

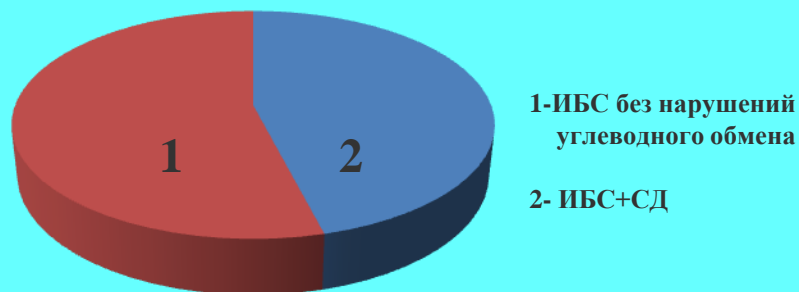
ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ Ca^{2+} -ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ СИСТЕМ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАРДИОМИОЦИТОВ И КОДИРУЮЩИХ ИХ ГЕНОВ В УСЛОВИЯХ МОНОВАРИАНТНОГО РАЗВИТИЯ ИБС И ПРИ ЕЁ СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

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

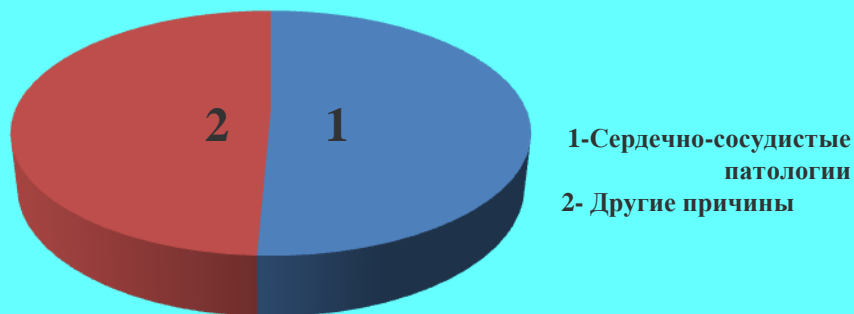
*Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Россия
Tursky@cardio-tomsk.ru*

Новосибирск-2021

Численность больных сахарным диабетом СД ежегодно растет в геометрической прогрессии, и по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) к 2030 году составит 552 млн [International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.].



Частота встречаемости



Причины летальности при СД

Почти у 50 % больных с установленным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) диагностируются впервые выявленные нарушения углеводного обмена, такие как сахарный диабет 2 типа (СД2), нарушенная толерантность к глюкозе или гипергликемия натощак [Бардымова, Т.П., Протасов К.В., Цыреторова. С.С., Донирова О.С. Сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 1 (113). – С.100-106].

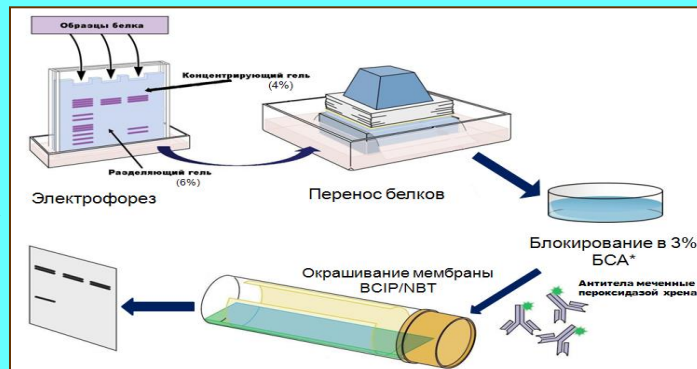
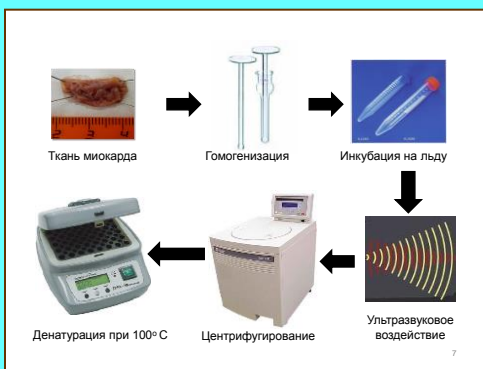
«Среди причин смертности пациентов с СД ведущие позиции занимает сердечно-сосудистая патология, как при СД2: суммарно сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда являются причиной смерти 50,7% пациентов...» [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. // Сахарный диабет. 2015, Т. 18, № 3, С. 5-22]

Цель. Провести сравнительное исследование выраженности экспрессии белков, составляющих основу Ca^{2+} -транспортирующих систем саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов: Ca^{2+} -АТФаза (SERCA2a), кальсеквестрин (CASQ2) и рианодиновые рецепторы (RyR2), а также кодирующих их генов (ATP2A2, CASQ2 и RYR2) в условиях моновариантного развития ИБС и при её сопряжении с СД 2 типа (СД2).

Материалы и методы

В исследование включено 120 пациентов имеющих ИБС в возрасте 50 - 75 лет. У 42 пациентов был выявлен СД2. Всем пациентам выполнены плановой операции коронарного шунтирования в НИИ кардиологии Томского НИИЦ. Для исследования использовали фрагмент ушка правого предсердия иссекаемого при подключении аппарата искусственного кровообращения.

Определение экспрессии белков (SERCA2a, CASQ2 и RyR2)



Использовали метод иммуноблоттинга. Образцы (30 мг) гомогенизировали до разрушения мембран кардиомиоцитов. Белки разделяли в полиакриламидном геле с последующим переносом на нитроцеллюлозную мембрану и инкубацией с первичными антителами специфичными и к конкретному белку. Расчет содержания исследуемых белков проводили относительно содержания общего белка.

Определение экспрессии генов (ATP2A2, CASQ2 и RYR2)

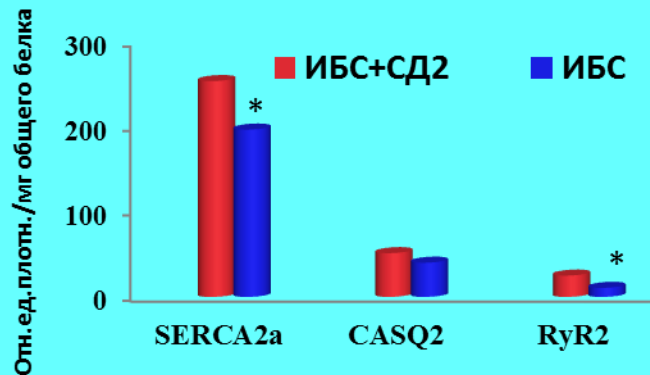
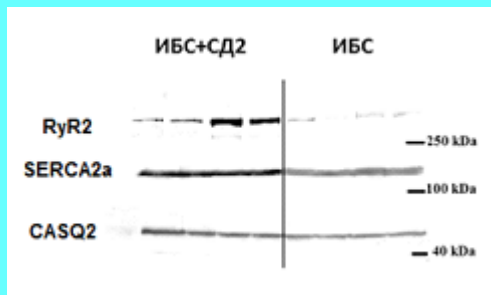


Эгенов оценивали в тех же образцах для которых определяли экспрессию белков. При пробоподготовке использовали гомогенизатор TissueLyser LT. Для выделения РНК использовали набор «RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit». Оценку качества образцов РНК проводили спектрофотометрическим методом. Синтез кДНК проводится набором реагентов «RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit».

Статистика. Использовали тесты Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения представлены в виде медианы, при всех видах анализа уровень значимости был $p < 0,05$.

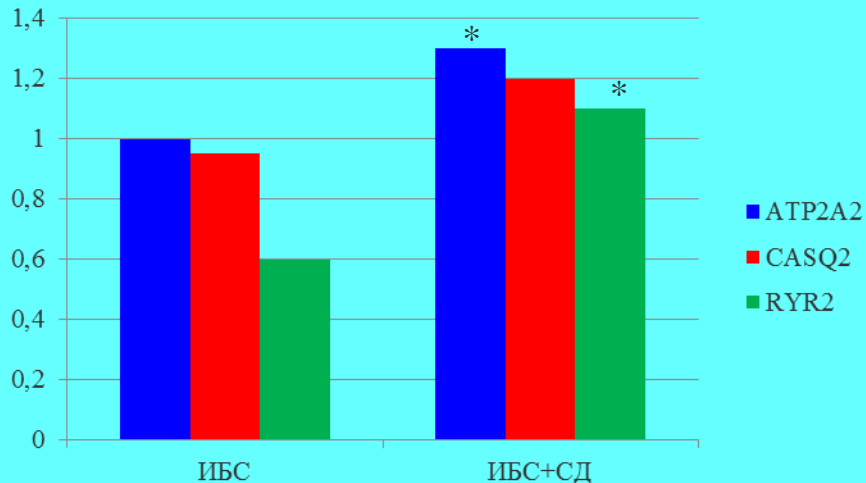
Результаты

Определение экспрессии белков (SERCA2a, CASQ2 и RyR2)



Установлено, что для пациентов с коморбидной патологией характерно статистически значимо ($p=0,025$) более высокие экспрессии белков SERCA2a (в 1,2 раза) и RyR2 (в 2 раза). Экспрессия белка CASQ2 значимо не изменялась и оставалась наиболее низкой.

Определение экспрессии генов (ATP2A2, CASQ2 и RYR2)



Выявленные особенности в экспрессии белков при коморбидной патологии проявились и на генетическом уровне.

Так сочетанное развитие ИБС и СД характеризовалось повышенной экспрессией генов ATP2A2 и RYR2 в 1,3 ($p = 0,046$) и 1,8 ($p = 0,042$) раза, соответственно. Экспрессия гена CASQ2 значимо не изменилась и оставалась наиболее низкой.

Заключение.

Таким образом, при сопряженном развитии Ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов повышается экспрессия белков Ca^{2+} -АТФаза (SERCA2a) и рианодиновых рецепторов (Ryr2) отвечающих за обратный захват и выброс ионов кальция. И при моновариантном развитии ишемической болезни, и при её сочетании с сахарным диабетом характерна низкая экспрессия белка кальсеквестрина (CASQ2), а значит, не увеличивается Ca -связывающая способность саркоплазматического ретикулума. Экспрессии белков (SERCA2a, CASQ2 и Ryr2) коррелируют с экспрессией их генов.

Повышение экспрессии белка CASQ2 и его гена, вероятно, может предупредить развитие дисбаланса в работе Ca -транспортирующих систем саркоплазматического ретикулума и сократительной дисфункции миокарда при коморбидности ишемической болезни и сахарным диабетом.

Исследование выполнено в рамках темы фундаментальных исследований №0548-2014-0018 и при поддержке гранта РФФИ (проект № 20-75-00003).