

Выраженность окислительного стресса и носительство полиморфных вариантов митохондриальной ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, имеющих высокий риск внезапной сердечной смерти

Реброва Т.Ю.¹, Корепанов В.А.¹, Голубенко М.В.², Муслимова Э.Ф.¹, Атабеков Т.А.¹, Попов С.В.¹, Доржиева С.С.³, Утусикова А.А.⁴, Афанасьев С.А.¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия; ²Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия; ³ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова". Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Томск, Россия

Цель. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) оценить выраженность окислительного стресса и носительство полиморфных вариантов митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК).

Материал и методы. В исследование включено 198 пациентов (78,79% — мужчины) с диагнозом ХСН и имплантированным кардиовертер-дефибриллятором в качестве профилактики развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖТ) и ВСС. Группу контроля составили 28 здоровых добровольца (64,29% — мужчины). Оценивали клинико-инструментальные показатели, концентрацию в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), и активность супероксиддисмутазы (СОД), полиморфные варианты A2706G/G3010A/G9055A мтДНК.

Результаты. Пациенты с ХСН и высоким риском ВСС имели статистически значимо более высокие показатели ТБК-АП и СОД относительно группы контроля. В группе здоровых добровольцев у мужчин относительно женщин показано более высокое содержание ТБК-АП и сниженная активность СОД. При ХСН половые различия нивелируются. Факт зарегистрированных ЖТ не влиял на концентрацию ТБК-АП и активность СОД. Наличие сахарного диабета 2 типа, ожирения и дислипидемии у пациентов с ХСН и риском ВСС сопровождалось значимым повышением ТБК-АП. У носителей полиморфизма G9055A показано значимо более низкая концентрация ТБК-АП относительно носителей A2706G.

Заключение. ХСН с высоким риском ВСС характеризуется выраженным окислительным стрессом. Перекисное окисление липи-

дов в условиях нормы значимо выше у мужчин на фоне сниженной активности СОД. Нарушение обмена глюкозы и липидов при ХСН с риском ВСС сопровождается еще более интенсивным образованием ТБК-АП на фоне неизменной активности СОД. Носительство полиморфного варианта G9055A мтДНК сопряжено с низким уровнем ТБК-АП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, перекисное окисление липидов, полиморфные варианты мтДНК.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/02-2026

Рецензия получена 23/03-2026

Принята к публикации 16/04-2026



Для цитирования: Реброва Т.Ю., Корепанов В.А., Голубенко М.В., Муслимова Э.Ф., Атабеков Т.А., Попов С.В., Доржиева С.С., Утусикова А.А., Афанасьев С.А. Выраженность окислительного стресса и носительство полиморфных вариантов митохондриальной ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, имеющих высокий риск внезапной сердечной смерти. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(7):4782. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4782. EDN: OXPQIF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru

[Реброва Т.Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Корепанов В.А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-2818-1419, Голубенко М.В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-7692-9954, Муслимова Э.Ф. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Атабеков Т.А. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Попов С.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Доржиева С.С. — ординатор, ORCID: 0000-0002-4043-1652, Утусикова А.А. — студентка 6 курса медико-биологического факультета, ORCID: нет, Афанасьев С.А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998].

Адреса организаций авторов: Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, Россия; Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ "Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ), ул. Набережная реки Ушайки, д. 10, Томск, 634050, Россия; ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова", ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия; ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Kievskaya str., 111a, Tomsk, 634012, Russia; Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Naberezhnaya Ushayki str., 10, Tomsk, 634050, Russia; Research Centre of Medical Genetics, Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russia; Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia.

Oxidative stress severity and mitochondrial DNA polymorphisms in patients with heart failure at high risk of sudden cardiac death

Rebrova T. Yu.¹, Korepanov V. A.¹, Golubenko M. V.², Muslimova E. F.¹, Atabekov T. A.¹, Popov S. V.¹, Dorzhieva S. S.³, Utusikova A. A.⁴, Afanasyev S. A.¹¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia; ²Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia; ³Bochkov Research Center for Medical Genetics. Moscow, Russia; ⁴Siberian State Medical University. Tomsk, Russia**Aim.** To assess the severity of oxidative stress and the presence of polymorphic variants of mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA) in patients with heart failure (HF) and a high risk of sudden cardiac death (SCD).**Material and methods.** The study included 198 patients (78,79% men) diagnosed with HF and implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) for the prevention of life-threatening ventricular tachycardia (VT) and SCD. The control group consisted of 28 healthy volunteers (men, 64,29%). Clinical and paraclinical parameters, plasma concentrations of thiobarbituric acid reactive lipid peroxidation substances (TBARS), superoxide dismutase (SOD) activity, and mtDNA polymorphisms A2706G/G3010A/G9055A were assessed.**Results.** Patients with HF and a high risk of SCD had significantly higher TBARS and SOD levels compared to the control group. In the healthy volunteer group, men had higher TBARS levels and reduced SOD activity compared to women. In HF, sex differences were negated. Registered VT did not affect TBARS levels or SOD activity. Type 2 diabetes, obesity, and dyslipidemia in patients with HF and a high risk of SCD was associated with a significant increase in TBARS. Carriers of the G9055A polymorphism showed significantly lower TBARS concentrations compared to carriers of the A2706G polymorphism.**Conclusion.** HF with a high risk of SCD is characterized by pronounced oxidative stress. Lipid peroxidation under normal conditions is significantly higher in men with reduced SOD activity. Impaired glucose and lipid metabolism in HF with a risk of SCD is accompanied by even more intense TBARS formation with unchanged SOD activity. Carriage of the G9055A mtDNA polymorphism is associated with low TBARS levels.**Keywords:** heart failure, sudden cardiac death, lipid peroxidation, mtDNA polymorphisms.**Relationships and Activities:** none.

Rebrova T. Yu. * ORCID: 0000-0003-3667-9599, Korepanov V. A. ORCID: 0000-0002-2818-1419, Golubenko M. V. ORCID: 0000-0002-7692-9954, Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Atabekov T. A. ORCID: 0000-0003-2645-4142, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Dorzhieva S. S. ORCID: 0000-0002-4043-1652, Utusikova A. A. ORCID: none, Afanasyev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Corresponding author:
rebrova@cardio-tomsk.ru**Received:** 05/02-2026**Revision Received:** 23/03-2026**Accepted:** 16/04-2026**For citation:** Rebrova T. Yu., Korepanov V. A., Golubenko M. V., Muslimova E. F., Atabekov T. A., Popov S. V., Dorzhieva S. S., Utusikova A. A., Afanasyev S. A. Oxidative stress severity and mitochondrial DNA polymorphisms in patients with heart failure at high risk of sudden cardiac death. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(7):4782. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4782. EDN: OXPQIF

АФК — активные формы кислорода, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, мтДНК — митохондриальная ДНК, МХ — митохондрии, ОС — окислительный стресс, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СОД — супероксиддисмутаза, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТБК-АП — активные продукты перекисного окисления липидов, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЭТЦ — электрон-транспортная цепь, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Введение

Желудочковые тахикардии, включая фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию (ЖТ), являются наиболее распространенными нарушениями сердечного ритма, приводящими к внезапной сердечной смерти (ВСС). В настоящее время накоплено достаточно фактов, подтверждающих, что одним из патогенетических звеньев развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и вызванных ею аритмий является окислительный стресс (ОС) [1-3]. Дисбаланс между скоростью образования свободных радикалов и активностью антиоксидантов при ОС приводит к повреждению клеточных структур кардиомиоцитов, запуску воспаления и фиброза, образуя субстрат для развития аритмий, особенно желудочковых, через механизмы активации никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидаз [4] и повреждения митохондрий (МХ) [5]. В результате снижения выработки аденозинтрифосфата и чрезмерного образования ак-

тивных форм кислорода (АФК) нарушается работа ионных каналов и транспортеров, что отражается на внутриклеточном ионном гомеостазе и возбудимости кардиомиоцитов [6] и может приводить к повышенной предрасположенности к нарушениям сердечного ритма.

Митохондриальный геном кодирует комплексы белков дыхательной цепи, следовательно, изменения кодирующей последовательности нуклеотидов могут отражаться на процессах энергетического обмена. В то же время расположение митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) в непосредственной близости к дыхательной цепи, месту образования АФК, и низкая активность систем ее репарации в МХ обуславливает высокий уровень мутаций в мтДНК в сравнении с ядерной. Возникающие повреждения цепи мтДНК препятствуют воспроизведению и экспрессии митохондриального генома, а нуклеотидные замены могут вызывать изменения работы электрон-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Митохондрии (МХ) являются источником активных форм кислорода. При патологиях нарушения в дыхательной цепи МХ являются дополнительной причиной активации окислительного стресса.

Что добавляют результаты исследования?

- У здоровых мужчин уровень образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) выше, чем у женщин.
- Повышение концентрации маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности (ХСН) высокого риска внезапной сердечной смерти (ВСС) не зависит от пола пациента.
- Течение ХСН с высоким риском ВСС на фоне сахарного диабета, ожирения и дислипидемии характеризуется более интенсивным образованием продуктов ПОЛ на фоне сохраненной активности супероксиддисмутазы.
- При ХСН с риском ВСС носительство полиморфной замены G9055A митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты характеризуется значимо низким уровнем активных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) в сравнении с носителями замен A2706G.

Key messages

What is already known about the subject?

- Mitochondria are a source of reactive oxygen species. In pathologies, impaired mitochondrial respiratory chain are an additional cause of oxidative stress activation.

What might this study add?

- In healthy men, lipid peroxidation (LPO) product formation is higher than in women.
- Elevated levels of oxidative stress markers in heart failure (HF) with a high risk of sudden cardiac death (SCD) are independent of the patient's sex.
- The course of HF with a high risk of SCD, associated with diabetes, obesity, and dyslipidemia, is characterized by more intense LPO product formation with preserved superoxide dismutase activity.
- In HF with a risk of SCD, carriage of the G9055A polymorphism in mitochondrial deoxyribonucleic acid is characterized by significantly lower levels of thiobarbituric acid-reactive LPO substances compared to carriers of the A2706G substitution.

транспортной цепи (ЭТЦ) [7]. Таким образом, можно, предположить существование взаимосвязи между полиморфными вариантами мтДНК и интенсивностью ОС при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Цель исследования — у пациентов с ХСН и высоким риском ВСС оценить выраженность ОС и носительство полиморфных вариантов мтДНК.

Материал и методы

В исследование включено 198 пациентов, из них 156 (78,79%) мужчин и 42 (21,21%) женщины с диагнозом ХСН I-III функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association) и имплантированным кардиовертер-дефибриллятором (ИКД) в качестве первичной или вторичной профилактики развития жизнеугрожающих ЖТ и ВСС. Первичную профилактику осуществляли пациентам, которые имели высокую вероятность развития ВСС. Вторичная профилактика проводилась пациентам, имеющим в истории болезни эпизоды устойчивой ЖТ и/или фибрилляции желудочков, наличие симптоматики развития нарушений ритма сердца (синкопе, зарегистрированные на электрокардиограмме желудочковые тахикардии), перенесенную ВСС. После имплантации ИКД пациенты повторно обследовались по

прошествии 6, 12 и 24 мес. для снятия показаний эндограмм системы ИКД-электрод.

Критерии включения пациентов в исследование: диагноз ХСН I-III ФК по NYHA, показания к имплантации ИКД, возраст >40 лет, добровольное информированное согласие. Критерии не включения: ХСН IV ФК по NYHA, отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов, каналопатии (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада и пр.), сопутствующие тяжелые патологии, такие как онкологические заболевания, хроническая болезнь почек 4-5 стадий, наличие неврологических расстройств или психоэмоциональных состояний, показание к трансплантации сердца, беременность. Пациенты наблюдались в профильных отделениях НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 219 от 26.10.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице 1. Все данные взяты из базы данных "Клинико-лабораторные характеристики кардиологических пациентов с показаниями к имплантации кардиовертера-дефибриллятора" (<https://elibrary.ru/item.asp?id=76385590>).

Одновременно с набором пациентов из 28 здоровых добровольцев была сформирована группа контроля

(18 мужчин и 10 женщин), не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистой патологии, нарушений обмена веществ (ожирения, сахарного диабета 1 или 2 типа, нарушений толерантности к глюкозе, дислипидемии, а также не получавших лекарственную терапию по данным фармакологического анамнеза. Медиана возраста в группе контроля составила 57 (50; 68) лет.

Всем пациентам и здоровым добровольцам утром натощак выполняли взятие венозной крови в два вакутейнера с антикоагулянтом — двукальевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2 ЭДТА) объемом 10 мл. Для определения полиморфных вариантов и гаплогрупп мтДНК один вакутейнер направляли в лабораторию популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Полную последовательность митохондриального генома пациентов определяли методом массового параллельного секвенирования (секвенирование следующего поколения). Для этого мтДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) длинных фрагментов. Для каждого образца ДНК проводили две реакции ПЦР в отдельных пробирках, которые позволяют получить два ПЦР-продукта, полностью перекрывающих мтДНК: (1) длиной 9065 пар нуклеотидов (последовательности праймеров соответствуют позициям 9397-9416 и 1892-1873 референсной последовательности мтДНК человека) и (2) длиной 11170 пар нуклеотидов (позиции праймеров 15195-15214 и 9796-9777). Таким образом, полученные ПЦР-продукты перекрывались друг с другом в областях 9397-9796 и 15195-(0)-1873.

ПЦР длинных фрагментов проводили с помощью набора реактивов "БиоМастер LR HS-ПЦР (2x)" (БиоЛабМикс, Новосибирск). Концентрацию ПЦР-продуктов определяли на приборе Qubit (Thermo Fisher Scientific, США), используя реактивы для определения концентрации ДНК "Spectra Q BR" (Raissol, Россия). Затем два ПЦР-продукта для каждого индивида смешивали в эквимолярных количествах до концентрации ДНК 20 нг/мкл. ДНК-библиотеки готовили с помощью наборов реактивов для приготовления ДНК-библиотек, предназначенных для работы с геномной ДНК. Для этого использовали наборы DNA Prep (Illumina, США) и наборы "SG GM Plus" (Raissol, Россия), с использованием двойного индексирования. При приготовлении ДНК-библиотек следовали протоколу производителя. Секвенирование проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США), набор реагентов MiSeq reagent v.2 kit 300 циклов, а также на секвенаторе GenoLab M (GeneMind, Китай), набор реагентов GenoLab M V2.0 FCM, 150 циклов. Нуклеотидные прочтения в формате fastq, полученные после демультиплексирования данных, выравнивали на референсную последовательность генома человека (hg38) с использованием программного обеспечения DRAGEN 3.9.5, DNA pipeline (Illumina, США). Полученные файлы формата bam анализировали с помощью специализированного для мтДНК программного обеспечения "MtDNA-Server 2" [8]. Наличие нуклеотидных замен выявляли при сопоставлении исследуемых образцов с референсной последовательностью мтДНК человека [9], а принадлежность выявленного гаплотипа к гаплогруппе мтДНК, оценивали согласно общепринятой классификации [10].

Для определения выраженности ОС оценивали активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) и концентрацию активных продуктов перекисного окисления

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ХСН, имеющих высокий риск ВСС

Показатель	Значение
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	64 (58; 71)
Мужчины, n (%)	156 (78,79)
Женщины, n (%)	42 (21,21)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	27,7 (24,4; 32,1)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	
Стенокардия напряжения, n (%)	151 (76,26)
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	74 (37,37)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	109 (55,05)
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25; Q75)	35 (29; 49)
ФК I ХСН по NYHA, n (%)	23 (11,62)
ФК II ХСН по NYHA, n (%)	105 (53,03)
ФК III ХСН по NYHA, n (%)	70 (35,35)
Блокады проводящей системы сердца, n (%)	106 (53,54)
Гипертоническая болезнь, n (%)	179 (90,40)
Метаболические нарушения, n (%)	
Ожирение	133 (67,17)
Дислипидемия	139 (70,20%)
Сахарный диабет 2 типа	35 (17,68)
Фармакологический анамнез, n (%)	
ИАПФ/БРА	176 (88,89)
БАБ	172 (86,87)
Антикоагулянты	84 (42,42)
iSGLT2	88 (44,44)
Статины	167 (84,34)
Диуретики	131 (66,16)
Антиаритмики	79 (39,90)
БМКК	23 (11,61)
Антиагреганты	112 (56,57)
Биохимические показатели, Ме (Q25; Q75)	
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,1; 6,3)
Общий холестерин, ммоль/л	4,10 (3,49; 4,85)
Триглицериды, ммоль/л	1,23 (0,90; 1,75)

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, БАБ — β -адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, iSGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

липидов (ПОЛ), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП). Для этих исследований использовали образец крови из второго вакутейнера, который центрифугировали 10 мин при 3000 об./мин. Полученную плазму аликвотировали и хранили до выполнения анализов в низкотемпературной камере при -80°C . В образцах плазмы в реакции с тиобарбитуровой кислотой проводили определение ТБК-АП ПОЛ по ранее опубликованному методу [11]. Активность СОД определяли гидроксиминовым методом с использованием коммерческого набора реагентов Total Superoxide Dismutase (T-SOD) Assay

Таблица 2

Показатели ТБК-АП и активности СОД в плазме крови пациентов с ХСН и высоким риском ВСС и здоровых добровольцев, Ме (Q25; Q75)

Межгрупповые сравнения здоровые добровольцы vs ХСН+ВСС						
Показатель	Здоровые (n=28)			ХСН+ВСС (n=198)		p
ТБК-АП, мкмоль/л	11,79 (10,90; 13,85)			14,11 (11,03; 18,21)		0,042
СОД, Ед/мл	15,67 (14,11; 18,40)			20,95 (16,27; 38,80)		0,001
Внутригрупповые сравнения мужчины vs женщины						
Показатель	Здоровые (n=28)			ХСН+ВСС (n=198)		
	Мужчины (n=18)	Женщины (n=10)	p	Мужчины (n=156)	Женщины (n=42)	p
ТБК-АП, мкмоль/л	12,44 (11,92; 15,77)	10,90 (9,87; 11,60)	0,004	14,23 (11,35; 18,43)	14,08 (10,16; 16,76)	0,22
СОД, Ед/мл	15,26 (12,85; 15,74)	19,32 (16,73; 21,37)	0,003	20,39 (15,63; 34,60)	29,50 (21,15; 40,50)	0,066
Здоровые добровольцы vs ХСН+ВСС в группах мужчин и женщин						
	Мужчины здоровые (n=18)	Мужчины ХСН+ВСС (n=156)	p	Женщины здоровые (n=10)	Женщины ХСН+ВСС (n=42)	p
ТБК-АП, мкмоль/л	12,44 (11,92; 15,77)	14,23 (11,35; 18,43)	0,19	10,90 (9,87; 11,60)	14,08 (10,16; 16,76)	0,09
СОД, Ед/мл	15,26 (12,85; 15,74)	20,39 (15,63; 34,60)	0,001	19,32 (16,73; 21,37)	29,50 (21,15; 40,50)	0,039

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза, ТБК-АП — активные продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3

Активность СОД и концентрация ТБК-АП в зависимости от срабатывания ИКД по поводу жизнеугрожающей ЖТ и ФК ХСН, Ме (Q25; Q75)

Группа	Показатель	ТБК-АП, мкмоль/л	СОД, Ед/мл
В зависимости от срабатывания ИКД			
Срабатывание ИКД, n=55		14,23 (10,58; 18,52)	28,47 (18,90; 44,70)
Отсутствие срабатывания ИКД, n=142		13,59 (10,58; 17,28)	22,73 (17,27; 43,80)
p		0,68	0,57
В зависимости от ФК ХСН			
ХСН ФК I, n=23		12,69 (10,23; 17,89)	35,80 (21,45; 48,00)
ХСН ФК II, n=104		14,14 (10,89; 16,61)	19,56 (15,63; 33,10)
ХСН ФК III, n=70		13,37 (10,35; 19,17)	22,73 (15,63; 38,80)
p		I ФК vs II ФК p=0,79 I ФК vs III ФК p=0,92 II ФК vs III ФК p=0,81	I ФК vs II ФК p=0,002 I ФК vs III ФК p=0,057 II ФК vs III ФК p=0,151

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза, ТБК-АП — активные продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Kit (Hydroxylamine method), Cloud-Clone Corp. Измерение оптической плотности проб выполняли на спектрофотометре Biowave II (Biochrom Ltd., Великобритания). Активность фермента рассчитывали по формуле согласно инструкции к набору реактивов и выражали в Ед/мл.

У всех пациентов определены индекс массы тела и содержание в сыворотке крови глюкозы, общего холестерина и триглицеридов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 12.0. Проверку соответствия распределения количественных данных нормальному закону проводили критериями Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Сравнение независимых групп количественных переменных осуществляли U-критерием Манна-Уитни и критерием Краскела-Уоллиса. При попарном множественном сравнении количественных данных

использовали поправку Бонферрони. Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Ме (Q25; Q75). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В сформированной выборке пациентов (таблица 1) преобладали мужчины, средний возраст составил 64 (58; 71) лет. У 11,62% пациентов выявлена ХСН ФК I, у 53,03% — ХСН ФК II и у 35,35% — ХСН ФК III. Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе был у 55,05%, ишемическая кардиомиопатия у 37,37%. У 17,68% пациентов был диагностирован сахарный диабет 2 типа (СД2), 70,2% паци-

Таблица 4

Показатели активности окислительного стресса в зависимости от метаболического состояния больных с ХСН и высоким риском развития БСС, Ме (Q25; Q75)

Показатель	СД2		
	Наличие (n=35)	Отсутствие (n=163)	p
ТБК-АП, мкмоль/л	16,12 (11,75; 22,46)	12,63 (10,32; 16,15)	0,009
СОД, Ед/мл	20,52 (16,97; 43,80)	21,45 (16,27; 40,50)	0,743
Ожирение			
	Наличие (n=133)	Отсутствие (n=65)	
ТБК-АП, мкмоль/л	14,52 (11,57; 17,76)	12,11 (10,32; 16,22)	0,043
СОД, Ед/мл	22,84 (17,32; 45,30)	24,00 (17,14; 42,50)	0,800
Гиперхолестеринемия			
	ХС >5,2 мкмоль/л (n=34)	ХС ≤5,2 мкмоль/л (n=163)	
ТБК-АП, мкмоль/л	15,61 (12,31; 20,48)	13,30 (10,35; 17,25)	0,05
СОД, Ед/мл	17,46 (14,52; 28,47)	21,66 (16,72; 40,50)	0,107

Примечание: ПОЛ — перекисное окисление липидов, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СОД — супероксиддисмутаза, ТБК-АП — активные продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Таблица 5

Активность СОД и концентрация ТБК-АП у носителей полиморфных вариантов мтДНК, (Ме (Q25; Q75))

Показатель	Полиморфные варианты мтДНК			
	A2706G (n=82)	G3010A (n=26)	G9055A (n=11)	p
ТБК-АП, мкмоль/л	12,89 (10,35; 16,99)	11,93 (9,84; 17,86)	9,55 (7,88; 12,24)	A2706G vs G3010A p=0,40 A2706G vs G9055A p=0,004 G3010A vs G9055A p=0,11
СОД, Ед/мл	22,94 (18,78; 43,00)	32,40 (17,32; 46,60)	21,70 (17,13; 34,00)	A2706G vs G3010A p=0,74 A2706G vs G9055A p=0,53 G3010A vs G9055A p=0,40
	Гаплогруппы мтДНК			
	H (n=66)	U (n=44)	T (n=20)	P (тест Краскел-Уоллиса)
ТБК-АП, мкмоль/л	12,5 (10,2; 15,9)	13,9 (11,3; 19,2)	13,1 (10,6; 15,2)	0,14
СОД, Ед/мл	31,4 (17,5; 46,6)	27,6 (20,7; 43,8)	37,15 (19,58; 54,0)	0,83

Примечание: n — число пациентов, носителей рассматриваемого полиморфного варианта мтДНК или гаплогруппы; мтДНК — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза, ТБК-АП — активные продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

ентов имели дислипидемию, 90,4% — артериальную гипертензию. В качестве терапии ишемической болезни сердца пациенты получали антиагреганты, антикоагулянты, β-блокаторы, статины. Большинство пациентов получали антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и диуретиками. Пациенты с коморбидным течением ХСН и СД2 получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Благодаря проводимой фармакологической терапии показатели общего холестерина (ХС) и триглицеридов у включенных в исследование пациентов находились в пределах референсных значений. Уровень глюкозы крови незначительно превышал целевые значения.

Определение маркеров ОС позволило установить, что в общей выборке пациентов Ме кон-

центрации ТБК-АП составила 14,11 (11,03; 18,21) мкмоль/л и значимо (p=0,042) превышала показатель в группе контроля — 11,79 (10,90; 13,85) (таблица 2). Активность антиоксидантного фермента СОД составила 20,95 (16,27; 38,80) Ед/мл, что также значимо (p=0,001) превышало значения этого показателя в контрольной группе 15,67 (14,11; 18,40) Ед/мл.

Сравнение маркеров ОС у мужчин и женщин в рассматриваемых группах показало, что у здоровых женщин уровень ТБК-АП значимо ниже, чем у здоровых мужчин (p=0,004) (таблица 2). При этом активность СОД у здоровых женщин была значимо выше в сравнении с мужчинами (p=0,003). Напротив, в основной выборке мужчины и женщины не имели значимых различий по концентрации ТБК-АП в плазме, однако и здесь, у женщин отмечена тенденция к более высокой активности СОД в сравнении с мужчинами.

Была проведена оценка влияния рассматриваемой патологии на уровень ТБК-АП и активность СОД в женской и мужской когорте (таблица 2). Из представленных данных видно, что риск ВСС и у женщин, и у мужчин не связан с уровнем ТБК-АП. Однако и у женщин, и у мужчин с высоким риском ВСС было отмечено статистически значимое повышение активности СОД.

В рассматриваемой выборке пациентов по данным эндограмм ИКД за 24 мес. наблюдения возникновение эпизодов ЖТ было зарегистрировано у 55 человек. По этому признаку общая выборка была разделена на две подгруппы, в которых сравнили активность СОД и уровень ТБК-АП (таблица 3). В группе пациентов с зарегистрированными ЖТ концентрация ТБК-АП ($p=0,68$) и активность СОД ($p=0,57$) не отличались от показателей в группе без ЖТ.

Сформированная выборка включала пациентов с ХСН I, II и III ФК по NYHA (таблица 1). Группы пациентов с разным ФК ХСН значимо не различались по уровню ТБК-АП в плазме крови (таблица 3). В подгруппе пациентов с ХСН I ФК активность СОД была статистически значимо выше, чем в подгруппе с ХСН ФК II ($p=0,002$). Показатель активности СОД в подгруппе ХСН III ФК значимо не отличался от аналогичного показателя в подгруппах ХСН I ФК и ХСН II ФК.

Активность СОД и концентрация ТБК-АП у пациентов была рассмотрена в зависимости от генеза ХСН. Сформированные подгруппы пациентов с ишемическим и не ишемическим генезом ХСН значимо не различались по концентрации ТБК-АП и активности СОД. Концентрация ТБК-АП в группе пациентов без ишемии миокарда составила 14,42 (10,06; 18,46) vs 14,04 (11,09; 17,76) мкмоль/л ($p=0,79$) у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Активность СОД у пациентов без ИБС — 23,9 (15,5; 46,6) vs 20,8 (16,6; 36,1) Ед/мл, ($p=0,42$) у пациентов с ИБС.

Не удалось выявить значимых различий при сравнении рассматриваемых показателей в зависимости от отсутствия или наличия в анамнезе перенесённого инфаркта миокарда. Концентрация ТБК-АП в группе с инфарктом миокарда в анамнезе составила 14,1 (10,8; 18,2) vs 13,2 (10,3; 16,2) ($p=0,37$) мкмоль/л без инфаркта миокарда, активность СОД соответственно 21,9 (16,2; 40,8) vs 20,7 (16,4; 34,1) Ед/мл, ($p=0,35$).

Рассматриваемая выборка включала 35 пациентов с сочетанным течением ХСН и СД2 и 133 пациента с ожирением (таблица 1). Оказалось, что наличие СД2 характеризовалось значимо ($p=0,009$) более высокими показателями ТБК-АП, но не влияло на активность СОД (таблица 4). Наличие ожирения у пациентов также сопровождалось усиленной нагрузкой ТБК-АП, при одинаковой активности СОД

в подгруппах пациентов. У пациентов с ХСН, имеющих концентрацию общего ХС $>5,2$ ммоль/л, также было отмечено повышенное содержание в плазме крови ТБК-АП ($p=0,05$) в сравнении с пациентами с уровнем ХС $\leq 5,2$ ммоль/л. По активности СОД рассматриваемые подгруппы не различались.

У включенных в исследование пациентов методом массового параллельного секвенирования были определены полиморфные варианты мтДНК A2706G, G3010A, G9055A. Кроме того, в результате секвенирования была определена принадлежность мтДНК пациентов к основным гаплогруппам мтДНК. Для анализа были выбраны наиболее часто встречающиеся гаплогруппы: H, U и T.

Сравнение концентраций ТБК-АП в группах носителей полиморфных вариантов A2706G, G3010A и G9055A показало значимо более низкое содержание конечных продуктов ОС у носителей полиморфизма G9055A относительно носителей полиморфизма A2706G (таблица 5). Различия концентраций ТБК-АП между носителями полиморфных вариантов G3010A и G9055A не было. Между подгруппами не было выявлено различий по активности СОД в плазме крови. Статистический анализ показателей ОС при распределении пациентов на группы по носительству распространенных гаплогрупп H, U и T не показал значимого различия по концентрации ТБК-АП и активности СОД (таблица 5).

Обсуждение

Активация свободнорадикального окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот (ОС) является ключевым звеном патогенеза многих ССЗ. Исследование маркеров ОС в плазме крови пациентов с ХСН и высоким риском ВСС показало значимо более высокое содержание ТБК-АП и активность антиокислительного фермента СОД в сравнении со здоровыми добровольцами. Полученные результаты свидетельствуют о высокой активности свободнорадикального окисления липидов у пациентов с коморбидным течением ХСН и желудочковых тахикардий. В ответ на ОС у пациентов с исследуемой патологией наблюдается компенсаторная активация СОД. Стоит отметить, что у пациентов с ХСН и высоким риском ВСС не было выявлено межполовых различий в интенсивности ОС и активности антиоксидантной защиты. Была отмечена лишь тенденция преобладания активности СОД у женщин в сравнении с мужчинами. В отличие от пациентов, в группе здоровых добровольцев для мужчин по сравнению с женщинами было характерно значимо более высокое накопление вторичных продуктов ПОЛ на фоне значимо меньшей активности СОД, что свидетельствует о снижении защиты от действия свободных радикалов на этапе образования АФК и инициации свободно-радикального повреждения. Вероятно,

исходно повышенный уровень физиологического течения ОС у здоровых мужчин, наряду с другими факторами, вносит свой вклад в развитие ХСН и аритмии и объясняет преобладание мужчин в исследуемой выборке пациентов.

Сравнение исследуемых маркеров ОС у здоровых мужчин vs мужчин с ХСН и ИКД показало напряжение антиокислительной системы, выразившееся в значимом повышении на 33% активности СОД в плазме крови пациентов. Сравнимые подгруппы не различались по концентрации ТБК-АП, что может быть объяснено высоким уровнем их образования уже у здоровых мужчин. Половые особенности женщин выразились в том, что коморбидное течение ХСН и желудочковых аритмий происходит на фоне значимого увеличения активности СОД в сравнении со здоровыми женщинами (на 53%; $p=0,039$). Концентрация в плазме ТБК-АП имела тенденцию к увеличению, что дает возможность предположить достижение различий при увеличении групп наблюдения, либо значимого различия в содержании других маркеров ОС.

Факт срабатывания ИКД не был связан с интенсивностью ОС, о чем свидетельствует отсутствие значимой разницы при сравнении маркеров ОС между группами со срабатыванием и без срабатывания. Вероятно, что отмеченный уровень ОС в наблюдаемой группе пациентов не оказывает негативного влияния на механизмы аритмогенеза миокарда желудочков. Следует учитывать и тот факт, что пациентам с ХСН не только устанавливают ИКД, но и в 100% случаев подбирают фармакологическую терапию, которая также может воздействовать на процессы ОС.

Утяжеление ФК ХСН также не характеризовалось увеличением концентрации ТБК-АП в плазме пациентов. Со стороны активности СОД нами была отмечена значимо низкая ($p=0,011$) активность СОД у пациентов с ХСН ФК II. При этом у пациентов с ФК III показатель активности СОД занимал промежуточное место между значениями в подгруппах пациентов с ФК I и ФК II.

Наличие у пациентов с ХСН и высоким риском развития ВСС метаболических нарушений таких как СД2, ожирение, гиперхолестеринемия характеризовалось более высокими показателями концентрации ТБК-АП, при отсутствии изменения активности СОД.

Колебания уровня глюкозы и дислипидемия запускают воспалительные реакции посредством повышения продукции митохондриального супероксида и стресса эндоплазматического ретикула [12]. Отсутствие компенсаторной реакции антиоксидантов при рассматриваемых патологиях может быть обусловлено ингибированием части молекул фермента за счет гликозилирования [13, 14], нарушением метаболических процессов и синтеза анти-

оксидантов в организме [15], их расходом или ингибированием в результате взаимодействия ТБК-АП с активным центром СОД при ОС [16].

Митохондриальный геном находится в непосредственной близости к месту образования АФК и подвергается окислительному повреждению из-за отсутствия гистонов и недостаточной системы репарации [17, 18]. Изменения в мтДНК могут отражаться на ферментативной активности белков переносчиков ЭТЦ МХ, что приводит к утечке электронов, усиленному образованию АФК и активации ОС в различных тканях у пациентов с ССЗ. Протекание свободно-радикальных реакций в липидах мембран МХ способствует дополнительной утечке электронов из ЭТЦ и усилению ПОЛ. В результате замыкается порочный круг, способствующий повышенной нагрузке АФК и повреждению мтДНК. Активное протекание ОС и мутации мтДНК могут отражаться на функциональной активности МХ. В ранее проведенных исследованиях у пациентов с ХСН и высоким риском ВСС нами был выявлен факт снижения функциональной активности МХ в сравнении с моновариантным течением ХСН [19]. Также было показано, что у носителей замены A2706G в структуре мтДНК ухудшается сопряжение окисления и фосфорилирования при флавинадениндинуклеотид-зависимом типе дыхания. Носительство замены G9055A мтДНК может способствовать ухудшению окисления никотинамидадениндинуклеотид-зависимых (НАД-зависимых) субстратов. Носительство замены G3010A в мтДНК не ассоциировано с изменениями функциональных возможностей МХ и клинической картиной у пациентов с ХСН и высоким риском развития жизнеугрожающих тахикардий [20]. Носительство замены A2706G или G9055A в мтДНК сочеталось со снижением скорости окисления флавинадениндинуклеотид-зависимых субстратов у мужчин с ХСН и высоким риском развития жизнеугрожающих тахикардий [20].

В литературе показана ассоциация носительства некоторых полиморфных вариантов мтДНК с интенсивностью ОС при старении [21, 22]. Несмотря на это, отсутствуют сведения об ассоциации уровней маркеров ОС с распространенными вариантами и/или гаплогруппами мтДНК при ССЗ. Проведенное нами исследование позволило выявить наименьшую концентрацию ТБК-АП в плазме крови носителей полиморфного варианта G9055A мтДНК относительно носителей вариантов A2706G и G3010A. При этом различия активности СОД в группах носителей рассматриваемых полиморфных вариантов не наблюдалось.

Замена G9055A в гене *MT-ATP6* белка субъединицы АТР6 из комплекса V согласно базе данных MitoMap присутствует у 4,2% населения мира и это значение увеличивается до 8,1% у 90-летних людей [23]. Замена аминокислоты аланина на тре-

онин (A177T) подразумевает изменение гидрофобной аминокислоты на более крупную полярную незаряженную. Примечательно, что белковая спираль в АТР6 на 60% состоит из гидрофобных аминокислот, что, возможно, позволяет ей перемещаться внутри мембраны. Следовательно, мутация, ведущая к замене аминокислоты с гидрофобной на полярную (гидрофильную), может замедлить взаимодействие АТР6 с другими комплексами, снизить способность продуцировать аденозинтрифосфат и уменьшить выраженность ОС [24]. Кроме того, было показано, что мутация G9055A в гене *MT-АТР6* мтДНК является единственным однонуклеотидным полиморфизмом, способствующим долголетию [25], что также может быть связано с уменьшением интенсивности ОС у носителей данного полиморфизма.

Ограничения исследования. К ограничениям проведенного исследования следует отнести одноцентровый характер исследования, преобладание в основной группе мужчин, а также небольшой раз-

мер группы контроля. У здоровых добровольцев не было выполнено определение носительства полиморфных вариантов и гаплогрупп.

Заключение

У пациентов с ХСН и высоким риском ВСС отмечается высокая концентрация ТБК-АП и активность СОД в плазме крови, что свидетельствует об интенсивном течении ОС. У здоровых добровольцев уровень ТБК-АП в плазме значимо выше у мужчин и сочетается со сниженной активностью СОД. При развитии ХСН межполовые различия отсутствуют. Течение ХСН с высоким риском ВСС на фоне метаболических нарушений обмена глюкозы и липидов, характеризуется более интенсивным ОС. Носительство полиморфного варианта G9055A гена *MT-АТР6* сопряжено с низким уровнем ТБК-АП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Palatkina LO, Korneeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(6):91-4. (In Russ.) Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(6):91-4. doi:10.15829/1728-8800-2012-6-91-94.
- Adameova A, Shah AK, Dhalla NS. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4200. doi:10.3390/ijms21124200.
- Gusakova AM, Suslova TE, Archakov EA, et al. Relationship between oxidative stress markers and clinical outcomes of radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(3):76-84. (In Russ.) Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Арчаков Е.А. и др. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническими результатами радиочастотной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(3):76-84. doi:10.29001/2073-8552-2025-40-3-76-84.
- Vermot A, Petit-Härtlein I, Smith SME, et al. NADPH Oxidases (NOX): An Overview from Discovery. *Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology. Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):890. doi:10.3390/antiox10060890.
- Yang KC, Bonini MG, Dudley SC Jr. Mitochondria and arrhythmias. *Free Radic Biol Med*. 2014;71:351-61. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.033.
- Lei M, Salvage SC, Jackson AP, et al. Cardiac arrhythmogenesis: roles of ion channels and their functional modification. *Front Physiol*. 2024;15:1342761. doi:10.3389/fphys.2024.1342761.
- Martínez-Redondo D, Marcuello A, Casajús JA, et al. Human mitochondrial haplogroup H: the highest VO2max consumer—is it a paradox? *Mitochondrion*. 2010;10(2):102-7. doi:10.1016/j.mito.2009.11.005.
- Weissensteiner H, Forer L, Kronenberg F, et al. mtDNAServer 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.
- Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999;23(2):147. doi:10.1038/13779.
- van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. 2008;30(2):E386-94. doi:10.1002/humu.20921.
- Rebrova TYu, Shipulin VM, Afanasiev SA, et al. The Experience of the Application of Ascorbinic Acid as Antioxidant After Coronary Artery Surgery With Use of Cardiopulmonary Bypass. *Kardiologiia*. 2012;52(7):73-6. (In Russ.) Реброва Т.Ю., Шипулин В.М., Афанасьев С.А. и др. Опыт применения аскорбиновой кислоты как антиоксиданта у пациентов после операции коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения. *Кардиология*. 2012;52(7):73-6.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:P.813-20. doi:10.1038/414813a.
- Khan MA, Anwar S, Aljarbou AN, et al. Protective effect of thymoquinone on glucose or methylglyoxal-induced glycation of superoxide dismutase. *Int J Biol Macromol*. 2014;65:16-20. doi:10.1016/j.ijbiomac.2014.01.001.
- Preetha Rani MR, Anupama N, Sreelekshmi M, et al. Chlorogenic acid attenuates glucotoxicity in H9c2 cells via inhibition of glycation and PKC α upregulation and safeguarding innate antioxidant status. *Biomed Pharmacother*. 2018;100:467-77. doi:10.1016/j.biopha.2018.02.027.
- Refat MS, Hamza RZ, Adam AMA, et al. Quercetin/Zinc complex and stem cells: A new drug therapy to ameliorate glycometabolic control and pulmonary dysfunction in diabetes mellitus: Structural characterization and genetic studies. *PLoS One*. 2021;16(3):e0246265. doi:10.1371/journal.pone.0246265.
- Arya A, Azarmehr N, Mansourian M, et al. Inactivation of the superoxide dismutase by malondialdehyde in the nonalcoholic fatty liver disease: a combined molecular docking approach to clinical studies. *Arch Physiol Biochem*. 2021;127(6):557-64. doi:10.1080/13813455.2019.1659827.

17. Vinogradov AD, Grivennikova VG. Oxidation of NADH and ROS production by respiratory complex I. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1857(7):863-71. doi:10.1016/j.bbabo.2015.11.004.
18. DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2017;33:89-104. doi:10.1016/j.arr.2016.04.006.
19. Korepanov VA, Rebrova TY, Atabekov TA, et al. Potential role of mitochondrial dysfunction in arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 38(4):236-42. (In Russ.) Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Атабеков Т.А. и др. Возможная роль митохондриальной дисфункции в аритмогенезе при ишемической болезни сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):236-42. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-4-236-242.
20. Korepanov VA, Atabekov TA, Golubenkov MV, et al. 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):31-9. (In Russ.) Корепанов В.А., Атабеков Т.А., Голубенко М.В. и др. 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):31-9. doi:10.20538/1682-0363-2025-4-31-39.
21. Wei YH, Wu SB, Ma YS, et al. Respiratory function decline and DNA mutation in mitochondria, oxidative stress and altered gene expression during aging. *Chang Gung Med J*. 2009;32(2):113-32.
22. Kretzschmar C, Roolf C, Timmer K, et al. Polymorphisms of the murine mitochondrial ND4, CYTB and COX3 genes impact hematopoiesis during aging. *Oncotarget*. 2016;7(46):74460-72. doi:10.18632/oncotarget.11952.
23. Ren WH, Li XH, Zhang HG, et al. Mitochondrial DNA haplogroups in a Chinese Uygur population and their potential association with longevity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(12):1477-81. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.05028.x.
24. Pires DEV, Rodrigues CHM, Albanaz ATS, et al. Exploring Protein Supersecondary Structure Through Changes in Protein Folding, Stability, and Flexibility. *Methods Mol Biol*. 2019;1958:173-85. doi:10.1007/978-1-4939-9161-7_9.
25. Castañeda V, Haro-Vinueza A, Salinas I, et al. 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.