

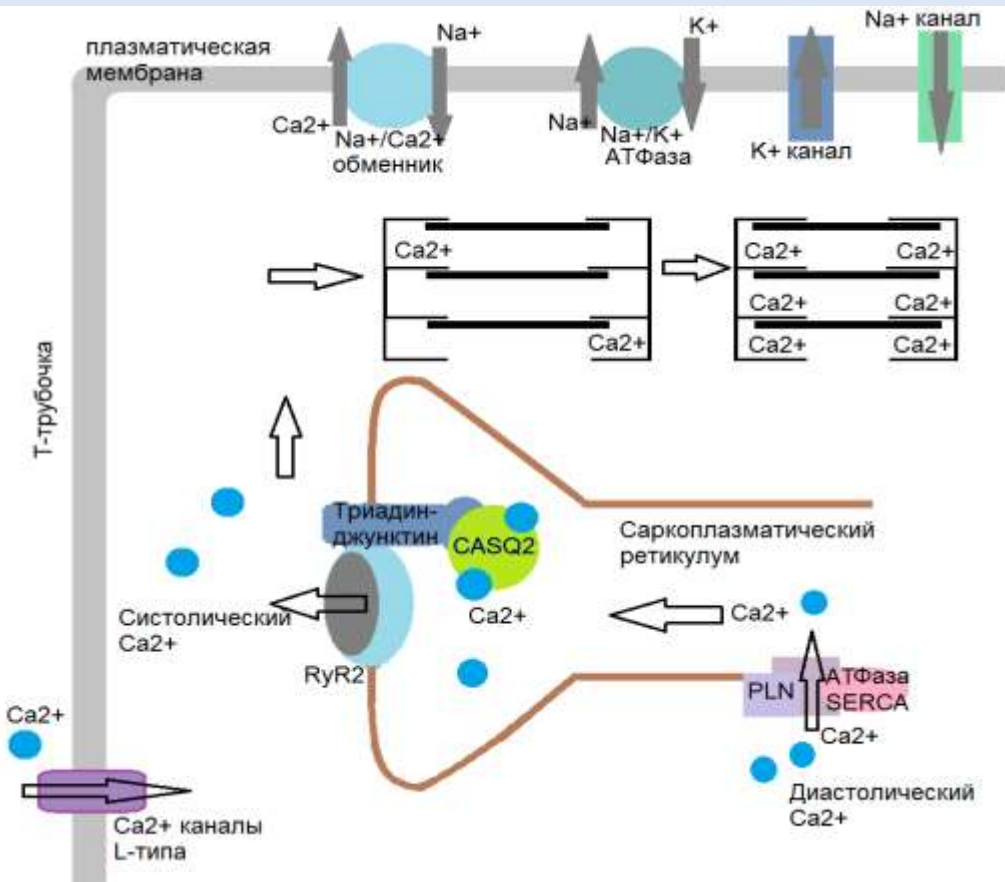


Научно-исследовательский институт кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук, Томск, Россия

# ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СА(2+)- ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ БЕЛКОВ И БЕТА1- АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ КАРДИОМИОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Муслимова Э.Ф., Сондуев Э.Л., Кондратьева Д.С.,  
Козлов Б.Н., Афанасьев С.А.**

# Ca<sup>2+</sup>-транспортирующая система саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов



Изменения в работе белков Ca<sup>2+</sup>-транспортирующей системы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов Ca<sup>2+</sup>-АТФазы, фосфоламбана, кальсеквестрина, рианодиновых рецепторов, а также бета1-адренорецепторов могут приводить к развитию сократительной дисфункции миокарда, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [Lehnart S.E. et al, 2009; Terentyev D. & Hamilton S., 2016].

Однако есть данные, что при гипергликемии у больных ИБС формируется адаптивная реакция с сохранением уровня Ca<sup>2+</sup>-транспортирующих белков и сократительного резерва миокарда [Кондратьева Д.С. и др., 2021]. Функционирование этих структур может зависеть от особенностей экспрессии соответствующих генов при различных патологических состояниях.

[Bers D.M., 2004; Faggioni M.&Knollmann B.C., 2012; Zarain-Herzberg A. et al, 2014]

**Цель:** изучить особенности в экспрессии генов Ca<sup>2+</sup>-АТФазы *ATP2A2*, рианодиновых рецепторов *RYR2*, кальсеквестрина *CASQ2*, фосфоламбана *PLN* и бета1-адренорецептора *ADRB1* у больных ИБС без гипергликемии и при наличии сахарного диабета 2 типа.

Выборка - 122 пациента 64 (59; 69) лет с **ишемической болезнью сердца**. Среди них у **43 (35,3%)** пациентов выявлен **сахарный диабет 2 типа** (средний стаж 5,5 лет).

Параметр	n (%)
Мужчины	100 (82,0)
Инфаркт миокарда	74 (60,7)
Стенокардия, класс 1 / 2 / 3	4 (3,3) / 37 (30,3) / 70 (57,4)
Гипертоническая болезнь	118 (96,7)
ХСН ФК I / II / III	11 (9,0) / 67 (54,9) / 44 (36,1)
Ожирение	40 (32,8)
Дилатация ЛП	46 (37,7)
Дилатация ЛЖ	21 (17,2)
Гипертрофия ЛЖ	27 (22,1)
β-адреноблокаторы	97 (79,5)
Ингибиторы АПФ	91 (74,6)
Препараты АСК	68 (55,7)
Статины	106 (86,9)
Курение, нет / да (без бросивших)	32 (26,2) / 32 (26,2)
Метформин (при СД2)	22 (51,2)
Инсулин (при СД2)	8 (18,6)

Все пациенты направлены на плановую операцию коронарного шунтирования.



фрагмент ушка правого предсердия (~ 20 мг)



получение гомогената



выделение РНК (A260/280 ~ 2,0–2,3)



синтез кДНК

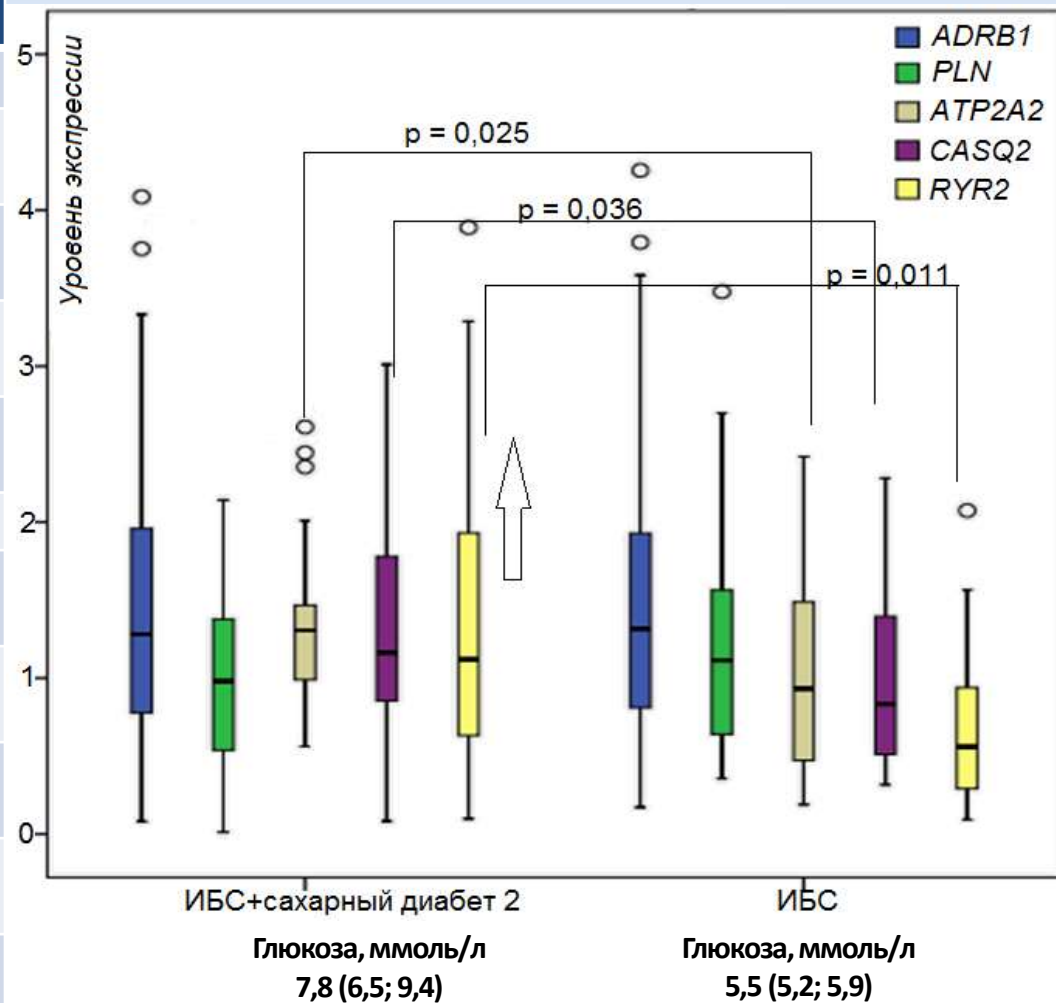


ПЦР в режиме реального времени. Праймеры и зонды TaqMan (ДНК-Синтез, Россия). Расчёт уровня экспрессии с поправкой на эффективность реакции и калибратор по методу Pfaffl. Референсный ген – ген глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы *GAPDH*

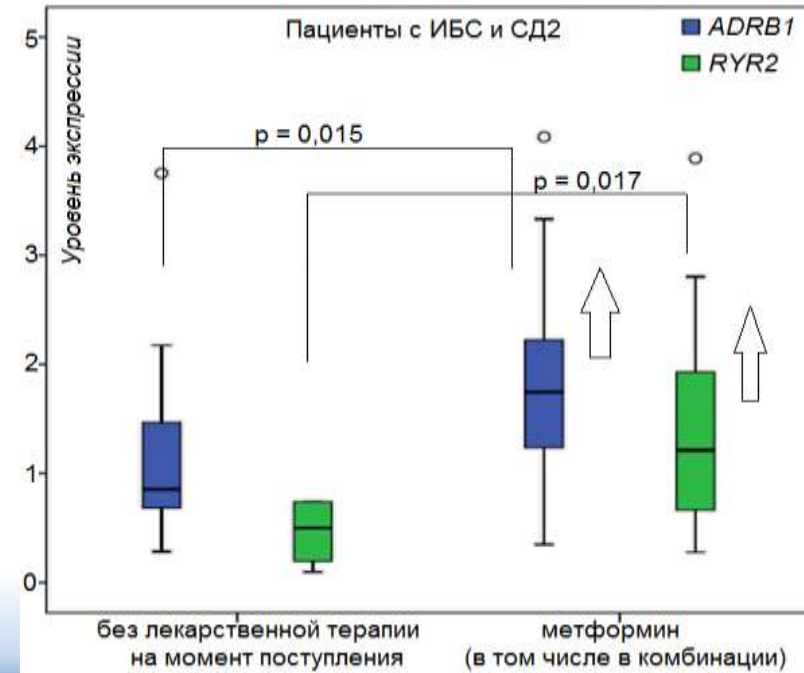
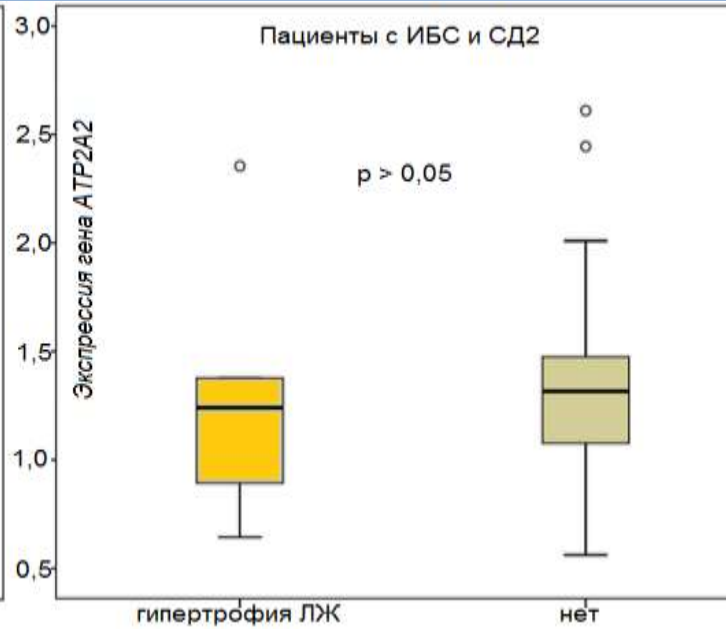
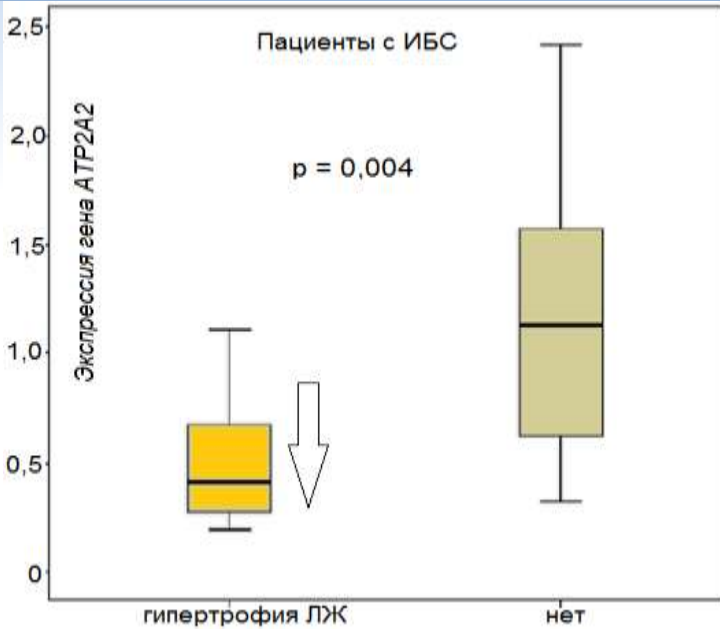
Анализ количественных данных – тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса для трёх независимых групп с поправкой Бонферрони. Анализ качественных данных – X2 Пирсона. При всех видах анализа уровень значимости был  $p < 0,05$ .

# Клинические параметры и экспрессия генов у пациентов с сочетанным течением ИБС и СД2 и пациентов без гипергликемии

Параметр	ИБС+СД2	ИБС	p
ИМ, n (%)	25 (58,1)	49 (62,0)	0,675
Возраст первого ИМ, лет	60,5 (50,5; 66,5)	59,0 (52,5; 63,5)	0,895
Стенокардия, класс 1/2/3, n (%)	2(4,7)/ 14(32,6) / 25 (58,1)	2 (2,6) / 23 (29,5) / 45 (57,7)	0,681
ХСН, ФК I / II / III, n (%)	5(11,6)/24 (55,8) / 14 (32,6)	6 (7,6) / 43 (54,4) / 30 (38,0)	0,691
Фракция выброса ЛЖ, %	61 (52; 65)	61 (50; 65)	0,925
Ожирение, n (%)	17 (39,5)	23 (29,1)	0,241
Дилатация ЛП, n (%)	19 (44,2)	27 (34,2)	0,299
Дилатация ЛЖ, n (%)	7 (16,3)	14 (17,7)	0,816
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	10 (23,3)	17 (21,5)	0,853
β-адреноблокаторы, n (%)	33 (76,7)	64 (81,0)	0,933
Ингибиторы АПФ, n (%)	33 (76,7)	58 (73,4)	0,607
Препараты АСК, n (%)	22 (51,2)	46 (58,2)	0,787
Статины, n (%)	36 (83,7)	70 (88,6)	0,873
Курение, нет / да, n (%)	17 (73,9) / 6 (26,1)	15 (36,6) / 26 (63,4)	<b>0,009</b>



У пациентов с сочетанным течением ИБС и СД2 наблюдались значимо повышенные уровни экспрессии генов *ATP2A2*, *CASQ2*, *RYR2*.



В группе пациентов без гипергликемии при наличии гипертрофии левого желудочка наблюдалось значительное снижение уровня экспрессии гена *ATR2A2*.

Пациенты с сочетанным течением ИБС и СД2, принимавшие метформин (в том числе в комбинации с другими гипогликемическими препаратами), отличались повышенным уровнем экспрессии генов *ADRB1* и *RYR2*.





## Заключение

В выборке пациентов с **ишемической болезнью сердца** при наличии **сахарного диабета 2** имели место **более высокие уровни экспрессии** генов  $\text{Ca}(2+)\text{-ATФазы } ATP2A2$ , кальсеквестрина  $CASQ2$  и риаудиновых рецепторов  $RYR2$  по сравнению с пациентами без гипергликемии. При этом в группе с **сочетанной патологией**, пациенты, на момент поступления **принимавшие метформин**, в том числе в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, отличались **более высоким уровнем экспрессии** гена бета1-адренорецепторов  $ADRB1$  и гена  $RYR2$ . Кроме того, отмечено **снижение** уровня экспрессии гена  $ATP2A2$  у пациентов без СД2 **при гипертрофии ЛЖ**, чего не обнаруживается у пациентов с СД2.

Полученные данные могут указывать на формирование адаптивной реакции в миокарде больных ИБС и положительный эффект гипогликемической терапии. Указывается, что более высокий уровень экспрессии генов  $ADRB1$ ,  $ATP2A2$ ,  $RYR2$  и соответствующих белков коррелирует с увеличением сократительного резерва миокарда [Vanderheyden M. et al., 2008; Greenberg B. et al, 2014].

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 20-75-00003).