

УДК 616.12-008.313.2:575.174.015.3:577.112  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-74-81>

## Сопряженность экспрессии кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума с их полиморфными вариантами генов и структурно-функциональным состоянием сердца пациентов с фибрилляцией предсердий

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Арчаков Е.А., Баталов Р.Е.

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Исследовать взаимосвязь между экспрессией  $Ca^{2+}$ -транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума, полиморфными вариантами их генов и структурно-функциональным состоянием сердца пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материалы и методы.** В исследование включили пациентов с ФП. Больным проведена радиочастотная абляция, во время которой была взята биопсия миокарда. Пациентам проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) до оперативного вмешательства. У больных определены полиморфные варианты rs1860561 гена *ATP2A2* и rs6684209, rs7521023 гена *CASQ2* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и уровень экспрессии белков SERCA2a и CASQ2 в миокарде методом иммуноблоттинга.

**Результаты.** Для носителей генотипов GG rs1860561 гена *ATP2A2* и CC rs6684209 гена *CASQ2* характерны значимо более высокие экспрессии соответствующих белков. С помощью кластерного анализа были выявлены группы пациентов по уровню экспрессии SERCA2a и CASQ2: 1 – пациенты с низким содержанием белков; 2 – с высоким содержанием белков. По клинико-anamnestическим показателям пациенты отобранных групп оказались практически однородны. У пациентов с высоким уровнем SERCA2a величины конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ) были значимо больше, чем таковые у больных с низким уровнем этого белка. Скорости раннего (пик E) и позднего диастолического наполнения (пик A) ЛЖ были статистически значимо ниже в группе с высоким уровнем экспрессии SERCA2a. Сравнительный анализ данных ЭхоКГ пациентов, распределенных по уровню экспрессии CASQ2 в миокарде, не выявил значимых различий между группами.

**Заключение.** Генотипы rs1860561 гена *ATP2A2* и rs6684209 гена *CASQ2* могут модулировать уровень экспрессии SERCA2a и CASQ2. Экспрессия SERCA2a сопряжена с функционально-структурными показателями сердца пациентов с ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий,  $Ca^{2+}$ -АТФаза саркоплазматического ретикулума, кальсеквестрин, полиморфные варианты генов, эхокардиография

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований по государственному заданию № АААА-А15-115123110026-3 (исследование полиморфизмов генов *ATP2A2* и *CASQ2*) и гранта РНФ 20-75-00003 (изучение белков SERCA2a и CASQ2).

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 139 от 18.11.2015).

✉ Кондратьева Дина Степановна, dina@cardio-tomsk.ru

Для цитирования: Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Арчаков Е.А., Баталов Р.Е. Сопряженность экспрессии кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума с их полиморфными вариантами генов и структурно-функциональным состоянием сердца пациентов с фибрилляцией предсердий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):74–81. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-74-81>.

## Relationship of the expression of calcium-handling proteins in the sarcoplasmic reticulum with polymorphic variants of their genes and with structural and functional parameters of the heart in patients with atrial fibrillation

Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Muslimova E.F., Archakov E.A., Batalov R.E.

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

### ABSTRACT

**Aim.** To investigate the relationship between the expression of Ca<sup>2+</sup> handling proteins of the sarcoplasmic reticulum, polymorphic variants of their genes, and structural and functional parameters of the heart in patients with atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** The study included patients with AF. The patients underwent radiofrequency ablation, during which a myocardial biopsy was taken. The patients underwent echocardiography (EchoCG) before surgery. Polymorphic variants rs1860561 of the *ATP2A2* gene and rs6684209 and rs7521023 of the *CASQ2* gene were determined in the patients by real-time polymerase chain reaction (PCR), and the level of expression of SERCA2a and CASQ2 proteins in the myocardium was detected by immunoblotting.

**Results.** Carriers of the GG genotype at rs1860561 of the *ATP2A2* gene and CC genotype at rs6684209 of the *CASQ2* gene were characterized by significantly higher expression of the corresponding proteins. Using cluster analysis, we identified groups of patients by the level of SERCA2a and CASQ2 expression: group 1 – patients with low protein content; group 2 – patients with high protein content. According to clinical and anamnestic parameters, the patients in the selected groups were homogeneous. In patients with high SERCA2a levels, the end systolic and diastolic volumes of the left ventricle (LV) were significantly higher than those in patients with low levels of this protein. The rates of early (peak E) and late left ventricular diastolic filling (peak A) were significantly lower in the group with high SERCA2a expression. A comparative analysis of EchoCG data of patients distributed by the level of CASQ2 expression in the myocardium did not reveal significant differences between the groups.

**Conclusion.** The polymorphic variant rs1860561 of the *ATP2A2* gene and rs6684209 of the *CASQ2* gene can modulate the level of SERCA2a and CASQ2 expression. SERCA2a expression is associated with the functional and structural parameters of the heart in patients with AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, Ca<sup>2+</sup>-ATPase of the sarcoplasmic reticulum, calsequestrin, polymorphic variants of genes, echocardiography

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

**Source of financing.** The work was carried out within the basic research theme under the state assignment No. AAAA-A15-115123110026-3 (study of polymorphisms of the *ATP2A2* and *CASQ2* genes) and RNF 20-75-00003 grant (study of the SERCA2a and CASQ2 proteins).

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (Protocol No. 139 of 18.11.2015).

**For citation:** Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Muslimova E.F., Archakov E.A., Batalov R.E. Relationship of the expression of calcium-handling proteins in the sarcoplasmic reticulum with polymorphic variants of their genes and with structural and functional parameters of the heart in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):74–81. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-74-81>.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия рост распространенности фибрилляции предсердий (ФП) среди населения развитых стран мира увеличился в 2–3 раза [1]. По данным Фремингемского исследования, пациенты с ФП имеют в 1,5–2 раза более высокий риск годовой смертности по сравнению с общей популяцией [2]. Несмотря на значительные успехи в исследовании механизмов ФП, существующие стандарты лечения ФП имеют ограниченную эффективность [3]. Установлено, что молекулярные механизмы триггерной активности кардиомиоцитов обусловлены нарушением внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [4]. Одним из ключевых функциональных белков, обеспечивающих транспорт ионов кальция в клетке, является  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза (SERCA2a) саркоплазматического ретикула (СР). Этот белок осуществляет обратный захват ионов кальция из миоплазмы в СР [5]. За связывание ионов кальция внутри СР отвечает белок кальсеквестрин (CASQ2). Кроме этого, CASQ2 влияет на стабильность структуры рианодиновых рецепторов СР [6]. Это дает основание говорить о вовлеченности CASQ2 в развитие диастолической утечке ионов кальция.

Значимость функционального состояния SERCA2a и CASQ2 в механизмах формирования и поддержания ФП показана как в экспериментальных [7, 8], так и в клинических исследованиях [9, 10]. Вместе с тем наличие ФП ассоциировано как с низким, так и с более высоким содержанием SERCA2a в миокарде [9, 10]. Такое различие в результатах может быть обусловлено особенностями рассматриваемых выборок пациентов и, в частности, носительством разных вариантов генов этих белков. Действительно, установлено, что гены, кодирующие SERCA2a и CASQ2, имеют устойчивые полиморфные варианты, что может влиять на функциональные характеристики этих белков. Обнаружено, что носительство варианта rs1860561 гена  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (*ATP2A2*) может быть ассоциировано с меньшим риском жизнеугрожающих аритмий [11]. Участие CASQ2 в провоцировании внезапной остановки сердца вследствие желудочковых аритмий может быть ассоциировано с вариантом rs7521023 гена *CASQ2* [12]. Однако известных данных недостаточно для ответа на вопрос о наличии ассоциации этих белков и их генов со структурными и функциональными особенностями сердца пациентов с ФП.

Цель работы – оценить сопряженность экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы и кальсеквестрина, а также носительства полиморфных вариантов (rs1860561) гена *ATP2A2* и (rs7521023, rs6684209) гена *CASQ2* со

структурно-функциональным состоянием сердца пациентов с фибрилляцией предсердий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено наблюдательное поперечное одномоментное неконтролируемое исследование. В работу включены 45 пациентов с ФП. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Медиана возраста пациентов составляла 43 [39; 48] года. Длительность анамнеза ФП была 3 [2,0–4,0] года. В качестве антиаритмической терапии пациенты получали: амиодарон – 11 (24%), соталол – 6 (13%), пропафенон – 11 (24%), бета-блокаторы – 7 (16%) и аллапинин – 2 (4%).

На момент госпитализации антикоагулянтную терапию принимали 26 (58%), а антиагрегантную – 7 (16%) пациентов. Частота встречаемости гипертонической болезни была 31% ( $n = 14$ ), а ишемической болезни сердца – 9% ( $n = 4$ ). При поступлении в клинику пациентам проведено общеклиническое обследование, регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). Пациенты, включенные в исследование, имели хроническую сердечную недостаточность 0–II функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (NYHA), патология клапанов сердца, а также системные, онкологические, острые и хронические воспалительные заболевания.

Для оценки внутрисердечной гемодинамики пациентам выполнили ЭхоКГ в М- и 2D-режимах из стандартных позиций на аппарате En Visor CHD Philips (Нидерланды). Гипертрофию левого желудочка имели 24 (15,0%) пациента, ФВ ЛЖ – 65 [61; 67]%.

Пациентам выполнена радиочастотная абляция, во время которой для исключения миокардита вирусной природы были взяты биопсии миокарда (верхушка правого желудочка (ВПЖ), выводной отдел правого желудочка и межжелудочковая перегородка). Показанием для выполнения биопсии являлось наличие ФП неустановленной этиологии. Осложнений после взятия биопсий у пациентов не было.

Часть биопсии ВПЖ (1–2 мг) была использована для определения содержания SERCA2a и CASQ2 методом иммуноблоттинга. Ткань гомогенизировали (Bullet Blender, Next Advance Inc., США) в лизирующем буфере. Мембраны клеток разрушали при помощи ультразвука (Sonopuls, Bandelin). Гомогена-

ты центрифугировали 25 мин при 16 000 g и 4 °С. Разделение белков осуществляли в полиакриламидном геле. Методом полусухого электроблоттинга (BlueBlot SD, SERVA) выполняли перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану. Использовали первичные моноклональные антитела для SERCA2a (1 : 2 000) и CASQ2 (1 : 2 000) и вторичные антитела, конъюгированные с щелочной фосфатазой. Для детекции белков применяли BCIP/NBT. Количество общего белка в образце определяли на спектрофотометре при 280 нм с поправкой на наличие нуклеиновых кислот (260 нм) (NanoVue™, Thermo Fisher Scientific). Содержание таргетных белков рассчитывали относительно экспрессии белка бета-актина. Все реактивы, использованные в работе, производства Sigma-Aldrich (США).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов крови пациентов согласно протоколу производителя (Promega, США). Определяли полиморфные варианты rs1860561 (110345436G>A в интроне) гена  $Ca^{2+}$ -АТФазы (*ATP2A2*). Для гена *CASQ2* выявляли полиморфные варианты: rs6684209 (115707991C>T в интроне) и rs7521023 (115700759G>A в 3'-UTR). Исследование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ДТ-96, ДНК-Технология, Россия). Для амплификации ДНК использовали праймеры и сигнальные зонды (FAM и HEX) (ТестГен, Россия). Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вейнберга при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft

Inc., США). Нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q_1; Q_3]$ . Различия между группами оценивали по *U*-критерию Манна – Уитни. Качественные данные представлены частотой встречаемости в абсолютных значениях и процентах. Различия между группами для качественных данных определяли с помощью  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. Однородные данные выявляли методом кластерного анализа. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение белков SERCA2a и CASQ2 в миокарде пациентов показало, что рассматриваемая выборка неоднородна по уровню экспрессии этих белков. Так, медиана содержания SERCA2a в общей выборке составила 0,667 [0,334; 1,38], а медиана количества CASQ2 была 0,506 [0,324; 0,858]. Учитывая высокий уровень разброса значений экспрессии белков среди исследуемых пациентов, был использован метод кластерного анализа для определения возможных однородных кластеров. В результате выявлено два кластера, значимо различающихся между собой на каждый исследуемый белок. В соответствии с этим общая выборка пациентов была разделена по уровню экспрессии белков SERCA2a и CASQ2 на две группы: первая группа – пациенты с низким содержанием белков; вторая группа – с высоким содержанием белков (рис. 1).

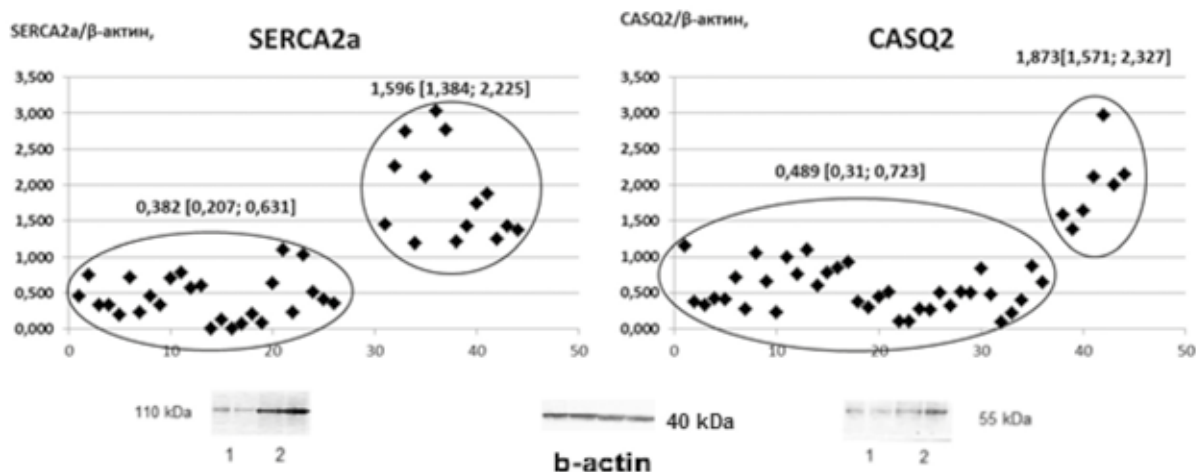


Рис. 1. Кластеризация выборки пациентов по уровню экспрессии белков SERCA2a и CASQ2

Для оценки возможной роли генетической составляющей в экспрессии белков SERCA2a и CASQ2 в миокарде пациентов с ФП мы исследовали связь содержания этих белков с носительством полимор-

фных вариантов генов *ATP2A2* и *CASQ2*. Оказалось, что все пациенты были носителями полиморфной формы rs1860561 гена *ATP2A2*. При этом 30 (67%) пациентов были носителями гомозиготного геноти-

па GG, а 15 (33%) – гетерозиготного генотипа GA. Носительство генотипа AA среди исследуемых пациентов не выявлено.

Все пациенты исследуемой выборки являлись носителями полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена *CASQ2*. Для варианта rs6684209 гетерозиготный генотип СТ был выявлен у 16 (36%), а гомозиготный генотип CC – у 29 (64%) пациентов, при этом больных с генотипом ТТ в исследуемой выборке не оказалось. Основная часть выборки варианта rs7521023 (31 пациент, 69%) оказалась представлена носителями гетерозиготного генотипа (AG), а носителей гомозиготных его вариантов (AA и GG) было 9 (20%) и 5 (11%) пациентов соответственно.

Мы оценили возможную функциональную значимость носительства каждого из выявленных генотипов. Оказалось (рис. 2), что у носителей гомозиготного генотипа GG гена *ATP2A2* уровень экспрессии белка SERCA2a был значимо ( $p = 0,039$ ) выше, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом (GA), и составлял 0,926 [0,282; 1,65] против 0,559 [0,123; 1,21] соответственно.

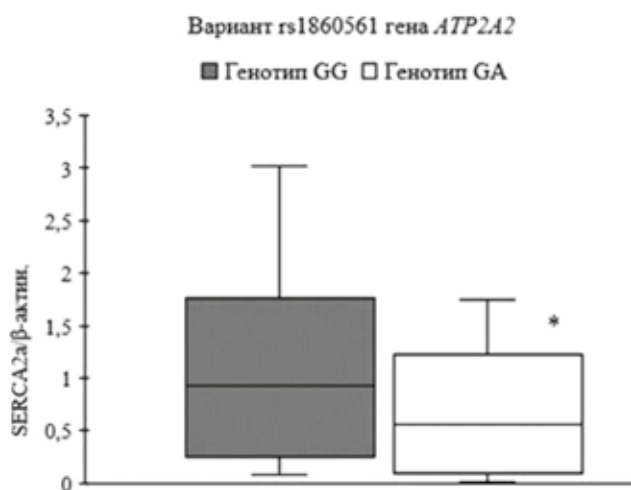


Рис. 2. Экспрессия белка SERCA2a в зависимости от генотипов гена *ATP2A2*. Здесь и на рис. 3: \*  $p < 0,05$  – статистически значимое различие.

Результаты, представленные на рис. 3, показывают, что у носителей гомозиготного генотипа CC варианта rs6684209 гена *CASQ2* экспрессия белка была в 2,5 раза выше, чем у носителей гетерозиготного генотипа, и составляла 0,779 [0,506; 1,380] против 0,315 [0,272; 0,400] соответственно ( $p = 0,035$ ). При носительстве полиморфного варианта rs7521023 гена *CASQ2* уровень экспрессии белка у пациентов с гомозиготным генотипом (AA и GG) составил 0,729 [0,994; 0,517] и 0,516 [2,111; 1,061] соответственно, а у пациентов с гетерозиготным генотипом (AG) – 0,479 [0,779; 0,625].

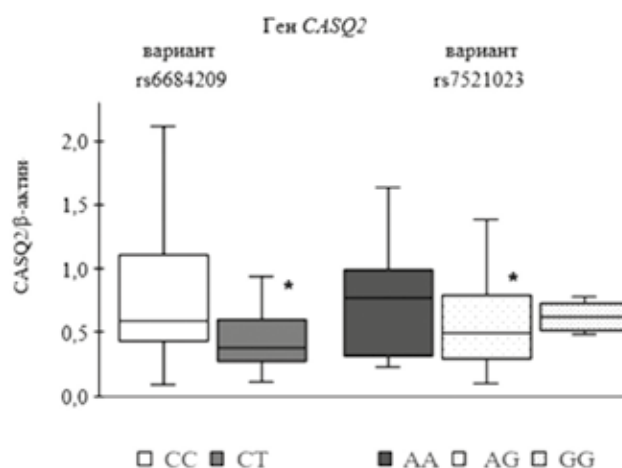


Рис. 3. Экспрессия белка CASQ2 в зависимости от генотипов полиморфных вариантов гена *CASQ2*

Анализ данных по распределению пациентов по кластерам в зависимости от уровня экспрессии белка SERCA2a показал, что в первую группу с низким уровнем экспрессии SERCA2a (0,382 [0,207; 0,631]) вошли 29 пациентов (64%), а вторую группу с высоким уровнем белка (1,596 [1,384; 2,225]) составили 16 пациентов (36%). Согласно данным, представленным в табл. 1, пациенты первой и второй групп оказались сопоставимы по клинико-anamnestическим показателям и терапии. Однако пациентам первой группы чаще назначали антикоагулянтные препараты, а пациентам второй – антиагреганты.

Таблица 1

Клинико-anamnestические показатели групп пациентов			
Показатель	Первая группа, n = 29	Вторая группа, n = 16	p
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	45 [40; 51]	42 [38; 48]	0,712
Пол, М/Ж (n)	19/7	12/2	–
Гипертоническая болезнь, n (%)	10 (39)	4 (29)	0,630
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (8)	2 (14)	0,566
<i>Терапия</i>			
Статины, n (%)	2 (8)	0	0,300
Антиагреганты, n (%)	2 (7)	5 (31)	0,031
Антикоагулянты, n (%)	21 (72)	5 (31)	0,008
<i>Антиаритмические препараты</i>			
Амиодарон, n (%)	6 (23)	5 (36)	0,544
Аллапинин, n (%)	1 (4)	1 (7)	0,902
Пропафенон, n (%)	9 (35)	2 (14)	0,269
Соталол, n (%)	4 (15)	2 (14)	0,915
Бисопролол, n (%)	3 (12)	0	0,206
Метопролол, n (%)	2 (8)	2 (14)	0,566

Примечание. Первая группа – низкая экспрессия SERCA2a; вторая – высокая экспрессия SERCA2a.

В табл. 2 представлены результаты ЭхоКГ пациентов сформированных групп. У пациентов второй группы такие показатели, как размер ЛП, конечный систолический и диастолический объемы (КДО и КСО), статистически значимо превышали аналогичные значения параметров сердца пациентов первой группы. При этом скорости раннего (пик Е) и позднего диастолического наполнения (пик А) ЛЖ были статистически значимо выше у пациентов первой группы.

Таблица 2

Основные структурно-функциональные показатели сердца пациентов, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]			
Показатель	Первая группа, n = 29	Вторая группа, n = 16	p
Фракция выброса, %	65 [62; 68]	63 [60; 66]	0,189
КДО	104 [97; 114]	115 [96; 127]*	0,015
КСО	36 [34; 42]	42 [39; 48]*	0,032
КДР, мм	49 [48; 50]	49,8 [45; 52]	0,902
КСР, мм	31 [30; 34]	32 [29; 37]	0,744
ЛП, мм	37 [35; 42]	42 [39; 45]*	0,035
пик_Е см/с	82 [72; 88]	69 [62; 80]*	0,039
пик_А, см/с	61 [59; 66]	47 [44; 52]*	0,018
Е/А	1,28 [1,26; 1,5]	1,27 [1,19; 1,55]	0,89
Ударный объем, мл	69,5 [63; 78]	71,5 [59; 79]	0,513
Масса миокарда, г	174 [157; 186]	173 [138; 211]	0,636
ИММ, г/м <sup>2</sup>	86,5 [80; 93]	83,5 [71; 95]	0,463

Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс массы миокарда.

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ исследований пациентов, распределенных по уровню экспрессии CASQ2 в миокарде, не выявил значимых различий между группами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что основной причиной возникновения ФП является формирование аномального импульса (эктопическая активность) [13]. Молекулярный механизм этого явления во многом связан с внутриклеточным гомеостазом ионов кальция кардиомиоцитов [14]. Перегрузка ионами кальция саркоплазмы кардиомиоцитов приводит к снижению электрической стабильности мембран клеток сердца и появлению эктопических очагов возбудимости. Соответственно, электрофизиологические свойства предсердий меняются, происходит так называемое электрическое ремоделирование [15]. Высокая частота предсердных сокращений может стимулировать адаптивную реакцию кардиомиоцитов, выражающуюся в усиленной экспрессии белков SERCA2a и CASQ2.

Так, в исследованиях J. Dai и соавт. обнаружено, что у пациентов с ФП уровень экспрессии кальций-транспортирующих белков CP (SERCA2a, фосфоламбан и рианодиновые рецепторы) в кардиомиоцитах значимо выше, чем у больных без наджелудочковых аритмий, при этом уровень экспрессии контрактильных белков (тропонин Т и I, миозин) в миокарде не различался [16].

К сожалению, в доступной литературе нет данных о связи полиморфных вариантов генов *ATP2A2* и *CASQ2* с уровнем экспрессии их белков. В нашем исследовании мы обнаружили, что значимым является и носительство конкретных полиморфных вариантов и генотипов генов исследуемых белков. Оказалось, что в носители гомозиготного генотипа GG варианта rs1860561 гена *ATP2A2* и генотипа CC варианта rs6684209 гена *CASQ2* уровень экспрессии белков SERCA2a и CASQ2 были статистически значимо выше, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом этих генов.

Электрическое ремоделирование может сопровождаться структурным изменением миокарда. В нашей работе большая экспрессия SERCA2a оказалась ассоциирована с большими величинами КДО и КСО, хотя эти показатели были в пределах референсных значений. В связи с этим более высокие значения КДО (в пределах референсных значений) можно рассматривать как свидетельство лучшей сохранности диастолической функции желудочков. Такая трактовка вполне согласуется с данными о том, что сверхэкспрессия SERCA2a у кроликов с индуцированной ФП сопровождается увеличением длительности эффективного рефрактерного периода и улучшением структуры миокарда [8]. Возможно, избыточная гемодинамическая нагрузка на предсердие при ФП адаптивно приводит к увеличению экспрессии SERCA2a.

Это предположение согласуется с результатами наших исследований, которые показали, что у пациентов с повышенным уровнем SERCA2a отмечается увеличенный размер ЛП. Хорошо известно, что наполнение желудочков разделяется на две фазы: фазу быстрого (активного) наполнения, приходящуюся на раннюю диастолу, и фазу медленного (пассивного) наполнения, соответствующую поздней диастоле, которая завершается систолой предсердий.

Фаза быстрого наполнения ЛЖ характеризует активный процесс расслабления. На клеточном уровне в это время происходит отсоединение актомиозиновых мостиков с освобождением ионов кальция в миоплазму и их обратным захватом с систему CP [17].

В нашем исследовании оказалось, что пациенты с высоким уровнем экспрессии SERCA2a имеют меньшую скорость быстрого наполнения в раннюю

диастолу. Кроме того, у этих пациентов скорость медленного наполнения в позднюю фазу диастолы оказалась ниже, чем у пациентов с меньшей экспрессией SERCA2a. Также не удалось выявить ассоциаций показателей ЭхоКГ сердца пациентов с уровнем экспрессии CASQ2, что, возможно, связано с небольшим числом пациентов с низкой экспрессии CASQ2 в нашей выборке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать выводы о том, что генотипы варианта rs1860561 гена *ATP2A2* и rs6684209 гена *CASQ2* могут определять уровень экспрессии белка SERCA2a и, соответственно, белка CASQ2. При этом уровень экспрессии белка SERCA2a ассоциирован со структурными и функциональными параметрами сердца пациентов с ФП. Полученные результаты подтверждают перспективность оценки уровня экспрессии белков SERCA2a и CASQ2 для прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии и подбора индивидуального лечения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Alonso A., Bengtson L.G. A rising tide: the global epidemic of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(8):829–830. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007482.
- Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D., Pencina M.J., Massaro J.M., D'Agostino R.B. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739–745. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
- Kirchhof P., Breithardt G., Aliot E., Al Khatib S., Apostolakis S., Auricchio A. et al. Personalized management of atrial fibrillation: proceedings from the fourth atrial fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2013;15(11):1540–1556. DOI: 10.1093/europace/eut232.
- Landstrom A.P., Dobrev D., Wehrens X.H.T. Calcium signaling and cardiac arrhythmias. *Circ. Res*. 2017;120(12):1969–1993. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083.
- Eisner D.A. Ups and downs of calcium in the heart. *J. Physiol*. 2018;596(1):19–30. DOI: 10.1113/JP275130.
- Gaburjakova M., Bal N.C., Gaburjakova J., Periasamy M. Functional interaction between calsequestrin and ryanodine receptor in the heart. *Cell Mol. Life Sci*. 2013;70(16):2935–2945. DOI: 10.1007/s00018-012-1199-7.
- Sun J., Ailiman M. Regulation of calcium pump through Notch/Jagged/Hes signaling pathway in canine model of chronic atrial fibrillation. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2019;12(11):4034–4040.
- Wang H.L., Zhou X.H., Li Z.Q., Fan P., Zhou Q.N., Li Y.D. et al. Prevention of atrial fibrillation by using sarcoplasmic reticulum calcium atpase pump overexpression in a rabbit model of rapid atrial pacing. *Med. Sci. Monit*. 2017;23:3952–3960. DOI: 10.12659/msm.904824.
- Molina C.E., Abu-Taha I.H., Wang Q., Roselló-Díez E., Kamler M., Nattel S. et al. Profibrotic, electrical, and calcium-handling remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2018;9:1383. DOI: 10.3389/fphys.2018.01383.
- Voigt N., Heijman J., Wang Q., Chiang D.Y., Li N., Karck M. et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145–156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641.
- Francia P., Adduci C., Ricotta A., Stanzione R., Sensini I., Uccellini A. et al. Common genetic variants in selected Ca<sup>2+</sup> signaling genes and the risk of appropriate ICD interventions in patients with heart failure. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2013;38(3):169–177. DOI: 10.1007/s10840-013-9827-1.
- Refaat M.M., Aouizerat B.E., Pullinger C.R., Malloy M., Kane J., Tseng Z.H. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):646–652. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.015.
- Schotten U., Dobrev D., Platonov P.G., Kottkamp H., Hindricks G. Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation. *J. Intern. Med*. 2016;279(5):428–438. DOI: 10.1111/joim.12492.
- Hirose M., Laurita K.R. Calcium-mediated triggered activity is an underlying cellular mechanism of ectopy originating from the pulmonary vein in dogs. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007;292(4):H1861–1867. DOI: 10.1152/ajpheart.00826.2006.
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Аверина И.И. Электрическое ремоделирование при компенсированной гипертрофии сердца. *Анналы аритмологии*. 2010;7(3):5–15.
- Dai J., Zhang H., Chen Y., Chang Y., Yuan Q., Ji G. et al. Characterization of Ca<sup>2+</sup> handling proteins and contractile proteins in patients with lone atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol*. 2016;202:749–751. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.010.
- Eisner D.A., Caldwell J.L., Trafford A.W., Hutchings D.C. The control of diastolic calcium in the heart: basic mechanisms and functional implications. *Circ. Res*. 2020;126(3):395–412. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315891.

## Вклад авторов

Кондратьева Д.С. – проведение исследований по экспрессии исследуемых белков, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи. Муслимова Э.Ф. – набор материала, проведение исследований по определению полиморфизма исследуемых генов, анализ данных. Арчаков Е.А. – подбор и ведение пациентов, анализ и интерпретация клинических данных. Баталов Р.Е. – анализ клинических данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

## Информация об авторах

**Кондратьева Дина Степановна** – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [dina@cardio-tomsk.ru](mailto:dina@cardio-tomsk.ru), <http://orcid.org/0000-0002-4004-2497>

**Афанасьев Сергей Александрович** – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

**Муслимова Эльвира Фаритовна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [muslimova@cardio-tomsk.ru](mailto:muslimova@cardio-tomsk.ru), <http://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

**Арчаков Евгений Александрович** – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [aea\\_cardio@mail.ru](mailto:aea_cardio@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2530-361X>

**Баталов Роман Ефимович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [romancer@cardio-tomsk.ru](mailto:romancer@cardio-tomsk.ru), <http://orcid.org/0000-0003-1415-3932>

(✉) **Кондратьева Дина Степановна**, [dina@cardio-tomsk.ru](mailto:dina@cardio-tomsk.ru)

Поступила в редакцию 17.06.2021;  
одобрена после рецензирования 26.08.2021;  
принята к публикации 05.10.2021