

Полиморфные варианты генов Ca(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикула в прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Ахмедов Ш. Д., Будникова О. В., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А.

Цель. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1860561 гена Ca(2+)-АТФазы SERCA2a (*ATP2A2*) и rs3766871 гена риаинодиновых рецепторов (*RYR2*) с тяжестью течения хронической сердечной недостаточности (ХСН).**Материал и методы.** У 168 больных ишемической болезнью сердца с ХСН с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определены варианты rs1860561 гена *ATP2A2* и rs3766871 гена *RYR2*.**Результаты.** Продемонстрировано статистически значимое ($p=0,046$) снижение фракции выброса левого желудочка у гомозигот AA гена *ATP2A2* по сравнению с носителями аллеля G. Но среди гомозигот GG преобладали пациенты с ХСН ФК II и реже встречались больные ХСН с наиболее легким ФК I, чем среди пациентов с генотипом GA ($p=0,041$).**Заключение.** Выявлена ассоциация носительства генотипа AA варианта rs1860561 гена *ATP2A2*, кодирующего Ca(2+)-АТФазу SERCA2a, со снижением фракции выброса левого желудочка у больных ХСН ишемического генеза. В то же время среди гомозигот GG была наименее распространена ХСН ФК I. Отсутствовала сопряженность варианта rs3766871 гена *RYR2* с тяжестью ХСН.**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, *ATP2A2*, *RYR2*, полиморфный вариант.**Конфликт интересов:** не заявлен.**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450).

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

Муслимова Э. Ф.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики,

ORCID: 0000-0003-3667-9599, Арчаков Е. А. — м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-2530-361X, Ахмедов Ш. Д. — д.м.н., профессор, зам. директора по инновационной деятельности и стратегическому развитию, в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0791-7466, Будникова О. В. — аспирант лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-5004-1896, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
muslimovef@yandex.ru*ATP2A2* — ген, кодирующий Ca(2+)-АТФазу SERCA2a, *RYR2* — ген, кодирующий риаинодиновые рецепторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, СПР — саркоплазматический ретикулум, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.12.2018

Рецензия получена 06.02.2019

Принята к публикации 13.02.2019

**Для цитирования:** Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Ахмедов Ш. Д., Будникова О. В., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А. Полиморфные варианты генов Ca(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикула в прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):48–52
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-48-52**Polymorphic variants of genes encoding Ca(2+)-transporting sarcoplasmic reticulum proteins in the progression of chronic heart failure**

Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Akhmedov Sh. D., Budnikova O. V., Batalov R. E., Afanasiev S. A.

Aim. To study the association between polymorphic rs1860561 variants of Ca(2+)-ATPase SERCA2a (*ATP2A2*) gene and rs3766871 of ryanodine receptor (*RYR2*) gene and the severity of chronic heart failure (CHF).**Material and methods.** We determined rs1860561 and rs3766871 variants of the *ATP2A2* and *RYR2* genes, respectively, in 168 patients with coronary artery disease (CAD) and CHF using real-time polymerase chain reaction.**Results.** A statistically significant ($p=0,046$) decrease in the left ventricular ejection fraction in AA homozygotes of the *ATP2A2* gene compared to carriers of the G allele was shown. But among GG homozygotes, patients with FC II CHF prevailed and participants with FC I CHF were less common than among patients with genotype GA ($p=0,041$).**Conclusion.** The association of the AA genotype carriage for the rs1860561 variant of the *ATP2A2* gene encoding Ca(2+)-ATPase SERCA2a, with a decrease in the left ventricle ejection fraction in patients with CHF and CAD was revealed. At the same time, among the GG homozygotes, FC I CHF was the least prevalent. There was no association of the rY3766871 variant of the *RYR2* gene with CHF severity.**Key words:** heart failure, *ATP2A2*, *RYR2*, polymorphic variant.**Conflicts of Interest:** nothing to declare.**Funding.** This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (project № 17-04-01450).

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Archakov E. A. ORCID: 0000-0002-2530-361X, Akhmedov Sh. D. ORCID: 0000-0002-0791-7466, Budnikova O. V. ORCID: 0000-0001-5004-1896, Batalov R. E. ORCID: 0000-003-1415-3932, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

Received: 04.12.2018 Revision Received: 06.02.2019 Accepted: 13.02.2019

For citation: Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Akhmedov Sh. D., Budnikova O. V., Batalov R. E., Afanasiev S. A. Polymorphic variants of genes

encoding Ca(2+)-transporting sarcoplasmic reticulum proteins in the progression of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):48–52 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-48-52

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться одной из ведущих проблем кардиологии из-за широкой распространенности и негативного влияния на качество и продолжительность жизни [1]. Всё чаще сердечная недостаточность встречается у пациентов с сохранной систолической функции миокарда. При этом наиболее частой причиной смерти таких больных становится внезапная сердечная смерть [2].

Для ХСН характерно рассогласование процессов электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, обусловленное нарушением функции саркоплазматического ретикула (СПР) и внутриклеточного обмена ионов Ca(2+). Эффективность Ca(2+)-транспортной системы СПР напрямую зависит от функционирования Ca(2+)-АТФазы (SERCA2a), осуществляющей обратный захват ионов из миоплазмы, и рианодиновых рецепторов, освобождающих Ca(2+) из СПР [3, 4].

Возможность дальнейшего повышения эффективности лечения кардиологических больных связывается, в том числе, с исследованием генетических предикторов сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Генетические маркеры могут повышать прогностическую способность шкал, предназначенных для прогнозирования риска развития осложнений. В настоящее время известно о существовании полиморфных вариантов генов Ca(2+)-АТФазы *ATP2A2* и рианодиновых рецепторов *RYR2*. Среди них описаны как ассоциированные с повышенным риском желудочковых аритмий, например, вариант rs3766871 гена *RYR2*, так и являющиеся протективными в плане внезапной сердечной смерти, например, вариант rs1860561 гена *ATP2A2* [6, 7]. Структурные особенности Ca(2+)-транспортных белков и их функционирование, определяемые полиморфной вариацией генов, могут обуславливать риск прогрессирования ХСН.

Таким образом, представляется важным изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1860561 гена Ca(2+)-АТФазы *SERCA2a* (*ATP2A2*) и rs3766871 гена рианодиновых рецепторов (*RYR2*) с тяжестью течения хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике института. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены 168 пациентов с диагнозом хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стенокардии напряжения или перенесенного инфаркта миокарда давностью не менее 6 месяцев. Среди них 110 мужчин и 58 женщин, возраст в выборке составил 66 (55; 69) лет. Всем пациентам определен функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) [1]. Для этого всем пациентам проведен тест 6-минутной ходьбы. При его выполнении измеряли расстояние в метрах, которое мог пройти пациент за 6 минут в максимально возможном для него темпе. Считалось, что I ФК соответствует пройденному расстоянию в 426–550 метров, II ФК — 300–425 м, III ФК — 150–300 м, IV ФК — менее 150 м.

Всем пациентам выполняли эхокардиографию с использованием аппарата Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца. Кроме этого, определяли фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона, как отношение конечного систолического объема (КСО) к конечному диастолическому объему (КДО); выражалась в процентах [1].

Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, USA) по протоколу производителя. Исследованы полиморфные варианты rs1860561 (2741+54G>A) гена *ATP2A2*, кодирующего Ca(2+)-АТФазу *SERCA2a*, и rs3766871 (5656G>A) гена рианодиновых рецепторов *RYR2*. Для амплификации ДНК использованы праймеры и сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки FAM и HEX, разработанные ООО “ТестГен” (Россия). Полимеразную цепную реакцию и дальнейший раунд температурного плавления дуплексов проводили на амплификаторе ДТ-96 (“ДНК-Технология”, Россия).

Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вейнберга при помощи критерия χ^2 Пирсона в онлайн-программе Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association (Institute of Human Genetics, German). Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 13). Для анализа количественных данных использовали тест Краскела-Уоллиса для трёх 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

Таблица 1

Тяжесть сердечной недостаточности у носителей разных генотипов rs1860561 гена *ATP2A2*

Параметр	Генотипы rs1860561 гена <i>ATP2A2</i>			p
	GG	GA	AA	
ХСН, ФК I, II, III, n (%)	7 (7,2); 60 (61,9); 30 (30,9)	15 (23,8); 30 (47,6); 18 (28,6)	1 (12,5); 4 (50,0); 3 (37,5)	0,041
Фракция выброса ЛЖ, Ме% (Q1; Q3)	64 (57; 68)	64 (60; 67)	54 (42; 62)	0,046
ГЛЖ, есть, нет, n (%)	29 (30,5), 66 (69,5)	15 (23,8), 48 (76,2)	3 (37,5), 5 (62,5)	0,484

Примечание: p — уровень значимости различий между группами разных генотипов: тест Краскела-Уоллиса при сравнении фракции выброса ЛЖ, точный тест Фишера при сравнении частот ХСН и ГЛЖ.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Тяжесть сердечной недостаточности у носителей разных генотипов rs3766871 гена *RYR2*

Параметр	Генотипы rs3766871 гена <i>RYR2</i>		p
	5656GG	5656GA	
ХСН, ФК I; II; III, n (%)	22 (13,9); 89 (56,4); 47 (29,7)	0; 3 (50,0); 3 (50,0)	0,599
Фракция выброса ЛЖ, Ме (Q1;Q3)%	64 (59; 68)	63 (61; 67)	0,963
ГЛЖ, есть; нет, n (%)	43 (27,6); 113 (72,4)	3 (50,0); 3 (50,0)	0,353

Примечание: p — уровень значимости различий между группами разных генотипов: тест Краскела-Уоллиса при сравнении фракции выброса ЛЖ, точный тест Фишера при сравнении частот ХСН и ГЛЖ.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

перцентили. Для сравнения качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (при ожидаемых частотах менее 5). Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450). Осуществлена оплата договора по разработке праймеров и подбору условий проведения реакции ПЦР для определения вариантов rs1860561 гена *ATP2A2* и rs3766871 гена *RYR2*; закупка готовых наборов и расходных материалов; приобретение оборудования для выделения ДНК.

Результаты

В исследуемой выборке больных ИБС и ХСН фракция выброса ЛЖ составила 64% (59; 68), что соответствует ХСН с сохраненной фракцией выброса [1]. У 23 (13,7%) пациентов диагностирована ХСН ФК I, фракция выброса ЛЖ составила 65% (61; 69). ХСН ФК II имели 94 (56,0%) пациентов, фракция выброса ЛЖ была 63% (53; 67). ХСН ФК III, с фракцией выброса ЛЖ 57% (49; 63), определена у 51 (30,3%) пациентов.

Частоты генотипов GG, GA, AA гена *ATP2A2* составили 97 (57,7%), 63 (37,5%) и 8 (4,6%), соответственно. Распространенность аллеля A составила 24%.

Генотип 5656GG гена *RYR2* выявлен у 158 (96,3%) пациентов и только в 6 (3,7%) случаях обнаружено

носительство генотипа 5656GA. В выборке отсутствовали пациенты с гомозиготным генотипом 5656AA. Частота аллеля 5656A составила 2%.

Распределение полиморфных вариантов гена *ATP2A2* и гена *RYR2* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (p=0,581 и p=0,811, соответственно). Частоты аллелей находились в диапазоне значений, представленных в “1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies” для европейских популяций. Отсутствовала гендерная специфичность в распределении генотипов вариантов rs1860561 и rs3766871. Группы носителей разных генотипов как гена *ATP2A2*, так и гена *RYR2* были сопоставимы по возрасту и частоте перенесенных случаев инфаркта миокарда.

Проведен анализ ассоциации исследуемых полиморфных вариантов гена *ATP2A2* и гена *RYR2* с тяжестью ФК ХСН, фракцией выброса ЛЖ и частотой гипертрофии ЛЖ. Обнаружено отсутствие различий между группами изучаемых генотипов по частоте гипертрофии ЛЖ.

Выявлена ассоциация варианта rs1860561 гена *ATP2A2* с фракцией выброса ЛЖ и тяжестью ФК ХСН. У носителей генотипа AA по сравнению с носителями аллеля G отмечено статистически значимое снижение сократительной функции миокарда (p=0,046). Но в то же время, по сравнению с группой носителей генотипа GA, среди носителей генотипа GG статистически значимо (p=0,041) чаще встречались пациенты с ХСН ФК II и, напротив, наиболее редко — с ФК I. Соответствующие данные представлены в таблице 1.

Кроме того, проведена оценка ассоциации полиморфного варианта rs1860561 гена *ATP2A2* с КСО и КДО левого желудочка. Эту оценку проводили отдельно для женской и мужской когорт выборки, так как значения и КСО, и КДО имеют выраженные гендерные особенности.

Среди женщин обнаружены статистически значимые различия между носителями генотипов по КСО и КДО ($p=0,030$ и $p=0,036$, соответственно). У носителей генотипа AA ($n=3$) КСО оказался значительно выше, чем у носителей генотипов GG ($n=36$) и GA ($n=19$): 83 (75; 88,5) мл vs 30 (22,5; 37,5) мл и 33 (25; 37) мл, соответственно. Такая же ситуация наблюдалась и при оценке КДО: 126 (123; 154,5) мл vs 87 (75; 104) мл и 97 (78; 101,5) мл.

Среди мужчин, являющихся носителями генотипов GG ($n=61$), GA ($n=44$), AA ($n=5$), показатели КСО и КДО составили, соответственно, 50 (42; 70,5) мл, 48 (39; 74) мл, 35 (34; 48) мл и 124 (110,5; 142) мл, 124 (101; 149) мл, 98 (87; 134) мл. В отличие от женщин, у мужчин при генотипе AA наблюдались более низкие значения КСО и КДО по сравнению с группами генотипов GG и GA, но эти различия, однако, не достигли статистической значимости ($p=0,277$ и $p=0,505$).

Для рассматриваемой выборки больных ИБС не удалось установить наличие ассоциации генотипов 5656GG и 5656GA варианта rs3766871 гена *RYR2* с фракцией выброса ЛЖ и с тяжестью ФК ХСН (табл. 2), а также показателями КСО и КДО.

Обсуждение

Известно, что при снижении содержания и/или активности $\text{Ca}(2+)\text{-ATP}$ азы (*SERCA2a*) нарушается обратный захват ионов $\text{Ca}(2+)$ во время расслабления кардиомиоцитов. Соответственно, это приводит к уменьшению количества систолического $\text{Ca}(2+)$, что, в свою очередь, является одним из механизмов формирования сократительной дисфункции миокарда и развитию сердечной недостаточности [8].

Полученные в нашем исследовании результаты указывают на то, что в патогенезе ХСН значимое место занимают полиморфные варианты генов $\text{Ca}(2+)\text{-транспортирующих}$ белков. Так, у больных ИБС генотип AA варианта rs1860561 гена *ATP2A2* оказался ассоциирован с более низким значением фракции выброса ЛЖ. При этом у женщин-носителей генотипа AA оказались значительно более высокие показатели КСО и КДО. Такой результат можно рассматривать как признак снижения сократимости сердечной мышцы. В то же время среди гомозигот GG, по сравнению с гетерозиготами, реже встречалась ХСН наименее тяжелого I ФК и, напротив, преобладала ХСН II ФК. Известно, что ХСН может

характеризоваться не только нарушением систолической функции миокарда, но и диастолической дисфункцией. Это обстоятельство вполне согласуется с нашими результатами о распределении ФК ХСН среди носителей разных генотипов. Кроме того, есть данные, что у больных ХСН с нарушениями ритма сердца, но с кардиовертером-дефибриллятором, вариант rs1860561 сопряжен с меньшим риском жизнеугрожающих аритмий [6]. Возможно, что в зависимости от коморбидной патологии или терапевтического подхода этот полиморфный вариант гена может выступать и как фактор риска, и как протективный элемент.

Хорошо известно, что каждый цикл работы сердца требует выброса $\text{Ca}(2+)$ из СПР через рецепторы *RYR2*. Нарушение функционирования рецепторов *RYR2* является фактором риска ХСН и гипертрофии [9]. В свою очередь, работа рианодиновых рецепторов может зависеть и от полиморфных вариантов соответствующего гена *RYR2*. В проведенном исследовании мы не выявили связи полиморфного варианта rs3766871 гена *RYR2* с ФК ХСН, фракцией выброса ЛЖ или гипертрофией ЛЖ. Однако было обнаружено, что среди больных ИБС частота аллеля 5656A составила только 2%. Этот результат дает основание предполагать, что носители этого аллеля могут элиминироваться из выборки больных ИБС в более раннем возрасте. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты исследования Ran Y, et al. (2010), в котором была показана ассоциация носительства аллеля 5656A варианта rs3766871 не только с желудочковыми аритмиями, но и с высоким риском внезапной сердечной смерти [10].

Заключение

Выявлена ассоциация носительства генотипа AA варианта rs1860561 гена *ATP2A2*, кодирующего $\text{Ca}(2+)\text{-ATP}$ азу *SERCA2a*, со снижением фракции выброса ЛЖ у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Кроме того, женщины-носители генотипа AA отличались значительно более высокими показателями КСО и КДО. В то же время в общей выборке пациентов среди гомозигот GG была наименее распространена ХСН ФК I. Отсутствовала сопряженность варианта rs3766871 гена *RYR2* с тяжестью ХСН.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Dushina AG, Libis RA. Late ventricular potentials in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(3):247-53. (In Russ.) Душина А. Г., Либис Р. А. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(3):247-53. doi:10.18786/2072-0505-2017-45-3-247-253.
3. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Kanev AF, et al. Differences in the force-interval relationship of isolated human myocardium with chronic coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus and the role of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Human Physiology*. 2017;43(1):54-60. doi:10.1134/S0362119716060025.
4. Dulhunty AF, Beard NA, Hanna AD. Regulation and dysregulation of cardiac ryanodine receptor (RyR2) open probability during diastole in health and disease. *J. Gen. Physiol*. 2012;140(2):87-92. doi:10.1085/jgp.201210862.
5. Makeeva OA, Zikov MV, Golubenko MV, et al. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya*. 2013;53(10):16-23. (In Russ.) Makeeva O. A., Зыков М. В., Голубенко М. В., и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2013;53(10):16-23.
6. Francia P, Adduci C, Ricotta A, et al. Common genetic variants in selected Ca²⁺ signaling genes and the risk of appropriate ICD interventions in patients with heart failure. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2013;38(3):169-77. doi:10.1007/s10840-013-9827-1.
7. Galati F, Galati A, Massari S. RyR2 QQ2958 genotype and risk of malignant ventricular arrhythmias. *Cardiology Research and Practice*. 2016;ID2868604. doi:10.1155/2016/2868604.
8. Kondratyeva DS, Afasyev SA, Kanev AF, et al. Maintenance of Ca²⁺-ATP-ase amount in sarcoplasmic reticulum cardiomyocytes in ischemic myocardium during short duration of diabetes mellitus course. *Russ J Cardiol*. 2014;(12):59-63. (In Russ.) Кондратьева Д. С., Афанасьев С. А., Канев А. Ф., и др. Сохранение содержания Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде при небольшом сроке заболевания сахарным диабетом. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(12):59-63. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-59-63.
9. Bround MJ, Wambolt R, Luciani DS, et al. Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and survival require calcium flux through cardiac ryanodine receptors *in vivo*. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(26):18975-86. doi:10.1074/jbc.M112.427062.
10. Ran Y, Chen J, Li N, et al. Common RyR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure. *Clinical Science*. 2010;119:215-23. doi:10.1042/CS20090656.