

УДК 577.29;616.127

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы SERCA2a (ATP2A2) И ГЕНА РИАНОДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (RYR2) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© 2020 г. Э. Ф. Муслимова<sup>1</sup>, \*, Т. Ю. Реброва<sup>1</sup>, Д. С. Кондратьева<sup>1</sup>,  
Ш. Д. Ахмедов<sup>1</sup>, С. А. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук, Томск, 634012 Россия

\*e-mail: muslimovef@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.06.2019 г.

После доработки 17.07.2019 г.

Принята к публикации 07.08.2019 г.

Проведен анализ уровня относительной экспрессии гена  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы SERCA2a (ATP2A2) и гена рианодинных рецепторов (RYR2) в миокарде 85 больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью, в зависимости от клинической картины заболевания. Выявлено снижение уровня экспрессии генов ATP2A2 и RYR2 у пациентов с гипертрофией левого желудочка. Установлено, что уровень экспрессии гена RYR2 снижался с утяжелением функционального класса сердечной недостаточности. Обнаружена корреляция между уровнем экспрессии гена ATP2A2 и показателями эхокардиографии.

**Ключевые слова:** SERCA2a, ATP2A2, RYR2, рианодинные рецепторы, экспрессия генов, сердечная недостаточность.

**DOI:** 10.31857/S0016675820070103

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это синдром, развивающийся в результате большинства заболеваний или поражений сердечно-сосудистой системы. Больных, имеющих ХСН, отличает высокий уровень смертности, который превышает популяционный в 10 раз [1]. Высокая частота ХСН требует углубленного изучения ее патогенетических механизмов и поиска факторов неблагоприятного течения основной патологии с целью замедления развития и снижения клинических проявлений этого синдрома [2].

Известно, что развитие ХСН сопряжено с нарушением адекватной работы внутриклеточных сигнальных путей, опосредующих, в том числе, и гомеостаз ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) [3]. Каждый цикл сокращения—расслабления кардиомиоцитов сопряжен с внутриклеточной осцилляцией  $\text{Ca}^{2+}$ , сопровождающейся выбросом этих ионов из саркоплазматического ретикулаума (СР) через рианодинные рецепторы RyR2. Вероятность открытия RyR2 во время систолы должна быть высокой для максимально быстрого выделения  $\text{Ca}^{2+}$  и, напротив, очень низкой во время диастолы для обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  в СР, осуществляемого благодаря работе  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы SERCA2a. Отмечено, что и нарушение в работе RyR2, приводящее к “утечке”  $\text{Ca}^{2+}$  в

цитоплазму во время диастолы, и снижение активности/содержания SERCA2a, приводящее к ухудшению обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  в СР, имеют серьезные последствия для нормальной работы сердца и провоцируют развитие сердечной недостаточности [4, 5].

Воздействие на  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующие системы СР представляется перспективным, но пока в должной степени не реализованным подходом при лечении ХСН. Однако уже сейчас показано, что восстановление уровня SERCA2a у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка с помощью рекомбинантного вектора AAV1/SERCA2a улучшало систолическую и диастолическую функции миокарда без увеличения потребности сердца в кислороде и уменьшало риск желудочковых аритмий [5].

Так как экспрессия гена рианодинных рецепторов RYR2 и гена ATP2A2, кодирующего SERCA2a в кардиомиоцитах, определяет содержание/активность соответствующего белка, важно выявить клинические состояния, при которых изменения экспрессии этих генов будут наиболее выраженными. Такая информация в будущем может иметь значение и для практической медицины. Накопление данных, полученных в ходе молекуляр-

но-генетических исследований, может стать основой для совершенствования терапии, направленной на улучшение качества жизни и повышение выживаемости у больных ХСН [2].

Цель исследования: оценить зависимость уровня относительной экспрессии гена  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы SERCA2a (*ATP2A2*) и гена рианодиновых рецепторов (*RYR2*) в миокарде больных ХСН от клинической картины заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

В исследование включено 85 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной ХСН. Возраст пациентов составил 62 (57; 67) года. Сформированная выборка включала 67 (78.8%) мужчин и 18 (21.2%) женщин. По данным анамнеза, инфаркт миокарда (ИМ) был у 64 (75.3%) пациентов, возраст первичного ИМ составлял 58 (50.5; 63.5) лет. Пациенты были госпитализированы для выполнения плановых операций аортокоронарного шунтирования.

На этапе предоперационного обследования у пациентов определен функциональный класс (ФК) ХСН [1]. Для этого пациенты выполняли тест 6-минутной ходьбы, т.е. было измерено расстояние в метрах, которое пациенты могли пройти за 6 мин в максимально возможном темпе. В соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) считается, что пройденное расстояние в 426–550 и 301–425 м соответствует I и II ФК, а расстояние в 151–300 и менее 150 м соответствует III и IV ФК.

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию проводили, используя аппарат Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. Также диагностировалось наличие гипертрофии ЛЖ при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ  $>115$  у мужчин и  $>95$  г/м<sup>2</sup> у женщин [1]. Фракция выброса ЛЖ в выборке составила 58% (47; 65).

Для генетического исследования использовали интраоперационные биоптаты сердца (ушко правого предсердия), иссекаемые при подключении аппарата искусственного кровообращения. Сразу после иссечения биоптаты помещали в ледяной раствор Кребса–Хензеляйта следующего состава в мМ: NaCl – 120, KCl – 4.8,  $\text{CaCl}_2$  – 2.0,  $\text{MgSO}_4$  – 1.2,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 1.2,  $\text{NaHCO}_3$  – 20.0, глю-

коза – 10.0. Данный раствор позволяет поддерживать жизнеспособность кардиомиоцитов с сохранением их сократительной функции [6]. Образцы миокарда разрушали на гомогенизаторе TissueLyser LT (QIAGEN, США), и из гомогената выделяли тотальную РНК с помощью коммерческого набора RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit (QIAGEN). Качество образцов РНК оценивали спектрофотометрическим методом по отношению  $A_{260}/A_{280}$  (NanoVue, Healthcare Bio-Science, Швеция), которое варьировало в пределах от 1.83 до 2.03. Для синтеза кДНК использовали реактивы RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США).

Полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени проводили на амплификаторе LightCycler 96 (Roche) с использованием праймеров, разработанных ООО “ДНК-Синтез” (Россия). Для оценки экспрессии гена *ATP2A2* использовали прямой праймер 5'-CACTCCACTTCCTGATCCTCTATGT-3', обратный праймер 5'-GCAAGGAGATTTTCAGCACCAT-3' и зонд FAM-ACCSTTGCCACTCATCTTCCAGATCAC-BHQ1. Для оценки экспрессии гена *RYR2* использовали прямой праймер 5'-CAGACTTTGTTTCTTGGAGTCCACT-3', обратный праймер 5'-AGAGGACTGCTCCAGCACA-3' и зонд FAM-CAATTC-CAAGAATGTGCCCCAGAC-BHQ1. Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения LightCycler 96 (Roche) с поправкой на эффективность реакции и применением стандартной кривой. В качестве референсных были использованы ген глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы *GAPDH* и ген бета-актина *ACTB*.

Статистический анализ проводили с помощью стандартного пакета программ SPSS версии 13 (IBM, США). Для анализа количественных данных использовали тест Манна–Уитни или тест Краскела–Уоллиса для трех независимых групп с поправкой Бонферрони. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – 25-й и 75-й перцентили. Также оценивали силу линейной взаимосвязи между количественными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости различий принимали  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В обследованной выборке больных ИБС уровень экспрессии гена *ATP2A2* относительно генов *GAPDH* и *ACTB* составил 0.905 (0.407; 1.323) и 1.600 (0.895; 2.896) у. е. соответственно. Для гена *RYR2* при аналогичной оценке относительного уровня экспрессии были получены значения 0.560 (0.239; 1.070) и 0.939 (0.513; 1.489) у. е. соответственно. Относительная экспрессия генов

**Таблица 1.** Сила линейной взаимосвязи (коэффициент корреляции – *r* и уровень значимости – *p*) между показателями эхокардиографии и уровнем относительной экспрессии генов *RYR2* и *ATP2A2*

Показатели эхоКГ	Относительная экспрессия генов			
	<i>RYR2/GAPDH</i>	<i>RYR2/ACTB</i>	<i>ATP2A2/GAPDH</i>	<i>ATP2A2/ACTB</i>
ФВ ЛЖ	0.142; 0.266	–0.120; 0.350	<b>0.270; 0.020</b>	–0.096; 0.447
КСО	–0.087; 0.505	0.162; 0.217	<b>–0.270; 0.026</b>	0.056; 0.663
КСР	–0.137; 0.293	0.020; 0.881	<b>–0.235; 0.047</b>	0.105; 0.413
КДО	–0.003; 0.984	0.117; 0.371	–0.217; 0.067	0.075; 0.555
КДР	–0.114; 0.382	0.015; 0.911	<b>–0.300; 0.011</b>	–0.039; 0.764
Пик Е	0.108; 0.400	–0.063; 0.627	0.018; 0.883	–0.020; 0.877
Пик А	0.157; 0.230	–0.133; 0.309	<b>0.395; 0.001</b>	0.192; 0.134
Е/А	–0.002; 0.987	–0.001; 0.993	<b>–0.257; 0.030</b>	–0.154; 0.231

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; пик Е – пик раннего диастолического наполнения; пик А – пик позднего диастолического наполнения; соотношение Е/А – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения; *p* – уровень значимости силы линейной взаимосвязи (полужирный шрифт при *p* < 0.05).

*ATP2A2* и *RYR2* не зависела от гендерной принадлежности пациентов (*p* > 0.05).

Проведена оценка сопряженности между уровнем экспрессии гена *ATP2A2* и гена *RYR2*. Оказалось, что коэффициент корреляции *r* между *RYR/GAPDH* и *ATP2A2/GAPDH* составил 0.637 (*p* < 0.001), между *RYR/GAPDH* и *ATP2A2/ACTB* был 0.442 (*p* = 0.001), между *RYR/ACTB* и *ATP2A2/GAPDH* составил 0.502 (*p* < 0.001), а между *RYR/ACTB* и *ATP2A2/ACTB* – 0.620 (*p* < 0.001). Данные результаты показывают наличие в исследуемой выборке средней положительной линейной зависимости между уровнем экспрессии генов *RYR2* и *ATP2A2*.

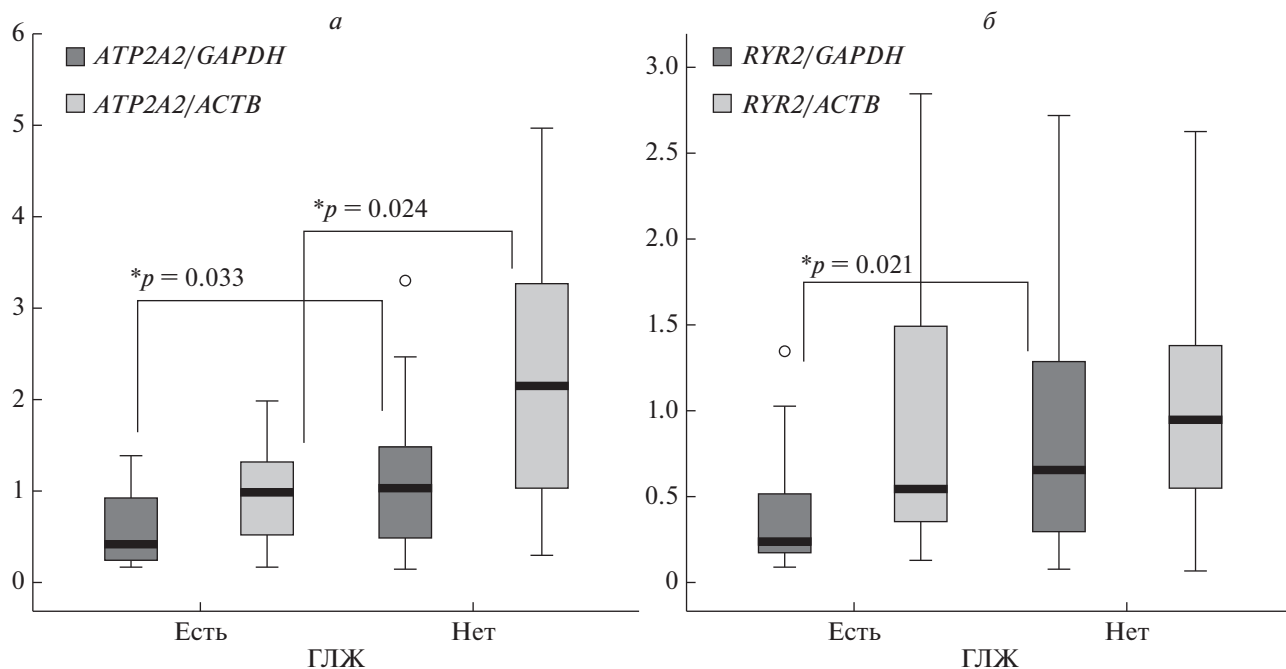
Проведен анализ силы линейной взаимосвязи между уровнем относительной экспрессии генов и показателями эхокардиографии. Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что уровень относительной экспрессии *ATP2A2/GAPDH* имеет слабую положительную зависимость с такими показателями эхокардиографии, как фракция выброса ЛЖ и величина пика А. Для таких показателей, как конечный систолический объем (КСО), конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР), а также соотношение Е/А, выявлена слабая отрицательная корреляция с уровнем относительной экспрессии *ATP2A2/GAPDH*. При этом оказалось, что для уровня относительной экспрессии *ATP2A2/ACTB* отсутствует какая-либо линейная зависимость с показателями эхокардиографии. Кроме того, показано, что между показателями эхокардиографии и уровнем как *RYR2/GAPDH*, так и *RYR2/ACTB* не

было какой-либо значимой линейной зависимости (табл. 1).

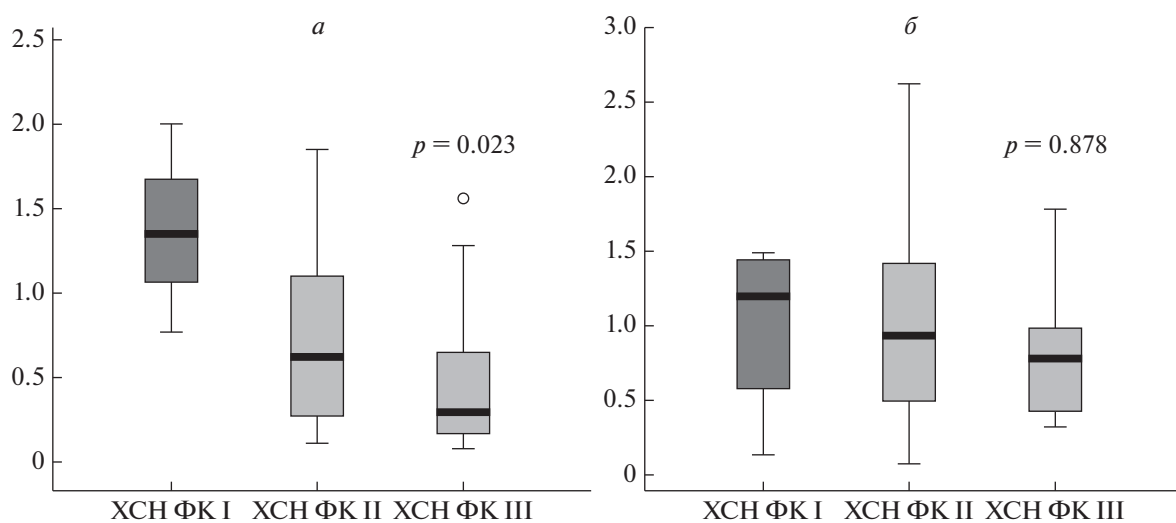
По результатам эхокардиографии у 23 (27.1%) пациентов, включенных в выборку, выявлена гипертрофия ЛЖ. На рис. 1 представлена зависимость уровня относительной экспрессии исследуемых генов от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ. Показано, что в группе пациентов с гипертрофией ЛЖ имел место статистически значимо меньший уровень относительной экспрессии гена *ATP2A2* (*p* = **0.033** для *ATP2A2/GAPDH*, *p* = **0.024** для *ATP2A2/ACTB*). Также у пациентов с гипертрофией ЛЖ выявлен более низкий уровень экспрессии *RYR2/GAPDH* (*p* = 0.021), однако отсутствовали различия в относительной экспрессии *RYR2/ACTB* (*p* = 0.149) между группами больных ИБС.

Согласно результатам, полученным при выполнении теста 6-минутной ходьбы для оценки выраженности ХСН, рассматриваемая выборка включала четырех (4.7%) пациентов с ФК I, 50 (58.8%) пациентов с ФК II и 31 (36.5%) пациента с ФК III. Проведена оценка относительной экспрессии генов *ATP2A2* и *RYR2* в зависимости от ФК ХСН. Результаты этого исследования представлены на рис. 2 и 3.

Показано (рис. 2), что с утяжелением от ХСН ФК I к ХСН ФК II уровень экспрессии гена *RYR2* снижался. Однако статистически значимые изменения были выявлены только при нормировании на *GAPDH* (*p* = 0.023). Относительная экспрессия *RYR2/ACTB* оказалась сопоставимой у пациентов с ФК I, II, III ХСН (*p* = 0.878).



**Рис. 1.** Уровень относительной экспрессии (в усл. ед.) генов *ATP2A2* (а) и *RYR2* (б) в зависимости от наличия гипертрофии левого желудочка.

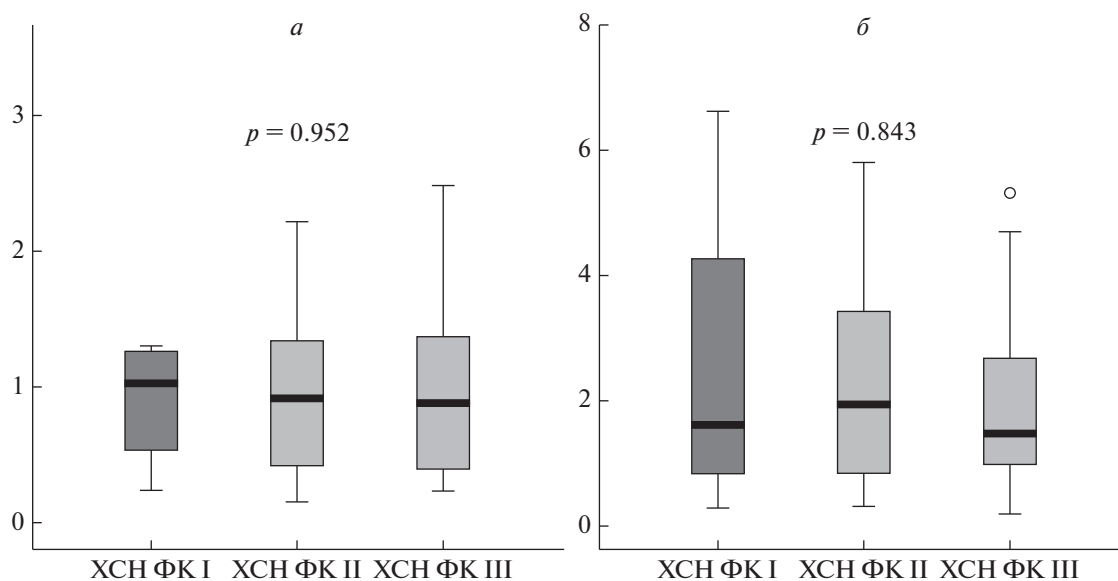


**Рис. 2.** Уровень относительной экспрессии (в усл. ед.) *RYR2/GAPDH* (а) и *RYR2/ACTB* (б) в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности.

Хотя относительная экспрессия гена *ATP2A2* менялась в зависимости от наличия гипертрофии ЛЖ и коррелировала с показателями эхокардиографии, уровень экспрессии *ATP2A2/GAPDH* и *ATP2A2/ACTB* у пациентов, имеющих разные ФК ХСН (рис. 3), оказался сопоставимым ( $p = 0.933$  и  $p = 0.680$  соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Внутриклеточный гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  и его осцилляции в кардиомиоцитах в значительной степени обеспечиваются согласованной работой  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем СР, основу которых составляют белки SERCA2a и RyR2. Нарушение



**Рис. 3.** Уровень относительной экспрессии (в усл. ед.) *ATP2A2/GAPDH* (а) и *ATP2A2/ACTB* (б) в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности.

их функционирования способствует развитию сократительной дисфункции миокарда и нарушению его электрической стабильности [3]. При этом и содержание, и активность этих белков зависят, в том числе, от уровня экспрессии соответствующих генов.

Результаты оценки относительной экспрессии гена  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы SERCA2a (*ATP2A2*) и гена ринодиновых рецепторов (*RYR2*) в миокарде больных ХСН ишемического генеза показали прямую линейную зависимость между уровнями экспрессии этих генов. Изменение экспрессии одного гена в зависимости от клинической картины заболевания может повлечь изменения в работе всей  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы СР.

Показано, что при воспалении и сердечной недостаточности изменяется экспрессия генов  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих белков [7, 8]. Так, для пациентов с эпизодами отторжения после трансплантации сердца в анамнезе наблюдалось снижение уровня экспрессии генов *ATP2A2/GAPDH* и *RYR2/GAPDH* по сравнению с лицами без случаев отторжения [8].

Действительно, в нашем исследовании обнаружена зависимость между уровнем экспрессии *ATP2A2/GAPDH* и фракцией выброса ЛЖ. Уровень относительной экспрессии *ATP2A2/GAPDH* коррелировал и с другими показателями эхокардиографии, характеризующими сократительную функцию миокарда, а именно с величиной пика А, конечным систолическим объемом, конечным систолическим размером и конечным диастолическим размером. Кроме того, нами выявлено снижение экспрессии гена *ATP2A2* при гипертро-

фии ЛЖ у больных ХСН. Полученные данные вполне определенно указывают на взаимосвязь уровня экспрессии гена *ATP2A2*, кодирующего SERCA2a, с клинической картиной ХСН.

Помимо SERCA2a в сократительной активности миокарда важную роль играют и рецепторы RyR2 [4]. Нарушение работы RyR2 может провоцировать возникновение “кальциевых вспышек” во время диастолы. Это приводит к активации соседних кластеров рецепторов RyR2 и дает начало волне высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из СР. Как следствие, SERCA2a не может обеспечить необходимого снижения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в миоплазме и аккумуляции ионов в СР. Это ведет к нарушению осцилляций  $\text{Ca}^{2+}$  в процессе электромеханического сопряжения, что проявляется в нарушении электрической стабильности и контрактильности сердечной мышцы.

Известно, что снижение экспрессии и активности RyR2 является фактором риска прогрессирования сердечной недостаточности и ишемической кардиомиопатии [9]. Нами обнаружено, что относительная экспрессия *RYR2/GAPDH* (но не *RYR2/ACTB*) снижалась с утяжелением ФК сердечной недостаточности. При этом наибольший уровень экспрессии наблюдался у пациентов с I ФК, а наименьший — у пациентов с III ФК. Кроме того, более низкий уровень экспрессии *RYR2/GAPDH* (но не *RYR2/ACTB*) показан для пациентов с гипертрофией ЛЖ по сравнению с больными без гипертрофии ЛЖ. Однако в нашей выборке отсутствовала корреляция между экспрессией гена *RYR2* и показателями эхокардиографии.

Стоит отметить, что согласно результатам некоторых исследований под вопросом остается роль повышения экспрессии гена *RYR2* при развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в экспериментальных работах показано, что у крыс со спонтанной гипертензией, приводящей к ХСН, уровень экспрессии гена *RYR2* повышался по сравнению с животными без гипертензии. Такое изменение экспрессии совпадало с увеличением частоты случаев спонтанных “вспышек”  $Ca^{2+}$ , что является фактором риска аритмий. Однако тренировки животных на выносливость приводили к повышению уровня экспрессии *RYR2* в группе животных без гипертензии, а у животных с гипертензией, напротив, восстанавливали уровень экспрессии до значений, характерных для нормальных животных в интактном состоянии [10]. Результаты этого исследования свидетельствуют, что в зависимости от состояния миокарда одни и те же воздействия на  $Ca^{2+}$ -транспортирующую систему СР кардиомиоцитов могут по-разному модифицировать ее состояние. Это делает востребованным дальнейшие исследования влияния различных факторов на экспрессию генов  $Ca^{2+}$ -транспортирующих белков у человека, в том числе в условиях реальных патологий сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, получены данные, показывающие наличие линейной связи между уровнем экспрессии гена *ATP2A2* в миокарде больных ХСН ишемического генеза и фракцией выброса ЛЖ, а также с другими показателями эхокардиографии, характеризующими сократительную функцию миокарда. Установлено, что при гипертрофии ЛЖ относительная экспрессия генов *ATP2A2* и *RYR2* снижалась. Показано снижение уровня экспрессии гена рианодинных рецепторов *RYR2* при утяжелении ФК ХСН.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-01450 “Исследование ассоциации полиморфизмов и экспрессии генов  $Ca^{2+}$ -транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума с тяжестью течения сердечной недостаточности”.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др.* Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58. S6. С. 3–164. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. *Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др.* Оценка роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-3 в развитии хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 4. С. 8–12. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158748-12>
3. *Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Кондратьева Д.С. и др.* Роль полиморфных вариантов генов  $Ca^{2+}$ -АТФазы 2а (ATP2A2), рианодинных рецепторов (RYR2) и кальсеквестрина (CASQ2) в развитии сердечной недостаточности // Генетика. 2018. Т. 54. № 6. С. 597–602. <https://doi.org/10.7868/S0016675818060024>
4. *Dulhunty A.F., Beard N.A., Hanna A.D.* Regulation and dysregulation of cardiac ryanodine receptor (RyR2) open probability during diastole in health and disease // J. Gen. Physiol. 2012. V. 140. № 2. P. 87–92. <https://doi.org/10.1085/jgp.201210862>
5. *Greenberg B., Yaroshinsky A., Zsebo K.M. et al.* Design of a phase 2b trial of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with advanced heart failure: The CUPID 2 Trial (Calcium up-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2b) // JACC: Heart Failure. 2014. V. 2. № 1. P. 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.09.008>
6. *Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В. и др.* Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1. С. 25–34. <https://doi.org/10.14341/DM9735>
7. *Vanderheyden M., Mullens W., Delrue L. et al.* Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. Responders versus nonresponders // Am. Coll. Cardiol. 2008. V. 51. P. 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.087>
8. *Kato T.S., Komamura K., Sata Y. et al.* Cumulative episodes of rejection altered myocardial sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase and ryanodine receptor-2 mRNA expression in heart transplant recipients // Int. Heart J. 2010. V. 51. № 4. P. 259–263. <https://doi.org/10.1536/ihj.51.259>
9. *Bround M.J., Wambolt R., Luciani D.S. et al.* Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and survival require calcium flux through cardiac ryanodine receptors *in vivo* // The J. Biol. Chem. 2013. V. 288. P. 18975–18986.
10. *Carneiro-Júnior M.A., Quintão-Júnior J.F., Drummond L.R. et al.* Effect of exercise training on  $Ca^{2+}$  release units of left ventricular myocytes of spontaneously hypertensive rats // J. Med. Biol. Research. 2014. V. 47. № 11. P. 960–965. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144063>

## Expression of the Ca<sup>2+</sup>-ATPase SERCA2a (*ATP2A2*) Gene and the Ryanodine Receptor (*RYR2*) Gene in Patients with Chronic Heart Failure

E. F. Muslimova<sup>a, \*</sup>, T. Yu. Rebrova<sup>a</sup>, D. S. Kondratieva<sup>a</sup>,  
Sh. D. Akhmedov<sup>a</sup>, and S. A. Afanasiev<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634012 Russia

\*e-mail: muslimovef@yandex.ru

The analysis of the relative expression of the Ca<sup>2+</sup>-ATPase SERCA2a gene (*ATP2A2*) and the ryanodine receptor (*RYR2*) gene in the myocardium of 85 patients with coronary artery disease complicated by heart failure, depending on the clinical picture of the disease, was performed. A decrease in the expression level of the *ATP2A2* and *RYR2* genes in patients with left ventricular hypertrophy was revealed. It was established that the expression level of the *RYR2* gene decreased with the severity of the functional class of heart failure. A correlation was found between the expression level of the *ATP2A2* gene and the echocardiography parameters.

**Keywords:** SERCA2a, *ATP2A2*, *RYR2*, ryanodine receptors, gene expression, heart failure.