

## Митохондриальная дисфункция в патоморфогенезе гипертрофической кардиомиопатии

И.В. Живодерников, Т.В. Кириченко, М.А. Козлова, А.М. Маркин, Ю.В. Маркина  
Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

Патоморфогенез гипертрофической кардиомиопатии заключается в нарушении расположения пучков мышечных клеток в миокарде и ассоциирован с мутациями генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда. Метаболические изменения при этой патологии обусловлены гипертрофией межжелудочковой перегородки вследствие нарушения работы сократительного аппарата миокарда, связанного с данными мутациями, а также дисфункцией митохондрий. Мутации белков миофибрилл могут негативно влиять на митохондрии посредством повышенного окислительного стресса из-за увеличенной потребности в АТФ. Митохондрии являются сложно устроенными органеллами с собственной кольцевой ДНК, а также характеризуются наличием ферментных комплексов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, что обуславливает частое повреждение митохондриальных белковых структур и мембран активными формами кислорода. В связи с этим дисфункция митохондрий также может быть вызвана мутациями в генах, кодирующих митохондриальные белки, что приводит к нарушению митофагии и митохондриальной динамики. Функционирование дефектных митохондрий связано с недостаточным синтезом аденозинтрифосфата и неэффективным мышечным сокращением, что приводит на уровне ткани к тем же последствиям, что и мутации генов сократительных белков.

В настоящем обзоре мы постарались обобщить роль митохондриальной дисфункции в патоморфогенезе гипертрофической кардиомиопатии.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия; митохондрии; митохондриальная дисфункция.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Живодерников И.В., Кириченко Т.В., Козлова М.А., Маркин А.М., Маркина Ю.В. Митохондриальная дисфункция в патоморфогенезе гипертрофической кардиомиопатии // Морфология. 2023. Т. 161, № 4. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631335>

Рукопись получена: 27.04.2024 Рукопись одобрена: 21.05.2024 Опубликовано online: 17.06.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International  
© Эко-Вектор, 2023

## Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy

Ivan V. Zhivodernikov, Tatiana V. Kirichenko, Maria A. Kozlova, Alexander M. Markin, Yuliya V. Markina  
Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The pathomorphogenesis of hypertrophic cardiomyopathy is a disruption of the arrangement of bundles of muscle cells in the myocardium and is associated with mutations in genes encoding the synthesis of myocardial contractile proteins. Metabolic changes in this pathology are caused by hypertrophy of the interventricular septum due to disruption of the myocardial contractile apparatus associated with these mutations, as well as mitochondrial dysfunction. Mutations in myofiber proteins can negatively affect mitochondria through increased oxidative stress due to increased ATP demand. Mitochondria are complex organelles with their own circular DNA, as well as the presence of enzyme complexes involved in redox reactions, which causes frequent damage to mitochondrial protein structures and membranes by reactive oxygen species. In this regard, mitochondrial dysfunction can also be caused by mutations in genes encoding mitochondrial proteins, which leads to disruption of mitophagy and mitochondrial dynamics. The functioning of defective mitochondria is associated with insufficient ATP synthesis and ineffective muscle contraction, which leads to the same consequences at the tissue level as mutations in contractile protein genes.

In this review, we tried to summarize the role of mitochondrial dysfunction in the pathomorphogenesis of hypertrophic cardiomyopathy.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy; mitochondria; mitochondrial dysfunction.

### TO CITE THIS ARTICLE:

Zhivodernikov IV, Kirichenko TV, Kozlova MA, Markin AM, Markina YV. Mitochondrial dysfunction in the pathomorphogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Morphology*. 2023;161(4):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.631335>

**Received: 27.04.2024 Accepted: 21.05.2024 Published: 17.06.2024**

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License  
© Eco-Vector, 2023

## ВВЕДЕНИЕ

Кардиомиопатии представляют собой гетерогенную группу генетически детерминированных заболеваний, поражающих сердечную мышцу и связанных с её дисфункцией ввиду гипертрофии или дилатации. Первичные кардиомиопатии объединяет нарушение сократительной функции сердца вследствие молекулярной патологии кардиомиоцитов [1]. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространённой первичной кардиомиопатией, обусловленной генетическими факторами, с частотой встречаемости 1:500–1:200 во всех этнических группах [2]. В большинстве случаев она выражена в увеличении толщины миокарда левого желудочка (толщина передней стенки  $\geq 15$  или  $\geq 13$  мм в семейных случаях) [3]. Наряду с гипертрофией миокарда левого желудочка может происходить гипертрофия правого желудочка, зачастую асимметричного характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки [4]. Утолщение миокарда при ГКМП снижает способность левого желудочка расслабляться и наполняться кровью во время диастолы [5]. В некоторых случаях ГКМП утолщённая межжелудочковая перегородка может препятствовать оттоку крови из левого желудочка, что приводит к обструкции его выносящего тракта и обструктивной ГКМП [6]. Патоморфогенез ГКМП представляет собой многофакторный процесс, включающий сложное взаимодействие генетических, клеточных и тканевых изменений, которые приводят к гипертрофии миокарда и сопутствующим метаболическим нарушениям, обуславливающим клинические проявления, такие как сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, а также внезапная смерть [7]. В первую очередь ГКМП связывают с мутациями в генах, которые кодируют саркомерные белки, ответственные за сокращение кардиомиоцитов, а именно миозин (MYH7), миозинсвязывающий белок C (MYBPC3), актин (ACTC), тропонин (TNNT3, TNNT2, TNNT1). Это приводит к нарушению функции сократительного аппарата миокарда, изменению фракции сердечного выброса и как следствие — к компенсаторной гипертрофии миокарда [8]. Данные мутации также приводят к нарушению передачи внутриклеточных сигналов в кардиомиоцитах, изменению внутриклеточного содержания кальция, нарушению энергетического метаболизма и механизмов функционирования клеток.

Митохондрии выполняют важную роль в развитии ГКМП посредством участия в производстве энергии, активных форм кислорода (АФК) и в депонировании кальция [9]. Способность митохондрий депонировать кальций необходима для реализации сокращения миокарда в норме, и нарушение его гомеостаза является одной из причин митохондриальной дисфункции [10]. За счёт непрерывных сокращений кардиомиоциты имеют высокие энергетические потребности, и нарушения выработки аденозинтрифосфата (АТФ) сказываются на функции сердечного сокращения. Дисфункция митохондрий отражается и на чрезмерном образовании АФК, основная доля которых, как известно, генерируется в процессе окислительного фосфорилирования. Высокие концентрации АФК могут приводить к окислительному стрессу и повреждению ДНК. При ГКМП повышенный окислительный стресс из-за дисфункциональных митохондрий может способствовать гибели клеток, гипертрофии миокарда и фиброзу [11]. При нарушениях работы митохондрий могут выделять проапоптотические факторы — такие как белки Bcl-2 (Bax, Bak), белок ARAF-1, цитохром C, прокаспазы, белок AIF, которые запускают апоптотические каскады и способствуют потере кардиомиоцитов при ГКМП. Гибель кардиомиоцитов может ещё больше усугубить ремоделирование миокарда и дисфункцию гипертрофированного сердца.

Понимание сложных механизмов влияния митохондрий на развитие ГКМП имеет большое фундаментальное значение не только для понимания патоморфогенеза заболевания, но также для разработки новых терапевтических подходов к лечению пациентов с ГКМП.

## ЗНАЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОГО АППАРАТА В ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ

Миофибриллы, обеспечивающие сокращение поперечнополосатой мышечной ткани, в том числе сердечной, характеризуются регулярно повторяющимися структурами из нескольких групп белков, расположенными в сократительных единицах, или саркомерах. По мере изучения белков миофибрилл и процесса их сборки формировалось понимание проблем aberrантной функции миофибрилл, содержащих мутировавшие саркомерные белки и провоцировавшие большую часть случаев ГКМП [12–15]. Эти генные мутации могут привести к нарушению структуры и функции белков саркомера, что влечёт за собой характерное утолщение миокарда — собственно ГКМП.

Мутации чаще всего обнаруживаются в белках — основных участниках актомиозиновой системы подвижности. До 75% случаев ГКМП, вызванных мутациями в генах саркомерных белков, приходится на *MYH7* и *MYBPC3*, 40 и 35% соответственно [16–18]. Тяжёлая цепь  $\beta$ -миозина и миозин-связывающий белок, кодируемые генами *MYH7* и *MYBPC3*, при участии  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы и за счёт гибкости миозиновой головки обеспечивают скольжение актиновых и миозиновых нитей относительно друг друга. Меньшее число случаев ГКМП, вызванной мутациями в саркомерных белках (от 1 до 10%), приходится на гены, кодирующие актин, тропонины и др. Наиболее распространёнными среди них являются мутации *TNNT2*, который кодирует сердечный белок тропонин Т, связывающий ионы кальция; *TNNI3*, гена тропонина I; и *ACTC1*, который кодирует белок сердечный  $\alpha$ -актин [19–21]. Наличие мутантного белка не всегда приводит к нарушению функции белков саркомера в кардиомиоцитах. Исследование тканей пациентов и лабораторных животных указывает на зависимость патологических проявлений от количества мутантных белков, которые в свою очередь зависят от системы контроля качества белка в гетерозиготном состоянии и мозаичности по разным кардиомиоцитам. Уровень экспрессии гетерозиготного мутантного гена был связан с различными фенотипами у животных с ГКМП, у которых более высокие уровни мутантных белков совпадали с более тяжёлыми формами заболевания [22, 23]. Редкие случаи особо тяжёлых форм ГКМП наблюдаются при гомозиготных мутациях. Помимо секреции мутантных белков, при ГКМП описано повышение чувствительности белков саркомера к  $\text{Ca}^{2+}$  и снижение их активации [24]. Дефектные белки саркомеров в кардиомиоцитах приводят к повышенному расходу АТФ и нагрузке на митохондрии. Исследования тканей человека с наличием мутаций в *R403Q* гена *MYH7* показали разделение поперечных мостиков, повышенную кинетику расслабления отдельных миофибрилл и высокие затраты АТФ на генерацию мышечного сокращения той же силы, что и в контроле без мутации [25–27].

Мутации в генах, кодирующих сократительные белки миокарда, являются причиной 2/3 случаев развития ГКМП, приводят к структурным и функциональным нарушениям кардиомиоцитов, снижению эффективности сокращения и, соответственно, гипертрофии миокарда [14]. Цитоскелет клетки тесно взаимосвязан с локализацией митохондрий. Мутации в генах саркомеров также могут влиять на функцию митохондрий и способствовать митохондриальной дисфункции при ГКМП. Показано, что дезорганизация цитоскелета в пермеабиллизированных кардиомиоцитах нарушает расположение митохондрий, которое важно для непрерывной выработки АТФ. Кроме того, в прикреплении к саркомерам участвуют и другие элементы цитоскелета, например десмин, роль мутаций в котором показана при кардиомиопатии [28–30]. Поскольку функционирование саркомеров зависит от постоянного притока не только АТФ, но и кальция, а митохондрии являются кальциевыми резервуарами, поддерживающими необходимую его концентрацию, некоторые исследователи выдвигают предположение о саркоплазматическом ретикулуме, саркомере и митохондриях как о единой сократительной функциональной единице [31]. Мутации в генах саркомеров могут нарушить баланс между выработкой АТФ и его необходимым количеством, что приводит к усилению окислительного стресса и повреждению внутриклеточных структур [25, 32]. Набухание или фрагментация митохондрий в кардиомиоцитах, несущих мутации генов саркомерных белков, указывают на потенциальную связь между дефектами саркомера и митохондриальной дисфункцией. Кроме того, такие мутации могут нарушать метаболизм глюкозы и жирных кислот [33]. Обнаружено, что некоторые белки саркомера взаимодействуют с митохондриальными белками или напрямую регулируют функцию митохондрий. Например, в работе [34] показано, что миозин-связывающий белок С (*MYBPC3*) взаимодействует с митохондриальными белками, участвующими в окислительном фосфорилировании.

Мутации в генах, кодирующих белки саркомера, могут влиять на функцию митохондрий посредством нескольких механизмов, включая прямое взаимодействие между белками саркомера и митохондриями и изменение локализации митохондрий в клетке [34, 35]. Вызванное мутациями и соответственно митохондриальной дисфункцией энергетическое истощение миокарда запускает метаболические изменения, обуславливающие диастолическую дисфункцию и гипоперфузию сердца, и впоследствии — выраженные симптомы ГКМП.

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ



Строение митохондрий обеспечивает выполнение ими функций и является одним из важных диагностических морфофункциональных показателей. Митохондрии динамичны, постоянно делятся и сливаются между собой, удовлетворяя энергетические потребности клетки и устраняя последствия повреждения ДНК [36]. Баланс между процессами деления и слияния митохондрий, который называют динамикой митохондрий, регулирует многие клеточные функции. Нарушение этих процессов связано с развитием различных заболеваний и со старением. Митохондрии демонстрируют значительную вариабельность формы и размера. Форма варьирует от почти сферической до канальцеобразной, при этом митохондрии могут образовывать сети, которые способны менять расположение, чтобы достичь участков клетки, требующих высоких затрат энергии. Таким образом, изучение структурных изменений митохондрий даёт понимание функционального состояния клетки в норме и при патологии [37].

Митохондрии при ГКМП могут набухать и фрагментироваться, что свидетельствует о нарушении процессов их слияния. При ГКМП наблюдаются ремоделирование и дезорганизация крист — структур внутренней мембраны митохондрий, которые содержат комплексы мембраносвязанных ферментов, задействованных в синтезе АТФ [38, 39]. Помимо этого, для ГКМП характерно изменение распределения и локализации митохондрий внутри кардиомиоцитов, что имеет большое значение для выработки АТФ в доступной близости от саркомеров. На **рис. 1** представлены структурные изменения митохондрий при ГКМП в сравнении с митохондриями при «рабочей» гипертрофии миокарда, связанной с аортальным стенозом.

Изучение диагностической значимости структурных изменений митохондрий при ГКМП является одним из направлений исследований. С помощью конфокальной микроскопии можно визуализировать изменения в митохондриях и выявлять аномалии, указывающие на митохондриальную дисфункцию у пациентов с ГКМП [40]. Структурные изменения в митохондриях при ГКМП свидетельствуют о нарушениях выработки АТФ, обмена кальция, генерации АФК и передачи сигналов, способствующих апоптозу. Морфологические аномалии могут влиять на функцию митохондрий и способствовать развитию ГКМП, изменяя энергетический метаболизм, окислительный стресс и пути выживания клеток [41]. Оценка структурных изменений митохондрий в образцах миокарда пациентов с ГКМП может предоставить диагностическую информацию о степени митохондриальной дисфункции и её роли в прогрессировании заболевания. Количественный анализ параметров митохондрий, таких как соотношение формы и количества, способен помочь охарактеризовать их изменения и соотнести с клиническими исходами при ГКМП [42]. Воздействие на белки и липиды митохондрий может представлять собой новые стратегии управления митохондриальной дисфункцией при ГКМП. Например, показано, что стабилизация структурных фосфолипидов мембран митохондрий, в частности кардиолипина, эламинтретидом улучшает функцию митохондрий [43].

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

Одной из главных функций митохондрий является выработка энергии в форме АТФ. Исследования показали, что у пациентов с ГКМП часто наблюдаются митохондриальные аномалии, такие как структурные изменения митохондрий, снижение выработки АТФ и повышение концентрации АФК, которые могут способствовать развитию и прогрессированию ГКМП [44, 45]. Установлено, что некоторые мутации в генах митохондриальной ДНК связаны с развитием ГКМП. Выявлены патологические варианты *m.3260A>G* в гене *MT-TL1*, несколько мутаций в генах митохондриальной тРНК (*MT-TG*, *MT-TK*, *MT-TI*), а также в генах, кодирующих митохондриальные белки (*MT-CYB*, *MT-ATP8*), которые приводят к дефектам ультраструктур и функций митохондрий [46].

При ГКМП изменения в функционировании ферментных комплексов и энергетическом обмене являются важным фактором прогрессирования заболевания [47, 48]. Электрон-транспортная цепь представляет собой систему белковых комплексов, расположенных на внутренней мембране митохондрий, которая обеспечивает процесс переноса электронов для синтеза АТФ при участии энергии протонного градиента. Дисфункция электрон-транспортной цепи, особенно комплекса I и комплекса IV, способствует нарушению митохондриального дыхания и наблюдается у пациентов с ГКМП [49, 50]. Измерение скорости потребления кислорода является распространённым методом, используемым для оценки митохондриального дыхания в клетках. В работе [51] показано, что ГКМП связана со снижением скорости потребления кислорода, и это указывает на нарушение митохондриального дыхания в гипертрофированном сердце. В этой же

работе сообщалось об изменениях в митохондриальном метаболизме при ГКМП, таких как переход от окисления жирных кислот к гликолизу [51]. Нарушение регуляции митохондриального метаболизма влияет на функцию сердца, способствует развитию гипертрофии и сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП. На [рис. 2](#) представлены основные механизмы митохондриальной дисфункции в патоморфогенезе ГКМП, которые будут рассмотрены ниже.

Несмотря на то, что митохондриальная дисфункция вовлечена в патоморфогенез ГКМП, мутации генов митохондриальных белков изучены не так хорошо, как мутации белков саркомера. Обнаружение мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) у пациентов с ГКМП является сложной задачей в связи с наличием феномена гетероплазмии и вариабельности их фенотипического выражения [52, 53]. У пациентов с ГКМП, ассоциированной с мутациями мтДНК, может наблюдаться ряд клинических особенностей, включая гипертрофию миокарда, аритмии, сердечную недостаточность и другие сердечно-сосудистые нарушения [54]. Тяжесть и прогрессирование заболевания могут варьировать в зависимости от конкретной мутации мтДНК и её влияния на функцию митохондрий. Мутации в ядерных генах, которые кодируют белки, участвующие в функции митохондрий (например, связанные с их биогенезом, динамикой слияния-деления или комплексами дыхательной цепи), также способны привести к митохондриальной дисфункции при ГКМП. Например, мутации в генах белков PINK1 (PTEN-индуцированная киназа 1), Parkin или OPA1 (белок оптической атрофии 1) связаны с митохондриальной дисфункцией [55–57]. У модельных мышей с делецией митофузинов *Mfn1* и *Mfn2* — генов белков, отвечающих за слияние внешних мембран митохондрий, наблюдались мышечная атрофия, митохондриальная дисфункция и компенсаторная повышенная митохондриальная пролиферация. Такие клетки потребляют меньше кислорода и имеют низкую по сравнению со здоровыми активность дыхательного комплекса I. Помимо митофузинов охарактеризован также динамин-подобный белок — OPA1, который участвует в слиянии внутренних мембран и организации митохондриальных крист [58–60]. В исследованиях на клеточных и мышечных моделях показано, что воздействие препарата 1-дезоксиноджиримицин\*<sup>1</sup> на белок OPA1 нормализует функцию митохондрий кардиомиоцитов, снижает гипертрофию сердца, и это может иметь большой потенциал в разработке терапевтических препаратов для лечения ГКМП. Механизм такого воздействия заключается в олигомеризации OPA1, что приводит к восстановлению структуры митохондрий [61].

Немаловажной функцией митохондрий является их участие в гомеостазе кальция. Мутации в генах белков, участвующих в обмене кальция, приводят к развитию ГКМП. Нарушение передачи сигналов кальция в митохондриях обуславливает недостаток или избыток концентрации кальция в саркоплазме и нарушение сокращения кардиомиоцитов. Повышенный окислительный стресс также является признаком митохондриальной дисфункции, и мутации в генах, участвующих в механизмах антиоксидантной защиты, могут усугублять окислительное повреждение и способствовать развитию ГКМП [62, 63]. В этот процесс могут быть вовлечены гены, кодирующие антиоксидантные ферменты супероксиддисмутазу или глутатионпероксидазу [64]. ГКМП часто развивается в результате компенсаторного увеличения активности электронотранспортных комплексов митохондрий из-за мутаций мтДНК [49]. В исследованиях показано, что у пациентов с ГКМП обнаружена повышенная активность митохондриального комплекса I и антиоксидантной супероксиддисмутазы [65, 66].

Повреждённые дисфункциональные митохондрии в норме подвергаются избирательному удалению для поддержания клеточного гомеостаза. Этот процесс называют митофагией, которая считается одним из основных способов контроля качества функционирования митохондрий [67]. Различают убиквитин-зависимые и убиквитин-независимые пути митофагии. Среди убиквитин-зависимых путей в настоящее время наиболее широко изучен путь PINK1/Parkin, который участвует в элиминации повреждённых митохондрий у млекопитающих. PINK1 — высококонсервативный митохондриальный белок, кодируемый геном *PARK6* и участвующий в регуляции функции митохондрий. В нормальных митохондриях экспрессия PINK1 на внешней митохондриальной мембране низкая, так как этот белок постоянно переносится на внутреннюю мембрану и расщепляется [68, 69]. При отклонении мембранного потенциала от нормы механизм проникновения PINK1 во внутреннюю мембрану митохондрий нарушается, в результате чего он стабильно накапливается во внешней мембране митохондрий. После накопления и стабилизации

<sup>1</sup> Препарат не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств РФ. АВТОРАМ! Прошу проверить этот и другие препараты.

PINK1 на внешней мембране митохондрий он активирует E3-Ub-лигазу Parkin посредством механизма, включающего фосфорилирование Parkin и его субстрата Ub по Ser65 (pSer65-Ub). Достаточное накопление pSer65-Ub на внешней мембране митохондрий может запускать рекрутинг аутофагических рецепторов оптиневрина (OPTN) и ядерного точечного белка 52 (NDP52), которые могут способствовать инициации аутофагии вблизи митохондрий. Менее изучены убиквитин-независимые пути, связанные с белками (NIX)/BCL2, FUNDC1 и MARCN5, также функционирующие по принципу экспрессии на внешней мембране [70]. Нарушение регуляции митофагии при ГКМП может привести к накоплению дефектных митохондрий, которое сопровождается окислительным стрессом и накоплением кислородных радикалов, усугубляя митохондриальную дисфункцию [71].

Митохондриальная дисфункция при ГКМП может быть результатом сложного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, влияющих на структуру и функцию митохондрий. Несмотря на то, что мутации ядерных генов в белках саркомера являются преобладающей генетической причиной ГКМП, мутации митохондриальной ДНК также могут играть роль в патогенезе заболевания. Среди митохондриальных нарушений, приводящих к расстройству деятельности сердца, более изучены нарушения митохондриального деления и слияния, а также митофагии. Понимание влияния мутаций мтДНК на функцию митохондрий и физиологию сердца важно для комплексной генетической оценки и индивидуального ведения пациентов с ГКМП.

Терапевтические стратегии, направленные на коррекцию митохондриальной дисфункции, в частности использование антиоксидантов для снижения окислительного стресса или улучшение функции митохондрий посредством фармакологических вмешательств, могут стать важным звеном патогенетической терапии ГКМП [72].

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

Нормализация функции митохондрий стала потенциальной терапевтической стратегией лечения ГКМП. Антиоксиданты и модуляторы митохондриальной динамики (препараты, корректирующие метаболизм) показали результаты в доклинических исследованиях и, следовательно, могут способствовать лечению ГКМП путём устранения митохондриальной дисфункции.

В настоящее время разрабатываются несколько стратегий, направленных на поддержание функции митохондрий при ГКМП (рис. 3).

**Стимуляторы митохондриального биогенеза.** Активация процесса образования новых митохондрий может помочь улучшить их функцию и производство АТФ в кардиомиоцитах. В частности, PGC-1 $\alpha$  — коактиватор 1 $\alpha$  гамма - рецептора - активатора пролиферации пероксисом стимулирует биогенез митохондрий путём регуляции генов, участвующих в окислении жирных кислот и окислительном фосфорилировании. Одним из таких активаторов является безафибрат\* — гипополипидемический препарат, который показал эффективность при мышечной атрофии и энцефалопатии у мышей, а также на крысиных моделях нейродегенеративных заболеваний за счёт митохондриальной протекции [73–75]. Проводились и клинические исследования безафибрата при хронической болезни почек и дефиците трифункционального белка [76, 77]. Среди активаторов PGC-1 $\alpha$  функцию митохондрий также улучшают уrolитин А\* и эмпаглифлозин\* [78].

**Модуляторы митохондриальной динамики.** Восстановление баланса между процессами слияния и деления митохондрий имеет решающее значение для поддержания их функционирования. Модуляторы митохондриальной динамики, такие как Mdivi-1 или P110, могут способствовать нормализации структуры и функции митохондрий при ГКМП. P110 ингибирует взаимодействие динамин-подобного белка 1 (DRP1) с его адаптером Fis1, необходимое для митохондриального деления, тогда как Mdivi-1 может подавлять связанные с митохондриями пути апоптоза [79, 80].

**Модуляторы митофагии.** Усиление митофагии — избирательного удаления повреждённых митохондрий — может помочь устранить дисфункциональные митохондрии и снизить концентрацию АФК в клетке. Индукторы митофагии, такие как рапамицин\* или уrolитин А, способствуют удалению дефектных митохондрий и снижению окислительного стресса в кардиомиоцитах [31]. Астаксантин\* стимулирует митофагию и за счёт увеличения экспрессии



генов *PINK1*, *Parkin*, а также мтДНК, тем самым уменьшая ремоделирование сосудов, вызванное гипертонией [81]. Наиболее перспективными модуляторами митофагии являются индукторы сигнального пути *PINK1/Parkin* как наиболее изученного в настоящее время. К таким индукторам относятся кинетинтрифосфат и его предшественник кинетин. Кинетинтрифосфат обладает более высоким сродством к *PINK1*, чем АТФ, тем самым активируя *PINK1* и увеличивая его сродство к *Parkin*, необходимое для запуска митофагии [82]. Эффективна может быть и супрессия ингибиторов митофагии. Например, пифитрин- $\alpha$  супрессирует *p53*, который связывается с *Parkin* и блокирует таким образом его взаимодействие с *PINK1*, что объясняет механизм обратной зависимости апоптоза от митофагии. Более поздним и сильнодействующим аналогом пифитрина является ишемин\*, который дестабилизирует *p53* и останавливает апоптоз в кардиомиоцитах [83]. Необходим дифференцированный подход к фармакологический регуляций митофагии в зависимости от стадии развития заболевания, так как кардиомиоциты обладают низкой способностью к пролиферации.

**Антиоксиданты митохондриального действия.** Митохондриальная дисфункция при ГКМП часто связана с повышенным окислительным стрессом, приводящим к повреждению митохондриальных компонентов и нарушению функции митохондрий. Антиоксиданты, такие как MitoQ или элампретид\* (SS-31), могут способствовать снижению окислительного стресса в митохондриях, защищают от повреждений и улучшают функцию митохондрий при ГКМП [84, 85].

**Метаболические модуляторы.** Воздействие на метаболические пути, например на утилизацию глюкозы или окисление жирных кислот, с помощью триметазидина или пергексиллина\* может оптимизировать использование энергетического субстрата и улучшить функцию митохондрий в миокарде гипертрофированного сердца [51]. В случае, если ГКМП обусловлена нарушением транспортировки или окисления длинноцепочечных жирных кислот, могут быть эффективны триглицериды как альтернативный энергетический субстрат. Тригептаноин\* по результатам клинических исследований оказался эффективен для лечения пациентов с гипогликемией, кардиомиопатией и рабдомиолизом [86]. В качестве альтернативного энергетического субстрата при нарушении окисления жирных кислот менее широко применяются кетоновые тела. По результатам анализа нескольких исследований, за счёт улучшения метаболизма кетонов препарат эмпаглифлозин снижал массу желудочков, площадь поперечного сечения кардиомиоцитов и фиброз миокарда у экспериментальных животных [87]. Перспективным полиамином в ряде исследований показал себя спермидин\*, восстановив у мышей функцию митохондрий и окисление жирных кислот [88]. Эксперименты на мышах показывают кардиопротективные свойства спермидина. В частности, он способствует замедлению возрастных изменений морфологии сердца, стимулирует митохондриальный биогенез и митофагию, а также положительно влияет на ориентацию митохондрий относительно саркомерных миофибрилл, что может быть следствием общего улучшения обмена митохондриальных белков [89–92]. Прослеживаются и более системные его эффекты в виде снижения артериального давления и повышения эластичности сосудов [93, 94].

**Генная терапия.** Подходы генной терапии, нацеленные на митохондриальные, а также саркомерные гены, участвующие в митохондриальной дисфункции при ГКМП, исследуются как потенциальные терапевтические стратегии для восстановления здоровья митохондрий и улучшения сердечной функции [10]. Современные исследования в большей степени направлены на CRISPR/Cas9-редактирование мутаций в генах белков саркомеров. Так, на мышиных моделях показана эффективная коррекция мутантного варианта *R403Q* гена *MYH7*, что может свидетельствовать о большом потенциале данного метода в качестве лечения патогенных вариантов ГКМП, вызванных этими мутациями [95].

**Физические упражнения.** Показано, что регулярные физические упражнения стимулируют деление митохондрий и улучшают здоровье сердца при ГКМП [96]. У пожилых мышей физические упражнения значительно повышали уровень белка DRP1, необходимого для митохондриального деления, положительно влияли на структуру митохондриальных крист и повышали выработку АТФ [97, 98]. В то же время в течение нескольких часов после физической нагрузки у мышей возрастала экспрессия гена митофузина *Mfn2*, отвечающего за митохондриальное слияние, и гена *Park2*, участвующего в митофагии [99].

Таким образом, терапевтические стратегии в отношении митохондриальной дисфункции при ГКМП направлены на восстановление нормальной функции митохондрий, снижение окислительного стресса, повышение выработки АТФ и улучшение общей сердечной деятельности. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и



безопасности данных подходов в клинических условиях и разработки персонализированных методов лечения пациентов с ГКМП. Эффективность и безопасность многих терапевтических агентов, действие которых подтверждено в случае других заболеваний, имеющих в основе митохондриальные нарушения, например болезни Паркинсона и Альцгеймера, необходимо исследовать на моделях ГКМП. Зачастую они влияют на такие процессы, как деление/слияние митохондрий, митофагия, выживаемость митохондрий, а терапевтический эффект во многом зависит от баланса данных процессов. В дальнейшем применении таких средств важен персонализированный подход, включающий генетический скрининг и анализ митохондриальной дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на первоначально рассматриваемый механизм гипертрофической кардиомиопатии — дефект генов саркомерных белков в кардиомиоцитах, существенный вклад в патоморфогенез заболевания вносит митохондриальная дисфункция. На сегодняшний день до конца не выяснено, является она причиной или следствием гипертрофической кардиомиопатии. В отличие от мутаций генов, кодирующих белки саркомеров, дисфункция митохондрий характеризуется более широким спектром разнообразных эффектов на молекулярном и клеточном уровне, что обуславливает множество предполагаемых терапевтических подходов. Понимание связи между мутациями в генах белков саркомера и митохондриальной дисфункцией при гипертрофической кардиомиопатии имеет важное значение для разработки целевых терапевтических стратегий, направленных на улучшение сердечной функции и замедление прогрессирования заболевания. Коррекция дисфункции митохондрий и восстановление энергетического баланса могут помочь облегчить метаболические нарушения, лежащие в основе гипертрофической кардиомиопатии, и замедлить её развитие. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов, лежащих в основе митохондриальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии, и для изучения потенциальных терапевтических подходов, направленных на митохондрии, при лечении пациентов с этой патологией.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работы выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 23-75-10026.

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад авторов распределён следующим образом: концепция и дизайн — Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко; поиск и оформление источников литературы — И.В. Живодерников, Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко; написание и редактирование текста — И.В. Живодерников, Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко, М.А. Козлова, А.М. Маркин.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The article was carried out within the framework of the Russian Science Foundation, Grant No. 23-75-10026.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contributions.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Concept and design — Y.V. Markina, T.V. Kirichenko; literature search — I.V. Zhivodernikov, Y.V. Markina, T.V. Kirichenko; writing and editing the text — I.V. Zhivodernikov, Y.V. Markina, T.V. Kirichenko, M.A. Kozlova, A.M. Markin.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litt M.J., Ali A., Reza N. Familial hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis and management // Vasc Health Risk Manag. 2023. Vol. 19. P. 211–221. doi: 10.2147/VHRM.S365001

2. Козлова М.А., Арешидзе Д.А., Черников В.П., и др. Ультраструктурные характеристики митохондрий миокарда при гипертрофической кардиомиопатии диффузно-генерализованного фенотипа // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2024. Т. 12, № 1. С. 7–14. EDN: YSAODE  
doi: 10.33029/2308-1198-2024-12-1-7-14
3. Rhee T.M., Kim H.K., Kim B.S., et al. Impact of coronary artery revascularization on long-term outcome in hypertrophic cardiomyopathy patients: a nationwide population-based cohort study // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N 1. P. 6412. doi: 10.1038/s41598-023-33344-3
4. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 5. С. 269–334. EDN: MXDYLE doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541
5. Mojumder J., Fan L., Nguyen T., et al. Computational analysis of ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy patients // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N 1. P. 958.  
doi: 10.1038/s41598-023-28037-w
6. Reza N., De Feria A., Wang T., et al. Left ventricular hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy in adult solid organ transplant recipients // *Transplant Direct*. 2021. Vol. 8, N 1. P. e1279. doi: 10.1097/TXD.0000000000001279
7. Sexton M., Westaby J., Zullo E., et al. Fatal case of hypertrophic cardiomyopathy in a donor heart: a case report // *Transplant Proc*. 2022. Vol. 54, N 10. P. 2703–2704.  
doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.038
8. Pollmann K., Kaltenecker E., Schleihauf J., et al. Compound mutation in cardiac sarcomere proteins is associated with increased risk for major arrhythmic events in pediatric onset hypertrophic cardiomyopathy // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 22. P. 5256.  
doi: 10.3390/jcm10225256
9. Bick A.G., Wakimoto H., Kamer K.J., et al. Cardiovascular homeostasis dependence on MICU2, a regulatory subunit of the mitochondrial calcium uniporter // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017. Vol. 114, N 43. P. E9096–E9104. doi: 10.1073/pnas.1711303114
10. Chowdhury S.A.K., Warren C.M., Simon J.N., et al. Modifications of sarcoplasmic reticulum function prevent progression of sarcomere-linked hypertrophic cardiomyopathy despite a persistent increase in myofilament calcium response // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 107.  
doi: 10.3389/fphys.2020.00107
11. Lombardi M., Lazzeroni D., Pisano A., et al. Mitochondrial energetics and Ca<sup>2+</sup>-activated atpase in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, N 6. P. 1799.  
doi: 10.3390/jcm9061799
12. Cohn R., Thakar K., Lowe A., et al. A contraction stress model of hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomere mutations // *Stem Cell Reports*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 71–83.  
doi: 10.1016/j.stemcr.2018.11.015
13. Lorenzini M., Norrish G., Field E., et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 76, N 5. P. 550–559.  
doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.011
14. Chou C., Chin M.T. Pathogenic mechanisms of hypertrophic cardiomyopathy beyond sarcomere dysfunction // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 16. P. 8933. doi: 10.3390/ijms22168933
15. Joy G., Kelly C.I., Webber M., et al. Microstructural and microvascular phenotype of sarcomere mutation carriers and overt hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2023. Vol. 148, N 10. P. 808–818. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063835
16. Tudurachi B.S., Zăvoi A., Leonte A., et al. An update on MYBPC3 gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 13. P. 10510.  
doi: 10.3390/ijms241310510

17. García-Vielma C., Lazalde-Córdova L.G., Arzola-Hernández J.C., et al. Identification of variants in genes associated with hypertrophic cardiomyopathy in Mexican patients // *Mol Genet Genomics*. 2023. Vol. 298, N 6. P. 1593. doi: 10.1007/s00438-023-02048-8 Erratum in: *Mol Genet Genomics*. 2023. Vol. 298, N 6. P. 1289–1299. doi: 10.1007/s00438-023-02069-3
18. Güvenç O., Karaer K., Haydin S., et al. Implantation of cardiac defibrillator in an infant with hypertrophic cardiomyopathy and newly identified MYBP3 mutation // *Turk Pediatri Ars*. 2020. Vol. 55, N 3. P. 304–308. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2018.35556
19. Dong Y., Li X., Fu W., et al. Generation of an iPSC line (ZZUNEU021-A) from a hypertrophic cardiomyopathy patient with TNNT2 mutation // *Stem Cell Res*. 2022. Vol. 58. P. 102622. doi: 10.1016/j.scr.2021.102622
20. Kim H., Kim H.J., Oh J., et al. An induced pluripotent stem cell line (YCM1006-A) generated from a patient with hypertrophic cardiomyopathy who carries the ACTA1 mutation p.Ile343Met // *Stem Cell Res*. 2022. Vol. 63. P. 102874. doi: 10.1016/j.scr.2022.102874
21. Zhao S.R., Shen M., Lee C., et al. Generation of three induced pluripotent stem cell lines from hypertrophic cardiomyopathy patients carrying TNNT3 mutations // *Stem Cell Res*. 2021. Vol. 57. P. 102597. doi: 10.1016/j.scr.2021.102597
22. Wijnker P.J.M., Friedrich F.W., Dutsch A., et al. Comparison of the effects of a truncating and a missense MYBPC3 mutation on contractile parameters of engineered heart tissue // *J Mol Cell Cardiol*. 2016. Vol. 97. P. 82–92. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.003
23. Meijering R.A.M., Henning R.H., Brundel B.J. Reviving the protein quality control system: therapeutic target for cardiac disease in the elderly // *Trends Cardiovasc Med*. 2015. Vol. 25, N 3. P. 243–247. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.013
24. Sequeira V., Wijnker P.J.M., Nienkamp L.L., et al. Perturbed length-dependent activation in human hypertrophic cardiomyopathy with missense sarcomeric gene mutations // *Circ Res*. 2013. Vol. 112, N 11. P. 1491–1505. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300436 Erratum in: *Circ Res*. 2013. Vol. 113, N 8. P. e87.
25. Wijnker P.J.M., Sequeira V., Kuster D.W.D., Velden J.V. Hypertrophic cardiomyopathy: a vicious cycle triggered by sarcomere mutations and secondary disease hits // *Antioxid Redox Signal*. 2019. Vol. 31, N 4. P. 318–358. doi: 10.1089/ars.2017.7236
26. Witjas-Paalberends E.R., Ferrara C., Scellini B., et al. Faster cross-bridge detachment and increased tension cost in human hypertrophic cardiomyopathy with the R403Q MYH7 mutation // *J Physiol*. 2014. Vol. 592, N 15. P. 3257–3272. doi: 10.1113/jphysiol.2014.274571
27. Belus A., Piroddi N., Scellini B., et al. The familial hypertrophic cardiomyopathy-associated myosin mutation R403Q accelerates tension generation and relaxation of human cardiac myofibrils // *J Physiol*. 2008. Vol. 586, N 15. P. 3639–3644. doi: 10.1113/jphysiol.2008.155952
28. Anmann T., Eimre M., Kuznetsov A.V., et al. Calcium-induced contraction of sarcomeres changes the regulation of mitochondrial respiration in permeabilized cardiac cells // *FEBS J*. 2005. Vol. 272, N 12. P. 3145–3161. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.04734.x
29. Singh S.R., Kadioglu H., Patel K., et al. Is Desmin propensity to aggregate part of its protective function? // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 2. P. 491. doi: 10.3390/cells9020491
30. Taylor M.R.G., Slavov D., Ku L., et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy // *Circulation*. 2007. Vol. 115, N 10. P. 1244–1251. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646778
31. Li Y., Zhang W., Dai Y., Chen K. Identification and verification of IGFBP3 and YTHDC1 as biomarkers associated with immune infiltration and mitophagy in hypertrophic cardiomyopathy // *Front Genet*. 2022. Vol. 13. P. 986995. doi: 10.3389/fgene.2022.986995
32. Vakrou S., Abraham M.R. Hypertrophic cardiomyopathy: a heart in need of an energy bar? // *Front Physiol*. 2014. Vol. 5. P. 309. doi: 10.3389/fphys.2014.00309

33. Brambilla A., Olivotto I., Favilli S., et al. Impact of cardiovascular involvement on the clinical course of paediatric mitochondrial disorders // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, N 1. P. 196. doi: 10.1186/s13023-020-01466-w
34. Gehmlich K., Dodd M.S., William Allwood J., et al. Changes in the cardiac metabolome caused by perhexiline treatment in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy // *Mol Biosyst*. 2015. Vol. 11, N 2. P. 564–573. doi: 10.1039/c4mb00594e
35. Chung H., Kim Y., Cho S.M., et al. Differential contributions of sarcomere and mitochondria-related multigene variants to the endophenotype of hypertrophic cardiomyopathy // *Mitochondrion*. 2020. Vol. 53. P. 48–56. doi: 10.1016/j.mito.2020.04.010
36. Giacomello M., Pyakurel A., Glytsou C., Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020. Vol. 21, N 4. P. 204–224. doi: 10.1038/s41580-020-0210-7
37. Frye R.E., Lionnard L., Singh I., et al. Mitochondrial morphology is associated with respiratory chain uncoupling in autism spectrum disorder // *Transl Psychiatry*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 527. doi: 10.1038/s41398-021-01647-6
38. Chiang S., Braidy N., Maleki S., et al. Mechanisms of impaired mitochondrial homeostasis and NAD<sup>+</sup> metabolism in a model of mitochondrial heart disease exhibiting redox active iron accumulation // *Redox Biol*. 2021. Vol. 46. P. 102038. doi: 10.1016/j.redox.2021.102038
39. Tokuyama T., Yanagi S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases // *Genes (Basel)*. 2023. Vol. 14, N 10. P. 1876. doi: 10.3390/genes14101876
40. Hovhannisyanyan Y., Li Z., Callon D., et al. Critical contribution of mitochondria in the development of cardiomyopathy linked to desmin mutation // *Stem Cell Res Ther*. 2024. Vol. 15, N 1. P. 10. doi: 10.1186/s13287-023-03619-7
41. Vučković S., Dinani R., Nollet E.E., et al. Characterization of cardiac metabolism in iPSC-derived cardiomyocytes: lessons from maturation and disease modeling // *Stem Cell Res Ther*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 332. doi: 10.1186/s13287-022-03021-9
42. Abdullah C.S., Remex N.S., Aishwarya R., et al. Mitochondrial dysfunction and autophagy activation are associated with cardiomyopathy developed by extended methamphetamine self-administration in rats // *Redox Biol*. 2022. Vol. 58. P. 102523. doi: 10.1016/j.redox.2022.102523
43. Peoples J.N., Saraf A., Ghazal N., et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease // *Exp Mol Med*. 2019. Vol. 51, N 12. P. 1–13. doi: 10.1038/s12276-019-0355-7
44. Zhi F., Zhang Q., Liu L., et al. Novel insights into the role of mitochondria in diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms and potential treatments // *Cell Stress Chaperones*. 2023. Vol. 28, N 6. P. 641–655. doi: 10.1007/s12192-023-01361-w
45. Friederich M.W., Geddes G.C., Wortmann S.B., et al. Pathogenic variants in MRPL44 cause infantile cardiomyopathy due to a mitochondrial translation defect // *Mol Genet Metab*. 2021. Vol. 133, N 4. P. 362–371. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.06.001
46. Li S., Pan H., Tan C., et al. Mitochondrial dysfunctions contribute to hypertrophic cardiomyopathy in patient iPSC-derived cardiomyocytes with MT-RNR2 mutation // *Stem Cell Reports*. 2018. Vol. 10, N 3. P. 808–821. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.01.013
47. Sharma S., Bhattarai S., Ara H., et al. SOD2 deficiency in cardiomyocytes defines defective mitochondrial bioenergetics as a cause of lethal dilated cardiomyopathy // *Redox Biol*. 2020. Vol. 37. P. 101740. doi: 10.1016/j.redox.2020.101740
48. Alam S., Abdullah C.S., Aishwarya R., et al. Dysfunctional mitochondrial dynamic and oxidative phosphorylation precedes cardiac dysfunction in R120G- $\alpha$ B-crystallin-induced desmin-related cardiomyopathy // *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9, N 23. P. e017195. doi: 10.1161/JAHA.120.017195



49. Ranjbarvaziri S., Kooiker K.B., Ellenberger M., et al. Altered cardiac energetics and mitochondrial dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2021. Vol. 144, N 21. P. 1714–1731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053575
50. Shimada B.K., Boyman L., Huang W., et al. Pyruvate-driven oxidative phosphorylation is downregulated in sepsis-induced cardiomyopathy: a study of mitochondrial proteome // *Shock*. 2022. Vol. 57, N 4. P. 553–564. doi: 10.1097/SHK.0000000000001858
51. Maltês S., Lopes L.R. Novas perspectivas no tratamento farmacológico da miocardiopatia hipertrófica // *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020. Vol. 39, N 2. P. 99–109. doi: 10.1016/j.repc.2019.03.008
52. Kuan S.W., Chua K.H., Tan E.W., et al. Whole mitochondrial genome sequencing of Malaysian patients with cardiomyopathy // *PeerJ*. 2022. Vol. 10. P. e13265. doi: 10.7717/peerj.13265
53. Ding Y., Gao B., Huang J. Mitochondrial cardiomyopathy: the roles of mt-tRNA mutations // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, N 21. P. 6431. doi: 10.3390/jcm11216431
54. Solomon T., Filipovska A., Hool L., Viola H. Preventative therapeutic approaches for hypertrophic cardiomyopathy // *J Physiol*. 2021. Vol. 599, N 14. P. 3495–3512. doi: 10.1113/JP279410
55. Wu B., Li J., Ni H., et al. TLR4 Activation promotes the progression of experimental autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy by inducing mitochondrial dynamic imbalance // *Oxid Med Cell Longev*. 2018. Vol. 2018. P. 3181278. doi: 10.1155/2018/3181278
56. Kang C., Badr M.A., Kyrychenko V., et al. Deficit in PINK1/PARKIN-mediated mitochondrial autophagy at late stages of dystrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc Res*. 2018. Vol. 114, N 1. P. 90–102. doi: 10.1093/cvr/cvx201
57. Andres A.M., Tucker K.C., Thomas A., et al. Mitophagy and mitochondrial biogenesis in atrial tissue of patients undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, N 4. P. e89303. doi: 10.1172/jci.insight.89303
58. Hsiao Y.T., Shimizu I., Wakasugi T., et al. Cardiac mitofusin-1 is reduced in non-responding patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 6722. doi: 10.1038/s41598-021-86209-y
59. Chen H., Ren S., Clish C., et al. Titration of mitochondrial fusion rescues Mff-deficient cardiomyopathy // *J Cell Biol*. 2015. Vol. 211, N 4. P. 795–805. doi: 10.1083/jcb.201507035
60. Spiegel R., Saada A., Flannery P.J., et al. Fatal infantile mitochondrial encephalomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy and optic atrophy associated with a homozygous OPA1 mutation // *J Med Genet*. 2016. Vol. 53, N 2. P. 127–131. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103361
61. Zhuang Q., Guo F., Fu L., et al. 1-Deoxynojirimycin promotes cardiac function and rescues mitochondrial cristae in mitochondrial hypertrophic cardiomyopathy // *J Clin Invest*. 2023. Vol. 133, N 14. P. e164660. doi: 10.1172/JCI164660
62. AlTamimi J.Z., AlFaris N.A., Alshammari G.M., et al. The protective effect of 11-Keto- $\beta$ -boswellic acid against diabetic cardiomyopathy in rats entails activation of AMPK // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 7. P. 1660. doi: 10.3390/nu15071660
63. Albasher G., Alkahtani S., Al-Harbi L.N. Urolithin A prevents streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats by activating SIRT1 // *Saudi J Biol Sci*. 2022. Vol. 29, N 2. P. 1210–1220. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.09.045
64. Viola H.M., Hool L.C. Impaired calcium handling and mitochondrial metabolic dysfunction as early markers of hypertrophic cardiomyopathy // *Arch Biochem Biophys*. 2019. Vol. 665, P. 166–174. doi: 10.1016/j.abb.2019.03.006
65. Klawitter F., Ehler J., Bajorat R., et al. Mitochondrial dysfunction in intensive care unit-acquired weakness and critical illness myopathy: a narrative review // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 6. P. 5516. doi: 10.3390/ijms24065516

66. Moore J., Ewoldt J., Venturini G., et al. Multi-omics profiling of hypertrophic cardiomyopathy reveals altered mechanisms in mitochondrial dynamics and excitation-contraction coupling // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 5. P. 4724. doi: 10.3390/ijms24054724
67. Голстик Т.В., Кириченко Т.В., Богатырева А.И., и др. Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023. № 52. 10–17. EDN: PBLRHI doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0002
68. Ma K.Y., Fokkens M.R., Reggiori F., et al. Parkinson’s disease-associated VPS35 mutant reduces mitochondrial membrane potential and impairs PINK1/Parkin-mediated mitophagy // *Transl Neurodegener*. 2021. Vol. 10, N 1. P. 19. doi: 10.1186/s40035-021-00243-4
69. Xu Y., Li Y. Regulatory effect of PINK1/Parkin axis on mitophagy in isoniazide-induced hepatocellular injury // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022. Vol. 47, N 9. P. 1200–1207. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210407
70. Lu Y., Li Z., Zhang S., et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation // *Theranostics*. 2023. Vol. 13, N 2. P. 736–766. doi: 10.7150/thno.79876
71. Liu X., Ye B., Miller S., et al. Ablation of ALCAT1 mitigates hypertrophic cardiomyopathy through effects on oxidative stress and mitophagy // *Mol Cell Biol*. 2012. Vol. 32, N 21. P. 4493–4504. doi: 10.1128/MCB.01092-12
72. Ahola S., Langer T. Ferroptosis in mitochondrial cardiomyopathy // *Trends Cell Biol*. 2024. Vol. 34, N 2. P. 150–160. doi: 10.1016/j.tcb.2023.06.002
73. Lin L.F., Jhao Y.T., Chiu C.H. et al. Bezafibrate exerts neuroprotective effects in a rat model of sporadic Alzheimer’s disease // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. Vol. 15, N 2. P. 109. doi: 10.3390/ph15020109
74. Lyu J., Zhao Y., Zhang N., et al. Bezafibrate rescues mitochondrial encephalopathy in mice via induction of daily torpor and hypometabolic state // *Neurotherapeutics*. 2022. Vol. 19, N 3. P. 994–1006. doi: 10.1007/s13311-022-01216-9
75. Grings M., Moura A.P., Parmeggiani B., et al. Bezafibrate prevents mitochondrial dysfunction, antioxidant system disturbance, glial reactivity and neuronal damage induced by sulfite administration in striatum of rats: Implications for a possible therapeutic strategy for sulfite oxidase deficiency // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017. Vol. 1863, N 9. P. 2135–2148. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.05.019
76. Zingerman B., Ziv D., Feder Krengel N., et al. Cessation of Bezafibrate in patients with chronic kidney disease improves renal function // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 19768. doi: 10.1038/s41598-020-76861-1
77. Suyama T., Shimura M., Fushimi T., et al. Efficacy of bezafibrate in two patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency // *Mol Genet Metab Rep*. 2020. Vol. 24. P. 100610. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100610
78. Kawakami R., Matsui H., Matsui M., et al. Empagliflozin induces the transcriptional program for nutrient homeostasis in skeletal muscle in normal mice // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N 1. P. 18025. doi: 10.1038/s41598-023-45390-y
79. Haileselassie B., Mukherjee R., Joshi A.U., et al. Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy // *J Mol Cell Cardiol*. 2019. Vol. 130. P. 160–169. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.006 Erratum in: *J Mol Cell Cardiol*. 2024. Vol. 187. P. 120. doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.11.004
80. Nhu N.T., Li Q., Liu Y., et al. Effects of Mdivi-1 on neural mitochondrial dysfunction and mitochondria-mediated apoptosis in ischemia-reperfusion injury after stroke: a systematic

- review of preclinical studies // *Front Mol Neurosci*. 2021. Vol. 14. P. 778569.  
doi: 10.3389/fnmol.2021.778569
81. Chen Y., Li S., Guo Y., et al. Astaxanthin attenuates hypertensive vascular remodeling by protecting vascular smooth muscle cells from oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 4629189.  
doi: 10.1155/2020/4629189 Erratum in: *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. P. 9796134.  
doi: 10.1155/2021/9796134
  82. Osgerby L., Lai Y.C., Thornton P.J., et al. Kinetin riboside and Its ProTides activate the Parkinson's disease associated PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) independent of mitochondrial depolarization // *J Med Chem*. 2017. Vol. 60, N 8. P. 3518–3524.  
doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01897
  83. Borah J.C., Mujtaba S., Karakikes I., et al. A small molecule binding to the coactivator CREB-binding protein blocks apoptosis in cardiomyocytes // *Chem Biol*. 2011. Vol. 18, N 4. P. 531–541. doi: 10.1016/j.chembiol.2010.12.021
  84. Adisa R.A., Sulaimon L.A., Okeke E.G., et al. Mitoquinol mesylate (MITOQ) attenuates diethyl nitrosamine-induced hepatocellular carcinoma through modulation of mitochondrial antioxidant defense systems // *Toxicol Res*. 2021. Vol. 38, N 3. P. 275–291. doi: 10.1007/s43188-021-00105-1
  85. Russo S., De Rasmio D., Signorile A., et al. Beneficial effects of SS-31 peptide on cardiac mitochondrial dysfunction in tafazzin knockdown mice // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 19847.  
doi: 10.1038/s41598-022-24231-4
  86. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies // *Am J Manag Care*. 2020. Vol. 26 (Suppl 7). P. S147–S154. doi: 10.37765/ajmc.2020.88480
  87. Wang J., Huang X., Liu H., et al. Empagliflozin ameliorates diabetic cardiomyopathy via attenuating oxidative stress and improving mitochondrial function // *Oxid Med Cell Longev*. 2022. Vol. 2022. P. 1122494. doi: 10.1155/2022/1122494
  88. Zhou J., Pang J., Tripathi M., et al. Spermidine-mediated hypusination of translation factor EIF5A improves mitochondrial fatty acid oxidation and prevents non-alcoholic steatohepatitis progression // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 5202. doi: 10.1038/s41467-022-32788-x
  89. Messerer J., Wrede C., Schipke J., et al. Spermidine supplementation influences mitochondrial number and morphology in the heart of aged mice // *J Anat*. 2023. Vol. 242. P. 91–101.  
doi: 10.1111/joa.13618
  90. Chai N., Zheng H., Zhang H., et al. Spermidine alleviates intrauterine hypoxia-induced offspring newborn myocardial mitochondrial damage in rats by inhibiting oxidative stress and regulating mitochondrial quality control // *Iran J Pharm Res*. 2023. Vol. 21, N 1. P. e133776.  
doi: 10.5812/ijpr-133776
  91. Omar E., Omar R., Shoela M., et al. A study of the cardioprotective effect of spermidine: a novel inducer of autophagy // *Chin J Physiol*. 2021. Vol. 64, N 6. P. 281–288.  
doi: 10.4103/cjp.cjp\_76\_21
  92. Yan J., Yan J.Y., Wang Y.X., et al. Spermidine-enhanced autophagic flux improves cardiac dysfunction following myocardial infarction by targeting the AMPK/mTOR signalling pathway // *Br J Pharmacol*. 2019. Vol. 176, N 17. P. 3126–3142. doi: 10.1111/bph.14706
  93. Eisenberg T., Abdellatif M., Zimmermann A., et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure // *Autophagy*. 2017. Vol. 13, N 4. P. 767–769. doi: 10.1080/15548627.2017.1280225
  94. Liu S., Huang T., Liu R., et al. Spermidine suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms // *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9, N 8. P. e014757.  
doi: 10.1161/JAHA.119.014757

95. Mosqueira D., Mannhardt I., Bhagwan J.R., et al. CRISPR/Cas9 editing in human pluripotent stem cell-cardiomyocytes highlights arrhythmias, hypocontractility, and energy depletion as potential therapeutic targets for hypertrophic cardiomyopathy // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 43. P. 3879–3892. doi: 10.1093/eurheartj/ehy249
96. Liu L., Zhu J., Chen H., et al. Rediscovering the value of exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022. Vol. 51, N 6. P. 758–764. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0323
97. Gusdon A.M., Callio J., Distefano G., et al. Exercise increases mitochondrial complex I activity and DRP1 expression in the brains of aged mice // *Exp Gerontol*. 2017. Vol. 90. P. 1–13. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.013
98. Pang R., Wang X., Pei F., et al. Regular exercise enhances cognitive function and intracephalic GLUT expression in Alzheimer's disease model mice // *J Alzheimers Dis*. 2019. Vol. 72, N 1. P. 83–96. doi: 10.3233/JAD-190328
99. Pires R.A., Correia T.M.L., Almeida A.A., et al. Time-course of redox status, redox-related, and mitochondrial-dynamics-related gene expression after an acute bout of different physical exercise protocols // *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12, N 12. P. 2113. doi: 10.3390/life1212113

## REFERENCES

1. Litt MJ, Ali A, Reza N. Familial hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2023;19:211–221. doi: 10.2147/VHRM.S365001
2. Kozlova MA, Areshidze DA, Chernikov VP, et al. Ultrastructural characteristics of myocardial mitochondria in hypertrophic cardiomyopathy with diffuse-generalized phenotype. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024;12(1):7–14. EDN: YSAODE doi: 10.33029/2308-1198-2024-12-1-7-14
3. Rhee TM, Kim HK, Kim BS, et al. Impact of coronary artery revascularization on long-term outcome in hypertrophic cardiomyopathy patients: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):6412. doi: 10.1038/s41598-023-33344-3
4. Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziolova NA, et al. 2020 clinical practice guidelines for hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):269–334. EDN: MXDYLE doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541
5. Mojumder J, Fan L, Nguyen T, et al. Computational analysis of ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):958. doi: 10.1038/s41598-023-28037-w
6. Reza N, De Fera A, Wang T, et al. Left Ventricular hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy in adult solid organ transplant recipients. *Transplant Direct*. 2021;8(1):e1279. doi: 10.1097/TXD.0000000000001279
7. Sexton M, Westaby J, Zullo E, Sheppard MN. Fatal case of hypertrophic cardiomyopathy in a donor heart: a case report. *Transplant Proc*. 2022;54(10):2703–2704. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.038
8. Pollmann K, Kaltenecker E, Schleihauf J, et al. Compound mutation in cardiac sarcomere proteins is associated with increased risk for major arrhythmic events in pediatric onset hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10(22):5256. doi: 10.3390/jcm10225256.
9. Bick AG, Wakimoto H, Kamer KJ, et al. Cardiovascular homeostasis dependence on MICU2, a regulatory subunit of the mitochondrial calcium uniporter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(43):E9096-E9104. doi: 10.1073/pnas.1711303114
10. Chowdhury SAK, Warren CM, Simon JN, et al. Modifications of sarcoplasmic reticulum function prevent progression of sarcomere-linked hypertrophic cardiomyopathy despite a



- persistent increase in myofilament calcium response. *Front Physiol.* 2020;11:107.  
doi: 10.3389/fphys.2020.00107
11. Lombardi M, Lazzeroni D, Pisano A, et al. Mitochondrial energetics and Ca<sup>2+</sup>-activated ATPase in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2020;9(6):1799.  
doi: 10.3390/jcm9061799
  12. Cohn R, Thakar K, Lowe A, et al. A contraction stress model of hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomere mutations. *Stem Cell Reports.* 2019;12(1):71–83.  
doi: 10.1016/j.stemcr.2018.11.015
  13. Lorenzini M, Norrish G, Field E, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):550–559.  
doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.011
  14. Chou C, Chin MT. Pathogenic mechanisms of hypertrophic cardiomyopathy beyond sarcomere dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8933. doi: 10.3390/ijms22168933
  15. Joy G, Kelly CI, Webber M, et al. Microstructural and microvascular phenotype of sarcomere mutation carriers and overt hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2023;148(10):808–818.  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063835
  16. Tudurachi BS, Zăvoi A, Leonte A, et al. An update on MYBPC3 gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10510. doi: 10.3390/ijms241310510
  17. García-Vielma C, Lazalde-Córdova LG, Arzola-Hernández JC, et al. Identification of variants in genes associated with hypertrophic cardiomyopathy in Mexican patients. *Mol Genet Genomics.* 2023;298(6):1289–1299. doi: 10.1007/s00438-023-02048-8 Erratum in: *Mol Genet Genomics.* 2023;298(6):1593. doi: 10.1007/s00438-023-02069-3
  18. Güvenç O, Karaer K, Haydin S, et al. Implantation of cardiac defibrillator in an infant with hypertrophic cardiomyopathy and newly identified MYBP3 mutation. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):304–308. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2018.35556
  19. Dong Y, Li X, Fu W, et al. Generation of an iPSC line (ZZUNEUI021-A) from a hypertrophic cardiomyopathy patient with TNNT2 mutation. *Stem Cell Res.* 2022;58:102622.  
doi: 10.1016/j.scr.2021.102622
  20. Kim H, Kim HJ, Oh J, et al. An induced pluripotent stem cell line (YCMi006-A) generated from a patient with hypertrophic cardiomyopathy who carries the ACTA1 mutation p.Ile343Met. *Stem Cell Res.* 2022;63:102874. doi: 10.1016/j.scr.2022.102874
  21. Zhao SR, Shen M, Lee C, et al. Generation of three induced pluripotent stem cell lines from hypertrophic cardiomyopathy patients carrying TNNT3 mutations. *Stem Cell Res.* 2021;57:102597. doi: 10.1016/j.scr.2021.102597
  22. Wijnker PJ, Friedrich FW, Dutsch A, et al. Comparison of the effects of a truncating and a missense MYBPC3 mutation on contractile parameters of engineered heart tissue. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;97:82–92. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.003
  23. Meijering RA, Henning RH, Brundel BJ. Reviving the protein quality control system: therapeutic target for cardiac disease in the elderly. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(3):243–247. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.013
  24. Sequeira V, Wijnker PJ, Nijenkamp LL, et al. Perturbed length-dependent activation in human hypertrophic cardiomyopathy with missense sarcomeric gene mutations. *Circ Res.* 2013;112(11):1491–505. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300436 Erratum in: *Circ Res.* 2013;113(8):e87.
  25. Wijnker PJM, Sequeira V, Kuster DWD, Velden JV. Hypertrophic cardiomyopathy: a vicious cycle triggered by sarcomere mutations and secondary disease hits. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(4):318–358. doi: 10.1089/ars.2017.7236

26. Witjas-Paalberends ER, Ferrara C, Scellini B, et al. Faster cross-bridge detachment and increased tension cost in human hypertrophic cardiomyopathy with the R403Q MYH7 mutation. *J Physiol*. 2014;592(15):3257–3272. doi: 10.1113/jphysiol.2014.274571
27. Belus A, Piroddi N, Scellini B, et al. The familial hypertrophic cardiomyopathy-associated myosin mutation R403Q accelerates tension generation and relaxation of human cardiac myofibrils. *J Physiol*. 2008;586(15):3639–3644. doi: 10.1113/jphysiol.2008.155952
28. Anmann T, Eimre M, Kuznetsov AV, et al. Calcium-induced contraction of sarcomeres changes the regulation of mitochondrial respiration in permeabilized cardiac cells. *FEBS J*. 2005;272(12):3145–3161. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.04734.x
29. Singh SR, Kadioglu H, Patel K, et al. Is Desmin propensity to aggregate part of its protective function? *Cells*. 2020;9(2):491. doi: 10.3390/cells9020491
30. Taylor MR, Slavov D, Ku L, et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(10):1244–1251. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646778
31. Li Y, Zhang W, Dai Y, Chen K. Identification and verification of IGFBP3 and YTHDC1 as biomarkers associated with immune infiltration and mitophagy in hypertrophic cardiomyopathy. *Front Genet*. 2022;13:986995. doi: 10.3389/fgene.2022.986995
32. Vakrou S, Abraham MR. Hypertrophic cardiomyopathy: a heart in need of an energy bar? *Front Physiol*. 2014;5:309. doi: 10.3389/fphys.2014.00309
33. Brambilla A, Olivotto I, Favilli S, et al. Impact of cardiovascular involvement on the clinical course of paediatric mitochondrial disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):196. doi: 10.1186/s13023-020-01466-w
34. Gehmlich K, Dodd MS, Allwood JW, et al. Changes in the cardiac metabolome caused by perhexiline treatment in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Biosyst*. 2015;11(2):564–573. doi: 10.1039/c4mb00594e
35. Chung H, Kim Y, Cho SM, et al. Differential contributions of sarcomere and mitochondria-related multigene variants to the endophenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Mitochondrion*. 2020;53:48–56. doi: 10.1016/j.mito.2020.04.010
36. Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(4):204–224. doi: 10.1038/s41580-020-0210-7
37. Frye RE, Lionnard L, Singh I, et al. Mitochondrial morphology is associated with respiratory chain uncoupling in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):527. doi: 10.1038/s41398-021-01647-6
38. Chiang S, Brady N, Maleki S, et al. Mechanisms of impaired mitochondrial homeostasis and NAD<sup>+</sup> metabolism in a model of mitochondrial heart disease exhibiting redox active iron accumulation. *Redox Biol*. 2021;46:102038. doi: 10.1016/j.redox.2021.102038
39. Tokuyama T, Yanagi S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases. *Genes (Basel)*. 2023;14(10):1876. doi: 10.3390/genes14101876
40. Hovhannisyanyan Y, Li Z, Callon D, et al. Critical contribution of mitochondria in the development of cardiomyopathy linked to desmin mutation. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):10. doi: 10.1186/s13287-023-03619-7
41. Vučković S, Dinani R, Nollet EE, et al. Characterization of cardiac metabolism in iPSC-derived cardiomyocytes: lessons from maturation and disease modeling. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):332. doi: 10.1186/s13287-022-03021-9
42. Abdullah CS, Remex NS, Aishwarya R, et al. Mitochondrial dysfunction and autophagy activation are associated with cardiomyopathy developed by extended methamphetamine self-administration in rats. *Redox Biol*. 2022;58:102523. doi: 10.1016/j.redox.2022.102523

43. Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1–13. doi: 10.1038/s12276-019-0355-7
44. Zhi F, Zhang Q, Liu L, et al. Novel insights into the role of mitochondria in diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms and potential treatments. *Cell Stress Chaperones*. 2023;28(6):641–655. doi: 10.1007/s12192-023-01361-w
45. Friederich MW, Geddes GC, Wortmann SB, et al. Pathogenic variants in MRPL44 cause infantile cardiomyopathy due to a mitochondrial translation defect. *Mol Genet Metab*. 2021;133(4):362–371. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.06.001
46. Li S, Pan H, Tan C, et al. Mitochondrial dysfunctions contribute to hypertrophic cardiomyopathy in patient iPSC-derived cardiomyocytes with MT-RNR2 mutation. *Stem Cell Reports*. 2018;10(3):808–821. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.01.013
47. Sharma S, Bhattarai S, Ara H, et al. SOD2 deficiency in cardiomyocytes defines defective mitochondrial bioenergetics as a cause of lethal dilated cardiomyopathy. *Redox Biol*. 2020;37:101740. doi: 10.1016/j.redox.2020.101740
48. Alam S, Abdullah CS, Aishwarya R, et al. Dysfunctional mitochondrial dynamic and oxidative phosphorylation precedes cardiac dysfunction in R120G- $\alpha$ B-crystallin-induced desmin-related cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e017195. doi: 10.1161/JAHA.120.017195
49. Ranjbarvaziri S, Kooiker KB, Ellenberger M, et al. Altered cardiac energetics and mitochondrial dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(21):1714–1731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053575
50. Shimada BK, Boyman L, Huang W, et al. Pyruvate-driven oxidative phosphorylation is downregulated in sepsis-induced cardiomyopathy: a study of mitochondrial proteome. *Shock*. 2022;57(4):553–564. doi: 10.1097/SHK.0000000000001858
51. Maltês S, Lopes LR. New perspectives in the pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Novas perspectivas no tratamento farmacológico da miocardiopatia hipertrófica. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(2):99–109. doi: 10.1016/j.repc.2019.03.008
52. Kuan SW, Chua KH, Tan EW, et al. Whole mitochondrial genome sequencing of Malaysian patients with cardiomyopathy. *PeerJ*. 2022;10:e13265. doi: 10.7717/peerj.13265
53. Ding Y, Gao B, Huang J. Mitochondrial cardiomyopathy: the roles of mt-tRNA mutations. *J Clin Med*. 2022;11(21):6431. doi: 10.3390/jcm11216431
54. Solomon T, Filipovska A, Hool L, Viola H. Preventative therapeutic approaches for hypertrophic cardiomyopathy. *J Physiol*. 2021;599(14):3495–3512. doi: 10.1113/JP279410
55. Wu B, Li J, Ni H, et al. TLR4 Activation promotes the progression of experimental autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy by inducing mitochondrial dynamic imbalance. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3181278. doi: 10.1155/2018/3181278
56. Kang C, Badr MA, Kyrychenko V, et al. Deficit in PINK1/PARKIN-mediated mitochondrial autophagy at late stages of dystrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):90–102. doi: 10.1093/cvr/cvx201
57. Andres AM, Tucker KC, Thomas A, et al. Mitophagy and mitochondrial biogenesis in atrial tissue of patients undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass. *JCI Insight*. 2017;2(4):e89303. doi: 10.1172/jci.insight.89303
58. Hsiao YT, Shimizu I, Wakasugi T, et al. Cardiac mitofusin-1 is reduced in non-responding patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2021;11(1):6722. doi: 10.1038/s41598-021-86209-y
59. Chen H, Ren S, Clish C, et al. Titration of mitochondrial fusion rescues Mff-deficient cardiomyopathy. *J Cell Biol*. 2015;211(4):795–805. doi: 10.1083/jcb.201507035

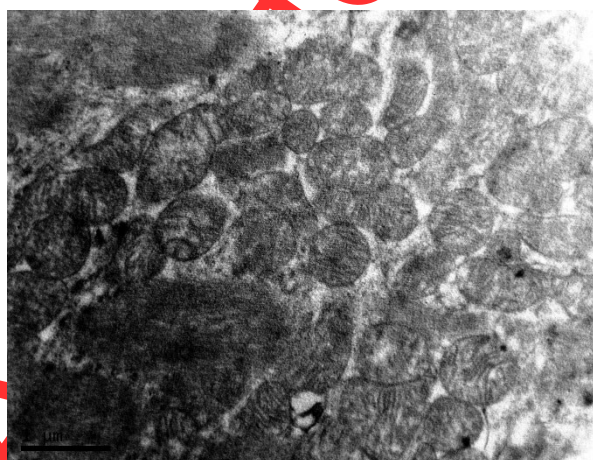
60. Spiegel R, Saada A, Flannery PJ, et al. Fatal infantile mitochondrial encephalomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy and optic atrophy associated with a homozygous OPA1 mutation. *J Med Genet.* 2016;53(2):127–131. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103361
61. Zhuang Q, Guo F, Fu L, et al. 1-Deoxynojirimycin promotes cardiac function and rescues mitochondrial cristae in mitochondrial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2023;133(14):e164660. doi: 10.1172/JCI164660
62. AlTamimi JZ, AlFaris NA, Alshammari GM, et al. The protective effect of 11-Keto- $\beta$ -boswellic acid against diabetic cardiomyopathy in rats entails activation of AMPK. *Nutrients.* 2023;15(7):1660. doi: 10.3390/nu15071660
63. Albasher G, Alkahtani S, Al-Harbi LN. Urolithin A prevents streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats by activating SIRT1. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(2):1210–1220. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.09.045
64. Viola HM, Hool LC. Impaired calcium handling and mitochondrial metabolic dysfunction as early markers of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Biochem Biophys.* 2019;665:166–174. doi: 10.1016/j.abb.2019.03.006
65. Klawitter F, Ehler J, Bajorat R, Patejdl R. Mitochondrial dysfunction in intensive care unit-acquired weakness and critical illness myopathy: a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5516. doi: 10.3390/ijms24065516
66. Moore J, Ewoldt J, Venturini G, et al. Multi-omics profiling of hypertrophic cardiomyopathy reveals altered mechanisms in mitochondrial dynamics and excitation-contraction coupling. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4724. doi: 10.3390/ijms24054724
67. Tolstik TV, Kirichenko TV, Bogatyreva AI, et al. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2023;(3):10–17. EDN: PBLRHI doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0002
68. Ma KY, Fokkens MR, Reggiori F, et al. Parkinson's disease-associated VPS35 mutant reduces mitochondrial membrane potential and impairs PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):19. doi: 10.1186/s40035-021-00243-4
69. Xu Y, Li Y. Regulatory effect of PINK1/Parkin axis on mitophagy in isoniazide-induced hepatocellular injury. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022;47(9):1200–1207. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210407
70. Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation. *Theranostics.* 2023;13(2):736–766. doi: 10.7150/thno.79876
71. Liu X, Ye B, Miller S, et al. Ablation of ALCAT1 mitigates hypertrophic cardiomyopathy through effects on oxidative stress and mitophagy. *Mol Cell Biol.* 2012;32(21):4493–4504. doi: 10.1128/MCB.01092-12
72. Ahola S, Langer T. Ferroptosis in mitochondrial cardiomyopathy. *Trends Cell Biol.* 2024;34(2):150–160. doi: 10.1016/j.tcb.2023.06.002
73. Lin LF, Jhao YT, Chiu CH, et al. Bezafibrate exerts neuroprotective effects in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(2):109. doi: 10.3390/ph15020109
74. Lyu J, Zhao Y, Zhang N, et al. Bezafibrate rescues mitochondrial encephalopathy in mice via induction of daily torpor and hypometabolic state. *Neurotherapeutics.* 2022;19(3):994–1006. doi: 10.1007/s13311-022-01216-9
75. Grings M, Moura AP, Parmeggiani B, et al. Bezafibrate prevents mitochondrial dysfunction, antioxidant system disturbance, glial reactivity and neuronal damage induced by sulfite administration in striatum of rats: implications for a possible therapeutic strategy for sulfite



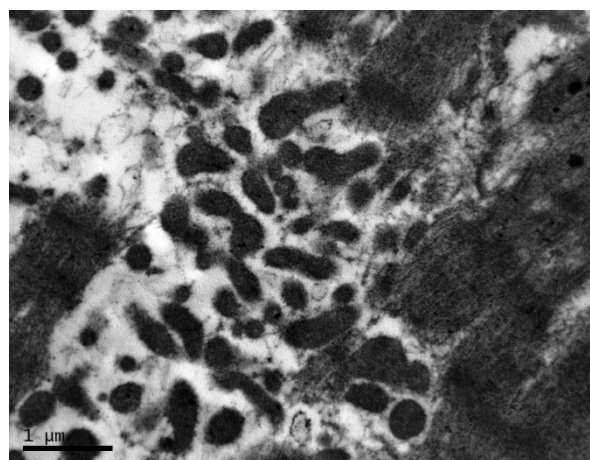
- oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(9):2135–2148.  
doi: 10.1016/j.bbadis.2017.05.019
76. Zingerman B, Ziv D, Feder Krengel N, et al. Cessation of Bezafibrate in patients with chronic kidney disease improves renal function. *Sci Rep.* 2020;10(1):19768. doi: 10.1038/s41598-020-76861-1
77. Suyama T, Shimura M, Fushimi T, et al. Efficacy of Bezafibrate in two patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;24:100610. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100610
78. Kawakami R, Matsui H, Matsui M, et al. Empagliflozin induces the transcriptional program for nutrient homeostasis in skeletal muscle in normal mice. *Sci Rep.* 2023;13(1):18025. doi: 10.1038/s41598-023-45390-y
79. Haileselassie B, Mukherjee R, Joshi AU, et al. Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;130:160–169. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.006 Erratum in: *J Mol Cell Cardiol.* 2024;187:120. doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.11.004
80. Nhu NT, Li Q, Liu Y, et al. Effects of Mdivi-1 on neural mitochondrial dysfunction and mitochondria-mediated apoptosis in ischemia-reperfusion injury after stroke: a systematic review of preclinical studies. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:778569. doi: 10.3389/fnmol.2021.778569
81. Chen Y, Li S, Guo Y, et al. Astaxanthin attenuates hypertensive vascular remodeling by protecting vascular smooth muscle cells from oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2020. Vol. 2020. P. 4629189. doi:10.1155/2020/4629189 Erratum in: *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:9796134. doi: 10.1155/2021/9796134
82. Osgerby L, Lai YC, Thornton PJ, et al. Kinetin riboside and its ProTides activate the Parkinson's disease associated PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) independent of mitochondrial depolarization. *J Med Chem.* 2017;60(8):3518–3524. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01897
83. Borah JC, Mujtaba S, Karakikes I, et al. A small molecule binding to the coactivator CREB-binding protein blocks apoptosis in cardiomyocytes. *Chem Biol.* 2011;18(4):531–541. doi: 10.1016/j.chembiol.2010.12.021
84. Adisa RA, Sulaimon LA, Okeke EG, et al. Mitoquinol mesylate (MITOQ) attenuates diethyl nitrosamine-induced hepatocellular carcinoma through modulation of mitochondrial antioxidant defense systems. *Toxicol Res.* 2021;38(3):275–291. doi: 10.1007/s43188-021-00105-1
85. Russo S, De Rasmio D, Signorile A, et al. Beneficial effects of SS-31 peptide on cardiac mitochondrial dysfunction in tafazzin knockdown mice. *Sci Rep.* 2022;12(1):19847. doi: 10.1038/s41598-022-24231-4
86. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care.* 2020;26(7 Suppl):S147-S154. doi: 10.37765/ajmc.2020.88480
87. Wang J, Huang X, Liu H, et al. Empagliflozin ameliorates diabetic cardiomyopathy via attenuating oxidative stress and improving mitochondrial function. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:1122494. doi: 10.1155/2022/1122494
88. Zhou J, Pang J, Tripathi M, et al. Spermidine-mediated hypusination of translation factor EIF5A improves mitochondrial fatty acid oxidation and prevents non-alcoholic steatohepatitis progression. *Nat Commun.* 2022;13(1):5202. doi: 10.1038/s41467-022-32788-x
89. Messerer J, Wrede C, Schipke J, et al. Spermidine supplementation influences mitochondrial number and morphology in the heart of aged mice. *J Anat.* 2023;242(1):91–101. doi: 10.1111/joa.13618

90. Chai N, Zheng H, Zhang H, et al. Spermidine alleviates intrauterine hypoxia-induced offspring newborn myocardial mitochondrial damage in rats by inhibiting oxidative stress and regulating mitochondrial quality control. *Iran J Pharm Res.* 2023;21(1):e133776. doi: 10.5812/ijpr-133776
91. Omar EM, Omar RS, Shoela MS, El Sayed NS. A study of the cardioprotective effect of spermidine: a novel inducer of autophagy. *Chin J Physiol.* 2021;64(6):281–288. doi: 10.4103/cjp.cjp\_76\_21
92. Yan J, Yan JY, Wang YX, et al. Spermidine-enhanced autophagic flux improves cardiac dysfunction following myocardial infarction by targeting the AMPK/mTOR signalling pathway. *Br J Pharmacol.* 2019;176(17):3126–3142. doi: 10.1111/bph.14706
93. Eisenberg T, Abdellatif M, Zimmermann A, et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure. *Autophagy.* 2017;13(4):767–769. doi: 10.1080/15548627.2017.1280225
94. Liu S, Huang T, Liu R, et al. Spermidine suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(8):e014757. doi: 10.1161/JAHA.119.014757
95. Mosqueira D, Mannhardt I, Bhagwan JR, et al. CRISPR/Cas9 editing in human pluripotent stem cell-cardiomyocytes highlights arrhythmias, hypocontractility, and energy depletion as potential therapeutic targets for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2018;39(43):3879–3892. doi: 10.1093/eurheartj/ehy249
96. Liu L, Zhu J, Chen H, Hong L, Jiang J. Rediscovering the value of exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022;51(6):758–764. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0323
97. Gusdon AM, Callio J, Distefano G, et al. Exercise increases mitochondrial complex I activity and DRP1 expression in the brains of aged mice. *Exp Gerontol.* 2017;90:1–13. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.013
98. Pang R, Wang X, Pei F, et al. Regular exercise enhances cognitive function and intracephalic GLUT expression in Alzheimer's disease model mice. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(1):83–96. doi: 10.3233/JAD-190328
99. Pires RA, Correia TML, Almeida AA, et al. Time-course of redox status, redox-related, and mitochondrial-dynamics-related gene expression after an acute bout of different physical exercise protocols. *Life (Basel).* 2022;12(12):2113. doi: 10.3390/life12122113

## РИСУНКИ



a



b

Рис. 1. Структурные изменения митохондрий кардиомиоцитов при гипертрофической кардиомиопатии и «рабочей» гипертрофии миокарда при аортальном стенозе: а — крупные митохондрии с электронно-прозрачным матриксом и нормальной ориентацией крист у пациента с «рабочей» гипертрофией миокарда; б — мелкие, полиморфные, выражено гиперхромные митохондрии с повышенной плотностью упаковки крист в миокарде пациента с гипертрофической кардиомиопатией. Просвечивающая электронная микроскопия, ×20 000.

Fig. 1. Comparative morphology of cardiomyocyte mitochondria in hypertrophic cardiomyopathy and “working” myocardial hypertrophy in aortic stenosis: a — large mitochondria with an electron-transparent matrix and normal cristae orientation in a patient with “working” myocardial hypertrophy; b — small, polymorphic, clearly hyperchromic mitochondria with an increased density of cristae packing in the myocardium of a patient with hypertrophic cardiomyopathy. Transmission electron microscopy, ×20 000.

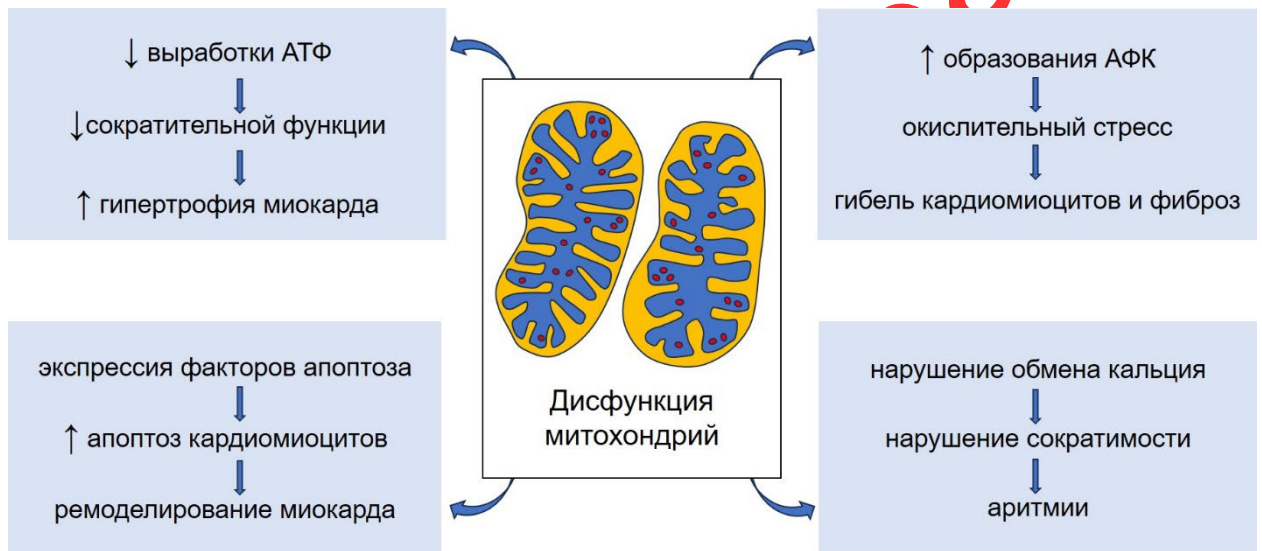
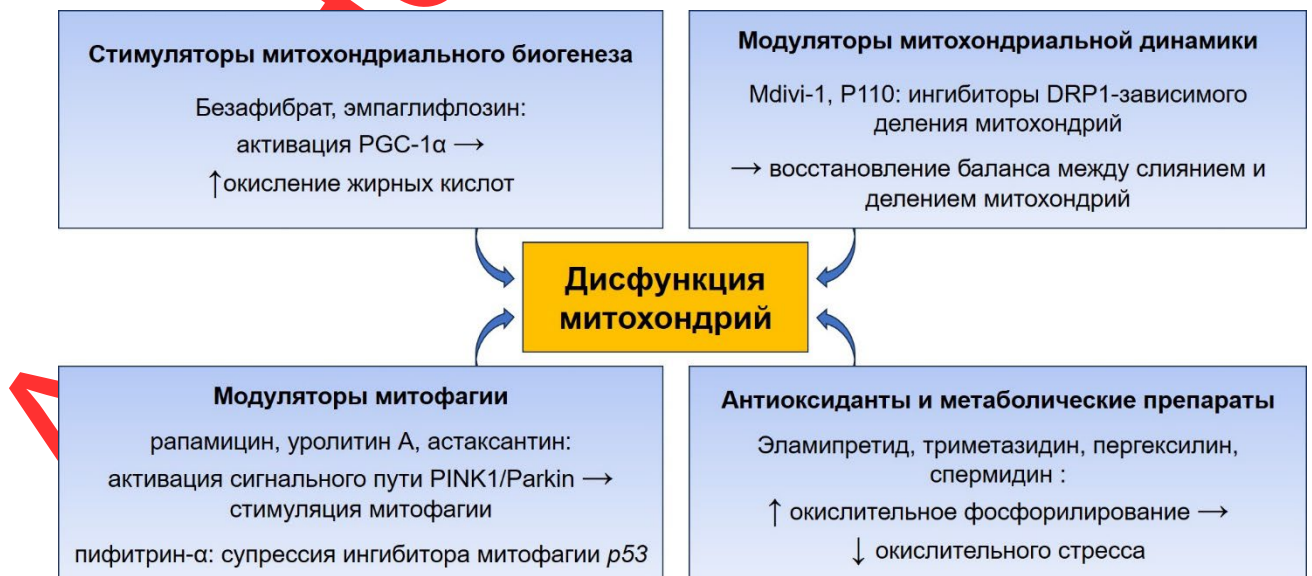


Рис. 2. Роль митохондриальной дисфункции в патоморфогенезе гипертрофической кардиомиопатии: АТФ — аденозинтрифосфат; АФК — активные формы кислорода.

Fig. 2. The role of mitochondrial dysfunction in the pathomorphogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. АТФ — adenosine triphosphate; АФК — reactive oxygen species.



**Рис. 3.** Потенциальные терапевтические стратегии для лечения гипертрофической кардиомиопатии, направленные на коррекцию дисфункции митохондрий. DRP1 — динамин-подобный белок 1; Mdivi-1 — ингибитор митохондриального деления 1; P110 — ???; PGC-1 $\alpha$  — коактиватор 1 $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма.

**Fig. 3.** Potential therapeutic strategies for the treatment of HCM aimed at correcting mitochondrial dysfunction. DRP1 — dynamin-related protein-1; Mdivi-1 — mitochondrial fission inhibitor-1; PGC-1 $\alpha$  — peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ .

## Об авторах

Следует указать информацию о КАЖДОМ АВТОРЕ по следующему шаблону.

Автор, ответственный за переписку:	
<p><b>*Маркина Юлия Владимировна</b>, канд. мед. наук; адрес: Россия, 119435, Москва, Абрикосовский пер., д.2; <b>ORCID:</b> 0000-0002-3781-6340 <b>eLibrary SPIN:</b> 8389-2346; <b>e-mail:</b> yu.v.markina@gmail.com.</p>	<p><b>* Yuliya V. Markina</b>, MD, Cand. Sci. (Medicine); Russian, 119435, Moscow, Abrikosovsky Lane, 2; <b>ORCID:</b> 0000-0002-3781-6340; <b>eLibrary SPIN:</b> 8389-2346; <b>e-mail:</b> yu.v.markina@gmail.com.</p>
Соавторы (должны быть приведены в порядке их перечисления в списке авторов рукописи):	
<p>Живодерников Иван Владимирович, канд. биол. наук; <b>ORCID:</b> 0000-0002-2175-4739; <b>eLibrary SPIN:</b> 1052-5249; <b>e-mail:</b> kordait-2213@yandex.ru</p>	<p>Ivan V. Zhivodernikov, Cand. Sci. (Biology); <b>ORCID:</b> 0000-0002-2175-4739; <b>eLibrary SPIN:</b> 1052-5249; <b>e-mail:</b> kordait-2213@yandex.ru</p>
<p>Кириченко Татьяна Владимировна, канд. мед. наук; <b>ORCID:</b> 0000-0002-2899-9202; <b>eLibrary SPIN:</b> 4332-9045; <b>e-mail:</b> t-gorchakova@mail.ru</p>	<p>Tatiana V. Kirichenko, MD, Cand. Sci. (Medicine); <b>ORCID:</b> 0000-0002-2899-9202; <b>eLibrary SPIN:</b> 4332-9045; <b>e-mail:</b> t-gorchakova@mail.ru</p>
<p>Козлова Мария Александровна, канд. биол. наук; <b>ORCID:</b> 0000-0001-6251-2560; <b>eLibrary SPIN:</b> 5647-1372; <b>e-mail:</b> kma-morph@mail.ru</p>	<p>Mariya A. Kozlova, Cand. Sci. (Biology); <b>ORCID:</b> 0000-0001-6251-2560; <b>eLibrary SPIN:</b> 5647-1372; <b>e-mail:</b> kma-morph@mail.ru</p>
<p>Маркин Александр Михайлович, канд. мед. наук; <b>ORCID:</b> 0000-0002-6649-7924; <b>eLibrary SPIN:</b> 8364-5150; <b>e-mail:</b> kma-morph@mail.ru</p>	<p>Alexander M. Markin, MD, Cand. Sci. (Medicine); <b>ORCID:</b> 0000-0002-6649-7924; <b>eLibrary SPIN:</b> 8364-5150; <b>e-mail:</b> kma-morph@mail.ru;</p>