. DOI: 10.1016/j.mito.2009.11.005.
21. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Шумакова Т.В., Буйкин С.В., Макеева О.А., Назаренко М.С. и др. Полиморфизм митохондриальной ДНК и заболевания сердечно-сосудистого континуума. *Медицинская генетика*. 2018;17(1):9–13. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.01.9-13.
22. Castañeda V., Haro-Vinueza A., Salinas I., Caicedo A., Mendez M.A. The MitoAging Project: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in mitochondrial genes and their association to longevity. *Mitochondrion*. 2022;66:13–26. DOI: 10.1016/j.mito.2022.06.008.
23. Covarrubias D., Bai R., Wong L.C., Lean S.M. Mitochondrial DNA variant interactions modify breast cancer risk. *Journal of Human Genetics*. 2008;53(10):924–928. DOI: 10.1007/s10038-008-0331-x.

Вклад авторов

Корепанов В.А., Голубенко М.В., Валиахметов Н.Р., Бабушкина Н.П. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, проверка интеллектуального содержания. Атабеков Т.А. – набор клинического материала. Афанасьев С.А., Баталов Р.Е., Гарганеева А.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Корепанов Вячеслав Андреевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vakorep41811@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>

Атабеков Тариель Абдилазимович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kgma1011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2645-4142>

Голубенко Мария Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, maria-golubenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7692-9954>

Валиахметов Наиль Раушанович – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, nail.valiakmetov@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7969-7020>

Бабушкина Надежда Петровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, nad.babushkina@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6133-8986>

Баталов Роман Ефимович – д-р. мед. наук, руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, romancer@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>

Афанасьев Сергей Александрович – д-р. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tursky@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Гарганеева Алла Анатольевна – д-р. мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, aag@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

(✉) **Корепанов Вячеслав Андреевич**, vakorep41811@gmail.com

Поступила в редакцию 23.05.2025;
одобрена после рецензирования 09.06.2025;
принята к публикации 19.06.2025