

Оригинальные исследования

© Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф., 2025
УДК 615.225.1/612.018.2

Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф.

Триггерный Ca^{2+} -зависимый механизм ранних возрастных нарушений сократительной функции сердца у крыс самцов и самок

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия,
ул. Балтийская, д. 8

Возрастные структурные и функциональные изменения в сердце мужчин диагностируются раньше, чем у женщин. Особенности механизмов, лежащих в основе половых различий развития возраст-ассоциированной электрической нестабильности и нарушения сократительной активности миокарда, остаются недостаточно изученными. **Цель исследования** — изучить половые особенности возрастных изменений транскрипционной активности генов белков, наиболее значимых для поддержания электрической стабильности и сократительной функции миокарда — $Ca_v1.2$, K_v1 каналов, рецепторов IP_3R и $RyR2$, белков SERCA, Plamb, CaM и Erac2.

Методика. Работу проводили на самцах и самках крыс породы Wistar в возрасте 4 и 18 мес. Методом ПЦР — анализа в предсердиях и левом желудочке молодых и пожилых крыс оценивали экспрессию генов, кодирующих вышеперечисленные белки.

Результаты. У крыс-самцов старение ассоциировано с более выраженными нарушениями экспрессии белков, участвующих в регуляции кальциевого обмена, чем у самок. В левом желудочке и предсердиях стареющих самцов выявлен значительный рост экспрессии генов белков потенциал-зависимых $Ca_v1.2$, $K_v1.1$ каналов, риадиноновых $RyR2$ и инозитол-трисфосфатных $IP_3R1,2,3$ рецепторов и регуляторов их активности — кальмодулина, Erac2, а также Ca^{2+} -АТФазы SERCA2 и фосфоламбана. У самок возрастные изменения экспрессии исследуемых генов в левом желудочке были минимальными: отмечено лишь повышение уровня мРНК белков Erac2 и CaM и, напротив, снижение $RyR2$ и IP_3R3 . Основные отклонения от показателей молодых самок выявлены в предсердиях, главным образом в правом: гиперэкспрессия каналов $K_v1.1$ и $Ca_v1.2$, рецепторов $RyR2$, IP_3R1 , IP_3R3 и белков Erac2 и CaM. У крыс обоего пола отмечено многократное снижение уровня мРНК каналов $K_v1.6$ типа.

Заключение. Предполагается, что триггерным механизмом возникновения ранних возрастных нарушений сердечного ритма и сократимости миокарда являются изменения транскрипционной активности генов, участвующих в регуляции кальциевого гомеостаза и электрической активности миокарда. Выраженность этих изменений в большей мере проявляется у особей мужского пола.

Ключевые слова: старение; половой диморфизм; экспрессия; сердце; риадиноновые рецепторы; $RyR2$; инозитол-1,4,5-трисфосфатные рецепторы; IP_3R ; кальмодулин; Erac 2; $Ca_v1.2$, $K_v1.1$, 1.3, 1.6 каналы; SERCA2; фосфоламбан

Для цитирования: Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф. Триггерный Ca^{2+} -зависимый механизм ранних возрастных нарушений сократительной функции сердца у крыс самцов и самок. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 5–16.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.5-16

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала — Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка материала — Суханова И.Ф.; написание текста — Кожевникова Л.М.; редактирование — Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все авторы.

Для корреспонденции: Кожевникова Любовь Михайловна, e-mail: lubovmih@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № FGFU-2025-0006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.07.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F.

Triggered Ca²⁺-dependent mechanism of early age-related impairments in cardiac contractile function in male and female rats

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

Age-related structural and functional changes in the heart are diagnosed earlier in males than in females. The mechanisms underlying sex differences in age-associated electrical instability and impaired myocardial contractility remain insufficiently studied. **Aim:** to investigate sex-specific age-related changes in the transcriptional activity of genes encoding key proteins maintaining electrical stability and myocardial contractility – Cav1.2, K_v1 channels, IP₃R and RyR2 receptors, and regulatory proteins SERCA2, phospholamban, calmodulin, and Epac2.

Materials and Methods. The study was conducted on male and female Wistar rats aged 4 and 18 months. Using PCR analysis, gene expression of the aforementioned proteins was evaluated in the atria and left ventricle of young and aged rats.

Results. In male rats, aging was associated with more pronounced disruptions in calcium-handling proteins compared to females. In aged males, significant upregulation of genes encoding voltage-gated Ca_v1.2 and K_v1.1 channels, ryanodine RyR2 receptors, inositol trisphosphate IP3R1, IP3R2, IP3R3 receptors, and their regulators – calmodulin, Epac2, sarcoplasmic Ca²⁺-ATPase (SERCA2), and phospholamban – was observed in the left ventricle and atria. In females, age-related gene expression changes in the left ventricle were minimal, with only increased mRNA levels of Epac2 and CaM, and reduced RyR2 and IP3R3. Major deviations from young females were detected in the atria, particularly the right atrium: hyperexpression of K_v1.1 and Ca_v1.2 channels, RyR2, IP₃R1, IP₃R3 receptors, and Epac2, CaM proteins. Both sexes showed marked reduction in K_v1.6 channel mRNA levels. **Conclusion:** Age-related disruptions in cardiac rhythm and myocardial contractility are proposed to be triggered by altered transcriptional activity of genes regulating calcium homeostasis and electrical myocardial activity. These changes are more pronounced in males.

Keywords: aging; sexual dimorphism; expression; heart; ryanodine receptors; RyR2; inositol-1,4,5-trisphosphate receptors; IP3R; calmodulin; Epac2; Ca_v1.2, K_v1.1, 1.3, 1.6 channels; SERCA2; phospholamban

For citation: Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F. Triggered Ca²⁺-Dependent Mechanism of Early Age-Related Impairments in Cardiac Contractile Function in Male and Female Rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(4): 5–16

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.5-16

Authors' contributions: concept and design of the study, material collection and processing – Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F.; preparation of illustrative material, statistical analysis – Sukhanova I.F.; writing, editing the text – Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Lyubov M. Kozhevnikova, Doctor of Medical Sciences, Major scientific researcher of the Laboratory of Chronic Inflammation and Microcirculation Institute of General Pathology and Pathophysiology Russian Academy of Sciences, e-mail: lubovmih@yandex.ru

Information about the authors:

Kozhevnikova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-1323-6472>Sukhanova I.F., <https://orcid.org/0000-0002-1220-2596>**Funding.** The study was carried out as part of a state assignment № FGFU-2025-0006.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 28.07.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Введение

С увеличением продолжительности жизни населения планеты возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Изменения на уровне экспрессии генов белков, принимающих участие в регуляции внутриклеточной сигнализации и функ-

циональной активности клеток, играют важную роль в инициации процессов старения клеток, тканей и органов [2–4]. Показано, что в процессе физиологического старения целостность структуры миокарда в большей степени сохраняется в женском организме, что может быть одной из причин различия в продолжительности жизни женщин и мужчин [5, 6]. У пожилых людей возрастает частота и тяжесть мерцательных аритмий,

которая играет критическую роль в генезе внезапной сердечной смерти. Частота возникновения фибрилляций предсердий (Atrial fibrillation, AF) у пожилых мужчин выше, чем у женщин [7, 8]. Полагают, что это связано с более ранним поражением коронарных артерий у мужчин. У женщин AF диагностируется в более пожилом возрасте, чем у мужчин, но у них высок риск развития связанных с AF осложнений [5, 9]. В экспериментах на крысах также продемонстрировано, что возрастные структурные и функциональные изменения в сосудах и миокарде у самцов развиваются раньше, чем у самок. Полагают, что это связано с дефицитом тестостерона, который может вызвать аритмогенную утечку ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулама (sarcoplasmic reticulum, SR) [10].

Поддержание внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} имеет решающее значение не только в регуляции процессов возбуждения и сокращения, но и транскрипции генов. В кардиомиоцитах активация потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, главным образом $\text{Ca}_v1.2$ типа, контролирует поступление Ca^{2+} в клетку, что необходимо для формирования потенциала действия и инициации многочисленных сигнальных каскадов [11]. Важнейшую роль в регуляции кальциевого гомеостаза играют встроенные в мембрану SR инозитол-1,4,5-трифосфатные (IP_3R) и рианодиновые (RyR) рецепторы [12–14]. С дисфункцией этих рецепторов/каналов связывают нарушения тонуса сосудов и сердечного ритма [15, 16]. Активность IP_3Rs и RyRs стимулируется многими эндогенными молекулами, которые действуют через сопряженные с G-белками рецепторы (G protein-coupled receptors – GPCR), и модулируется Ca^{2+} , кальмодулином (CaM), протеинкиназами A и G (PKA и PKG), активными формами кислорода и другими факторами. Агонисты, действующие через Gs-белок, активируют аденилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата (сAMP), активации PKA и сAMP-связывающих белков Ерас (Exchange Proteins Directly Activated by сAMP), последующему фосфорилированию IP_3Rs и RyRs и изменению их активности [11, 17].

Эффективность кальций-индуцированного высвобождения Ca^{2+} из SR в кардиомиоцитах обусловлена морфологической близостью $\text{Ca}_v1.2$ -каналов с RyR2-рецепторами. Поступление внеклеточного Ca^{2+} в цитозоль и его связывание с RyR2 инициирует возникновение искр Ca^{2+} (Ca^{2+} spark) и сокращение сердечной мышцы [18]. После сокращения уровень $\text{Ca}^{2+}_{\text{цит.}}$ снижается за счет его обратного захвата в SR, опосредованного Ca^{2+} -АТФазе сарко/эндоплазматического ретикулама (SERCA). Активность SERCA регулируется ингибирующим белком

фосфоламбаном (Plamb). Агонисты β -адренорецепторов активируют протеинкиназу А (PKA) и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (CaMKII), которые фосфорилируют $\text{Ca}_v1.2$, RyR2, Plamb и тропонин I, что обеспечивает реализацию положительных инотропных и лузитропных эффектов симпатической стимуляции [18, 19]. Старееющее сердце характеризуется сниженной реакцией на симпатическую стимуляцию и высоким риском развития аритмий. Полагают, что связанное с возрастом снижение функциональной активности синоатриального узла обусловлено уменьшением экспрессии основного Ca^{2+} -проводящего канала SR – RyR2, а также с изменением экспрессии других ионных каналов – Nav1.5, Nav β 1, Cav1.2, Kv1.5 и HCN1 [20–22]. В настоящей работе представлены данные о ранних возрастных изменениях транскрипционной активности генов, наиболее значимых для поддержания сократительной функции миокарда: – $\text{Ca}_v1.2$, Kv1.1, 1.3, 1.6 – каналов, рецепторов IP_3R и RyR2, белков SERCA, Plamb, CaM и Ерас. Оценена зависимость этих изменений от половой принадлежности и их потенциальная роль в формировании возрастной патологии сердца.

Методика

Работа выполнена на беспородных крысах – самцах и самках породы Вистар в возрасте 4 и 18 мес. Условия содержания животных соответствовали приказу МЗ РФ № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 23.08.2010 и этическим нормам, изложенным в Правилах лабораторной практики (GLP) и Хельсинкской декларации (2000). Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Этического комитета Института общей патологии и патофизиологии и утверждено Комитетом по этике (протокол № 1а от 02.10.2020).

Крысы были рандомизированы на 4 группы: 1-я группа – самцы в возрасте 4 мес. (молодые, $n = 14$); 2-я группа – самцы в возрасте 18 мес. (возрастные, $n = 14$); 3-я группа – самки в возрасте 4 мес. (молодые, $n = 13$); 4-я группа – самки в возрасте 18 мес. (возрастные, $n = 13$). Наркотизированных (25%-ный раствор уретана, 4 мл/кг) крыс декапитировали, извлекали фрагменты сердца и грудного отдела аорты. Ткани помещали в раствор RNAlater (Ambion, США) и хранили до выделения РНК при температуре -20°C . Ткани перетирали в жидком азоте. Выделение РНК из тканей проводили с помощью набора GeneJET™ (Thermo Fisher Scientific Inc., США) согласно протоколу производителя. Концентрацию суммарной РНК в образцах определяли на спектрофотометре NanoDrop® ND-1000

(Thermo Fisher Scientific Inc., США). Выделенную суммарную РНК для предотвращения контаминации геномной ДНК обрабатывали ДНКазой I (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Синтез кДНК проводили с помощью набора RevertAid™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., США) согласно протоколу производителя. ПЦР-РВ проводили с помощью набора qPCRMix-HS (Евроген, Россия), используя праймеры и флуоресцентные зонды (ДНК-синтез, Россия), согласно протоколам производителей на амплификаторе CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Полученные значения экспрессии для каждого исследуемого гена нормировали на значение экспрессии референсного гена. В качестве референсного гена использовали ген β-актина. Уровень экспрессии гена β-актина между сравниваемыми группами (крысы 4 и 18 мес.) в условиях наших экспериментов оставался неизменным. Экспрессию гена-мишени оценивали в относительных единицах по изменению соотношения уровней мРНК исследуемого белка и β-актина. Объектами исследования были гены *Kcnab1* (K_v1.1), *Kcna3* (K_v1.3) и *Kcna6* (K_v1.6), *CACNA1C* (Ca_v1.2) каналов, *Ryr2* (*Ryr2*), *Itp1*, *Itp2*, *Itp3* (трех типов IP₃R рецепторов), *ATP2A2*, *PLN*, CaM и *Rapgef4*, кодирующие, соответственно, белки SERCA2, Plamb, CaM и Erac2.

Предварительную обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения, прилагаемого к прибору. Дальнейшую обработку проводили в приложении Microsoft Excel с использованием алгоритма 2^{-ΔΔCt}. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Graph Pad Prism 8. Для сравнения средних значений и оценки статистических различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Предварительно была выполнена проверка соответствия выборок нормальному распределению. Расхождения считались достоверными при *p* < 0,05. Данные представлены в виде медианы с первым и третьим квартилями – Me (Q1; Q3). Принятый уровень значимости составлял 5%.

Результаты

Потенциал-зависимые калиевые каналы (K_v1.1, K_v1.3 и K_v1.6 типа). Установлено, что во всех отделах стареющего сердца крыс – самцов возрастает уровень экспрессии гена *Kcnab1* и снижается – *Kcna6*, ответственных за синтез соответственно каналов K_v1.1 и K_v1.6 типов. Содержание мРНК K_v1.3 канала было повышено в левом желудочке и снижено в правом предсердии возрастных самцов (рис. 1, а/а).

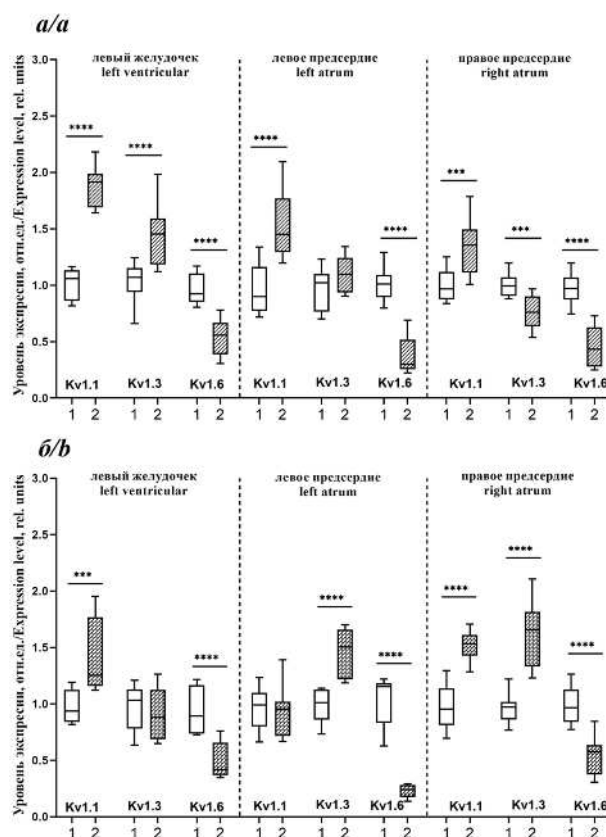


Рис. 1. Возрастные изменения уровня мРНК потенциал-зависимых калиевых каналов K_v1.1, K_v1.3 и K_v1.6 типа в левом желудочке, левом и правом предсердиях сердца крыс-самцов (а) и самок (б). По оси абсцисс цифрой 1 обозначена группа крыс в возрасте 4 мес., цифрой 2 – в возрасте 18 мес. Здесь и далее значение экспрессии для каждого исследуемого гена нормировали на экспрессию референсного гена β-актина в том же образце ткани. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в долях от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс самцов или самок, принятого за 1. ****p* < 0,001; *****p* < 0,0001 по сравнению с контролем (крысы 4 мес.).

Fig. 1. Age-related changes in mRNA levels of voltage-gated potassium channels K_v1.1, K_v1.3, K_v1.6 in the left ventricle, left atrium, and right atrium of male (a) and female (b) rat hearts. On the x-axis, group 1 represents rats aged 4 months (young), and group 2 represents rats aged 18 months (aged). Throughout the study, expression levels of each target gene were normalized to the reference gene β-actin within the same tissue sample. The mRNA content of each target protein is expressed as a fraction of the average level in young male or female rats (4 months old), set as 1. ****p* < 0.001; *****p* < 0.0001 compared to controls (4-month-old rats).

У самок высокий уровень экспрессии генов K_v1.1 – каналов отмечен в левом желудочке и правом предсердии (рис. 1, б/б). Как и у самцов, во всех отделах сердца самок наблюдалось значительное снижение уровня экспрессии K_v1.6 каналов. В процессе старения самок в пра-

вом и левом предсердиях выявлено высокое содержание мРНК $K_v1.3$ (рис. 1, б/б).

Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа ($Ca_v1.2$). Как показано на рис. 2, а/а в процессе старения у крыс самцов в левом желудочке и предсердиях значительно возрастает уровень экспрессии гена *CACNA1C*, кодирующего порообразующую субъединицу α_1C , которая содержит датчик напряжения, а также вспомогательные β_2b , $\alpha_2\delta$, γ -субъединицы, модулирующие биофизические и транспортные свойства канала [23].

В отличие от самцов, у возрастных крыс-самок уровень экспрессии гена *CACNA1C* в левом желудочке оставался неизменным, в то время как в левом предсердии выявлено снижение экспрессии данного гена (рис. 2, б/б). В правом предсердии самок, как и в сердце стареющих самцов, уровень мРНК канала $Ca_v1.2$ был значительно выше, чем в сердце молодых крыс (рис. 2).

Рианодиновые рецепторы 2-го типа (*Ryr2*). В левом желудочке и предсердиях стареющего сердца крыс-самцов выявлен высокий уровень экспрессии гена *Ryr2* (рис. 3, а). В отличие от самцов, в процессе старения у самок только в правом предсердии выявлено значительное увеличение содержания мРНК *Ryr2* рецепторов по сравнению с аналогичными показателями в сердце молодых самок (рис. 3, б/б).

Инозитол-1,4,5-трисфосфатные рецепторы (IP_3R 1,2,3 типов). Установлено, что в левом желудочке сердца возрастных крыс-самцов возрастает экспрессия генов *Itrp1*, *Itrp2*, *Itrp3* трех типов IP_3R ; в левом предсердии – только IP_3R1 , в правом предсердии – IP_3R3 рецепторов (рис. 4, а/а). В отличие от самцов, в стареющем сердце самок в левом желудочке наблюдается снижение содержания мРНК рецепторов IP_3R3 типа (рис. 4, б/б). В предсердиях возрастных самок выявлен высокий уровень экспрессии IP_3R3 , а в правом предсердии – еще и IP_3R1 (рис. 4, б/б), что свидетельствует о локальной гетерогенности экспрессии изоформ IP_3R в стареющих сердцах [24].

SERCA2 и *Plamb*. У возрастных крыс самцов в левых отделах сердца был зафиксирован повышенный уровень экспрессии генов *ATP2A2* и *PLN*, ответственных за синтез SERCA2a и *Plamb* (рис. 5, а/а). В правом предсердии возрастных самцов содержание мРНК для SERCA2a и *Plamb* оставалось неизменным. В отличие от самцов, в левом предсердии самок наблюдается значительное снижение экспрессии генов *ATP2A2* и *PLN* (рис. 5, б/б).

CaM и *Eras2*. В процессе старения в левом желудочке и предсердиях крыс обоего пола значительно возрастает экспрессия гена *Calml1*, ответственного за синтез CaM. Содержание мРНК для CaM в сердце возрастных крыс увеличивается в среднем в 1,5–2 раза по сравнению

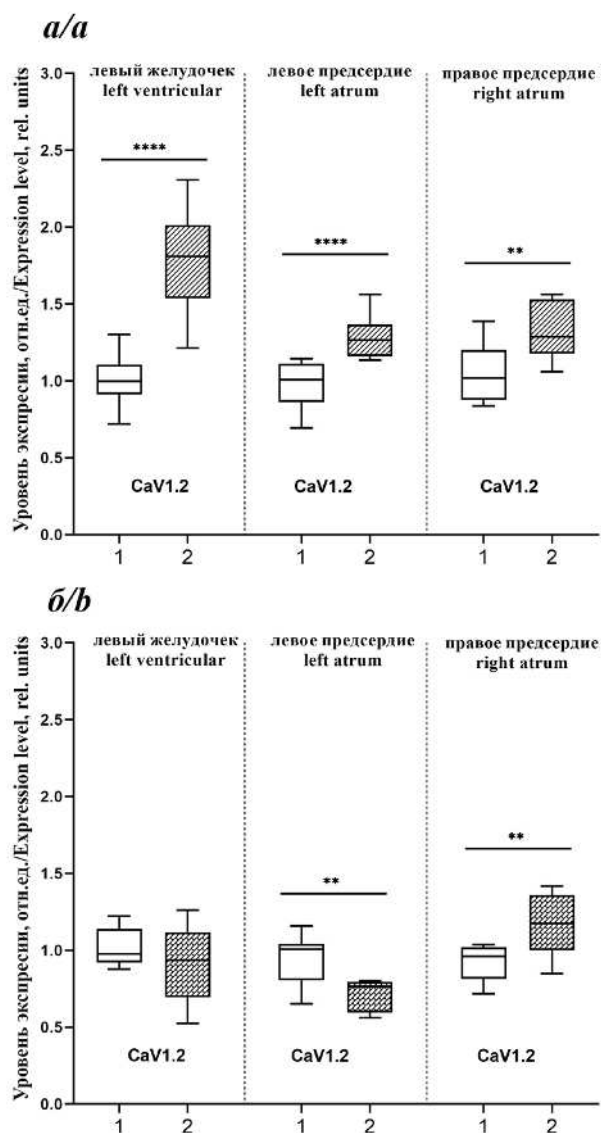


Рис. 2. Возрастные изменения уровня мРНК потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа ($Ca_v1.2$) в левом желудочке, левом и правом предсердиях сердца крыс самцов (а) и самок (б). По оси абсцисс цифрой 1 обозначена группа крыс в возрасте 4 мес, цифрой 2 – в возрасте 18 мес. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в долях от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс самцов или самок, принятого за 1. ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес.).

Fig. 2. Age-related changes in mRNA levels of voltage-gated L-type calcium channels ($Ca_v1.2$) in the left ventricle, left atrium, and right atrium of male (a) and female (b) rat hearts. On the x-axis, group 1 represents rats aged 4 months, and group 2 represents rats aged 18 months. The mRNA content of each target protein is expressed as a fraction of the average level in young male or female rats, set as 1. ** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$ compared to controls (4-month-old rats).

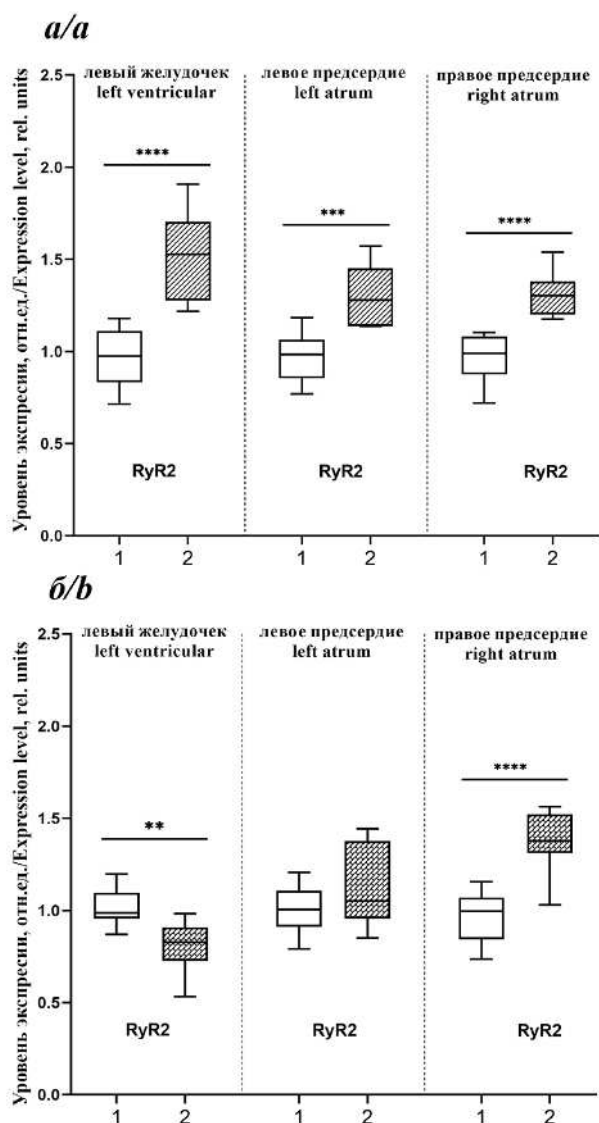


Рис. 3. Возрастные изменения уровня мРНК рианодиновых рецепторов 2 типа (Ryr2) в левом желудочке, левом и правом предсердиях сердца крыс самцов (а) и самок (б). По оси абсцисс цифрой 1 обозначена группа крыс в возрасте 4 мес., цифрой 2 – в возрасте 18 мес. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в долях от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс-самцов или самок, принятого за 1. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес.).

Fig. 3. Age-related changes in mRNA levels of ryanodine receptors type 2 (Ryr2) in the left ventricle, left atrium, and right atrium of male (a) and female (b) rat hearts. On the x-axis, group 1 represents rats aged 4 months, and group 2 represents rats aged 18 months. The mRNA content of each target protein is expressed as a fraction of the average level in young male or female rats, set as 1. ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ compared to controls (4-month-old rats).

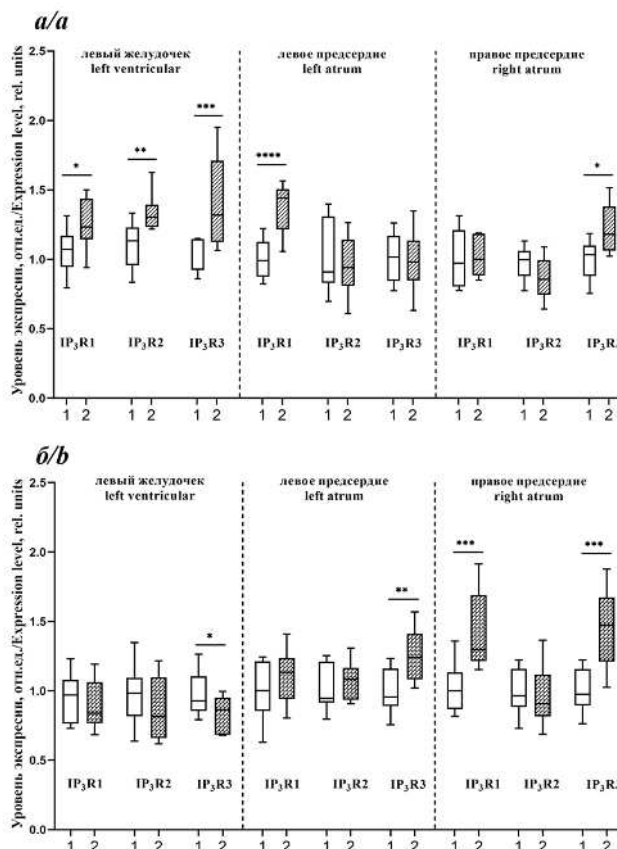


Рис. 4. Возрастные изменения уровня мРНК инозитол-1,4,5-трифосфатных рецепторов (IP3R1,2,3) в левом желудочке, левом и правом предсердиях сердца крыс-самцов (а) и самок (б). По оси абсцисс цифрой 1 обозначена группа крыс в возрасте 4 мес., цифрой 2 – в возрасте 18 мес. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в долях от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс-самцов или самок, принятого за 1. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес.).

Fig. 4. Age-related changes in mRNA levels of inositol-1,4,5-trisphosphate receptors (IP3R1,2,3) in the left ventricle, left atrium, and right atrium of male (a) and female (b) rat hearts. On the x-axis, group 1 represents rats aged 4 months, and group 2 represents rats aged 18 months. The mRNA content of each target protein is expressed as a fraction of the average level in young male or female rats, set as 1. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ compared to controls (4-month-old rats).

с контролем (рис. 6). У возрастных самцов во всех отделах сердца выявлен высокий уровень экспрессии гена *Rargef4*, о чем свидетельствует более чем двукратное увеличение содержания мРНК для белка *Eras2* (рис. 6, а/а). У возрастных крыс-самок в сердце так же, как и у самцов, выявлен высокий уровень экспрессии белка *Eras2* (рис. 6, б/б).

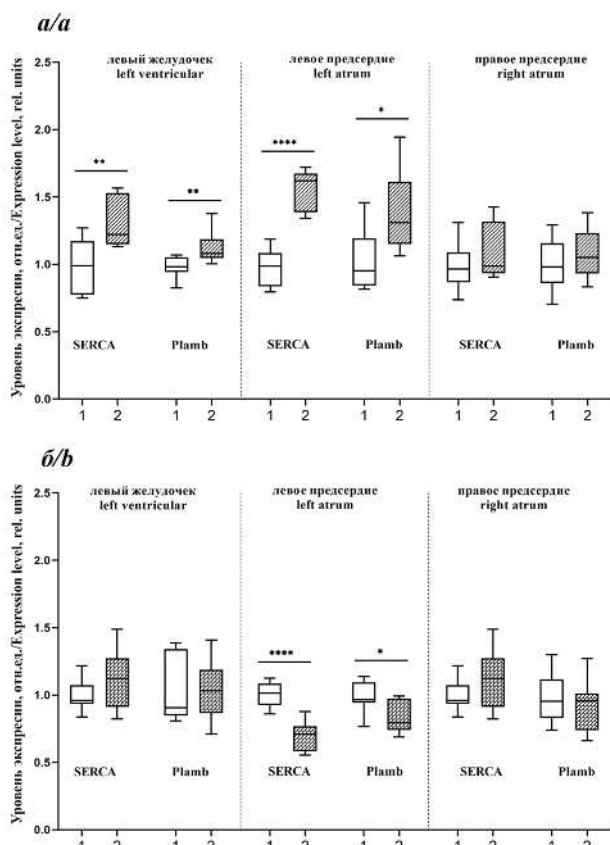


Рис. 5. Возрастные изменения уровня мРНК белков SERCA2 и фосфоламбана (Plamb) в левом желудочке, левом и правом предсердиях сердца крыс-самцов (а) и самок (б). По оси абсцисс цифрой 1 обозначена группа крыс в возрасте 4 мес., цифрой 2 – в возрасте 18 мес. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в долях от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс-самцов или самок, принятого за 1. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес.).

Fig. 5. Age-related changes in mRNA levels of SERCA2 and phospholamban (Plamb) proteins in the left ventricle, left atrium, and right atrium of male (a) and female (b) rat hearts. On the x-axis, group 1 represents rats aged 4 months, and group 2 represents rats aged 18 months. The mRNA content of each target protein is expressed as a fraction of the average level in young male or female rats, set as 1. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$ compared to controls (4-month-old rats).

Обсуждение

Старение – естественный процесс увядания функциональной активности организма на уровне всех систем и органов, что приводит к перепрограммированию профиля экспрессии генов, направленных в первую очередь на поддержание жизнедеятельности в условиях меняющихся потребностей организма, т.е. носящих адаптивный

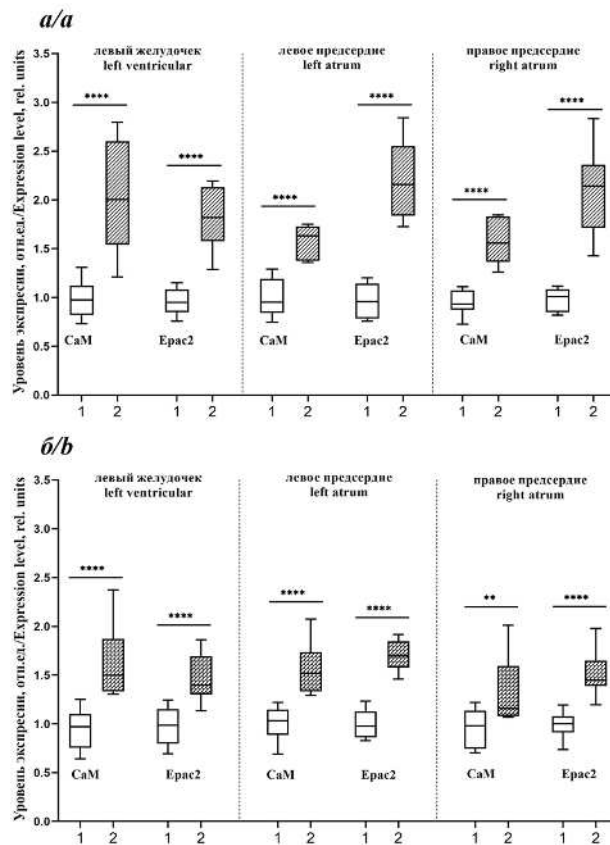


Рис. 6. Возрастные изменения уровня мРНК белков кальмодулина (CaM) и Epac2 в левом желудочке, левом и правом предсердиях сердца крыс-самцов (а) и самок (б). По оси абсцисс цифрой 1 обозначена группа крыс в возрасте 4 мес., цифрой 2 – в возрасте 18 мес. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в долях от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс самцов или самок, принятого за 1. ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес.).

Fig. 6. Age-related changes in mRNA levels of calmodulin (CaM) and Epac2 proteins in the left ventricle, left atrium, and right atrium of male (a) and female (b) rat hearts. On the x-axis, group 1 represents rats aged 4 months, and group 2 represents rats aged 18 months. The mRNA content of each target protein is expressed as a fraction of the average level in young male or female rats, set as 1. ** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$ compared to controls (4-month-old rats).

характер. Важнейшую роль в этих процессах играет цитозольный и ядерный Ca^{2+} сигналинг. Электрическую нестабильность и сократительную дисфункцию стареющего миокарда связывают с измененной функцией ионных каналов и нарушением кальциевого гомеостаза. Калиевые каналы K_v1 играют ключевую роль в поддержании нормальной сердечной функции, участвуя в процессах, связанных с реполяризацией кардиомиоцитов, что критически важно для

поддержания стабильного сердечного ритма и предотвращения развития аритмий [25, 26]. В обеспечение реполяризации мембран важнейший вклад вносят $K_v1.6$ каналы, ответственные за выход K^+ из клетки. Активация каналов $K_v1.6$ способствует быстрому выходу калия, что сокращает продолжительность потенциала действия и уменьшает вероятность возникновения аритмий [27]. Выявленный крайне низкий уровень экспрессии гена *Kcna6* (каналов $K_v1.6$) во всех отделах стареющего сердца крыс обоего пола может свидетельствовать о высокой предрасположенности к электрической нестабильности кардиомиоцитов. На фоне многократного снижения экспрессии $K_v1.6$ увеличение уровня мРНК для каналов $K_v1.1$ типа (рис. 1), по-видимому, является проявлением компенсаторного механизма. Несмотря на то, что каналы $K_v1.1$ типа присутствуют в малых количествах в клетках синоатриального узла и генерируют лишь небольшие токи, они оказывают значительное влияние на сердечный ритм. Показано, что $K_v1.1$ контролируют реполяризацию не только в предсердиях, но и в желудочках сердца [25, 28].

В кардиомиоцитах $Ca_v1.2$ каналы являются основным источником входа Ca^{2+} при деполяризации во время потенциала действия. Непосредственная близость $Ca_v1.2$ каналов с RyR2 рецепторами является морфологическим условием эффективного Ca^{2+} -индуцированного высвобождения кальция из SR, возникновения искр Ca^{2+} и сокращения сердечной мышцы [18, 29]. Выявленные в ходе исследования возрастные изменения экспрессии гена *SACNA1C* каналов $Ca_v1.2$ зависели от пола крыс: наблюдалось значительное увеличение содержания мРНК $Ca_v1.2$ каналов во всех отделах сердца у самцов, у стареющих самок – только в правом предсердии (рис. 2). Предполагается, что повышение экспрессии $Ca_v1.2$ каналов в сердце возрастных крыс может приводить к увеличению частоты возникновения искр Ca^{2+} , нарушению сердечного ритма (в большей степени у самцов) и быть предиктором развития возрастной сердечной патологии.

Ключевыми внутриклеточными структурами, реализующими воздействие симпатической нервной системы на миокард, являются RyR2- рецепторы. Нами выявлен высокий уровень экспрессии гена *RyR2* в левом желудочке и предсердиях возрастных крыс-самцов, в то время как в сердце самок – только в правом предсердии. Установлено, что чрезмерное повышение активности RyR2 приводит к серьезным нарушениям кальциевого обмена в кардиомиоцитах, способствуя развитию сердечной недостаточности и желудочковых аритмий [30].

В сердцах стареющих крыс обоего пола продемонстрирована гиперэкспрессия генов белков CaM и *Eras2* – модуляторов активности RyR2. В кардиомиоцитах CaM ре-

гулирует активность RyR2 путем прямого взаимодействия с ними и через CaMKII [31]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрирована ключевая роль CaM в механизмах развития гипертрофии сердца. Подавление экспрессии гена CaM с помощью микроРНК оказывает выраженное антигипертрофическое действие [32]. Точечные мутации в CaM-связывающем домене RyR2 (*W3587A / L3591D / F3603A*) у мышей приводят к тяжелой гипертрофии сердца, резкому снижению инотропной функции левого желудочка и ранней смерти животных [33]. Ранее мы показали, что гиперэкспрессия CaM и *Eras2* может выступать в качестве триггера аритмогенеза при алкогольной кардиомиопатии [34]. Установлено, что активация *Eras2* и PKA в равной степени способствует возникновению β AR-индуцированных аритмий в результате повышенной (патологической) утечки Ca^{2+} из SR в диастолу [35]. Полученные нами данные о половых различиях экспрессии генов RyR2, CaM и *Eras2* в сердцах возрастных животных позволяют предположить, что у самцов вероятность развития гипертрофии миокарда и возникновения желудочковых и предсердных аритмий значительно выше, чем у самок (рис. 3, 6/б).

Если роль RyR2 в реализации электромеханического сопряжения кардиомиоцитов очевидна, то до настоящего времени нет четкого представления о вкладе IP_3Rs в этот процесс. В предсердиях экспрессируется значительно больше IP_3Rs , чем в желудочках. В физиологических условиях доля IP_3R -индуцированного высвобождения Ca^{2+} из SR незначительна, что делает их вклад в увеличение $[Ca^{2+}]_{цит}$ и регуляцию процесса электромеханического сопряжения кардиомиоцитов минимальным [24]. Более очевидна роль IP_3Rs в формировании патофизиологических процессов – аритмогенеза и гипертрофии миокарда. В сердце IP_3R1 локализуется преимущественно в проводящих, а IP_3R2 – в сократительных кардиомиоцитах. Рецепторы IP_3R1 и IP_3R2 в SR находятся в непосредственной близости от сарколеммы и в тесной связи с RyRs [36–38]. IP_3Rs могут влиять на процесс электромеханического сопряжения в результате возникновения локальных Ca^{2+} спарков, которые могут передаваться на расположенные рядом RyR2 и усиливать ответ CICR (calcium induced calcium release) [39].

В настоящем исследовании выявлены половые различия возрастных изменений уровня экспрессии генов *Itp1*, *Itp2*, *Itp3* типов IP_3Rs . У возрастных самцов в левом желудочке возрастает уровень экспрессии IP_3R1 , IP_3R2 и IP_3R3 , а в желудочке самок, напротив, выявлено снижение содержания мРНК IP_3R3 . Зафиксирован рост экспрессии в левом предсердии самцов IP_3R1 , самок – IP_3R3 ; в правом предсердии самцов – IP_3R3 , самок – IP_3R1 и IP_3R3 . Это свидетельствует о локальной гетерогенности экспрессии изоформ

IP₃Rs в стареющем сердце, что, по-видимому, обусловлено различиями в их физиологических функциях [12, 14, 24]. Полагают, что IP₃R-вызванная активация RyR2, Ca_v1.2 каналов и Na⁺/Ca²⁺ обменника может приводить к фибрилляции предсердий [38]. Полученные результаты о гиперэкспрессии генов IP₃R, RyR2, Ca_v1.2 каналов в сердце возрастных крыс – самцов подтверждают вышеизложенное предположение о более высоком риске развития аритмий у стареющих особей мужского пола.

Имеются убедительные данные о причастности IP₃R2 к развитию гипертрофии миокарда в условиях повышенной экспрессии этих рецепторов и/или их чрезмерной активации в результате агонист-индуцированного сигналинга от GPCR. Этот механизм реализуется на уровне ядерных мембран (nuclear envelope, NE) [40, 41]. В кардиомиоцитах желудочков IP₃R2 сконцентрированы в NE и ассоциированы с CaM, CaMKII [42]. Считается, что центральную роль в регуляции экспрессии генов в кардиомиоцитах играет локальный прирост [Ca²⁺]_{нук.} [40, 43]. Наличие локальных Ca²⁺-зависимых механизмов IP₃R2-опосредованной регуляции проницаемости ядерных пор для трафика транскрипционных факторов в кардиомиоцитах предполагает вовлеченность IP₃R2 в развитие патологической гипертрофии левого желудочка у возрастных крыс-самцов. В пользу данного предположения свидетельствует высокий уровень экспрессии IP₃R2, а также CaM в кардиомиоцитах левого желудочка.

Судя по результатам исследования, в отличие от самцов, у самок на ранних этапах старения риск развития желудочковых аритмий, как и гипертрофии миокарда, минимален. Вместе с тем, у возрастных самок не исключена вероятность развития фибрилляции предсердий, на что косвенно указывает высокий уровень экспрессии IP₃R1 и IP₃R3 в правом предсердии. Повышение уровня IP₃Rs было отмечено в кардиомиоцитах предсердий у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий [44, 45]. Роль IP₃R3-изоформы рецепторов в регуляции сердечной деятельности в норме и при патологии менее изучена. В экспериментах на клетках HeLa и COS-7 продемонстрировано их модулирующее действие на генерацию Ca²⁺-осцилляций. IP₃R1 и IP₃R3 играют противоположные роли в генерации колебаний Ca²⁺. Авторы предполагают, что IP₃R3 функционирует как анти-Ca²⁺-осциллятор [46]. Возможно, выявленное повышение экспрессии гена рецепторов IP₃R3 в сердце возрастных крыс является проявлением компенсаторной реакции в ответ на значительный рост экспрессии IP₃R1 типа.

Если вышеописанные ионные каналы, RyR, IP₃R и Ca²⁺-связывающие белки участвуют в обеспечении притока Ca²⁺ в цитозоль, то вход Ca²⁺ в SR в кардиомиоцитах осуществляется с помощью АТФазного кальциевого насоса SERCA2, работающего за счёт гидролиза

АТФ. SERCA2 переносит Ca²⁺ в просвет SR против градиента концентрации Ca²⁺, и этот процесс энергоёмкий, требующий приблизительно 15% от общего потребления энергии сердцем [47, 48]. Сродство SERCA2 к Ca²⁺ и, следовательно, его насосная активность отрицательно регулируется ингибирующим белком Plamb. В нефосфорилированном состоянии Plamb ингибирует SERCA2, тогда как его фосфорилирование снижает это ингибирование [49, 50]. Имеющиеся сведения о возрастных изменениях содержания мРНК и белка SERCA2 и Plamb противоречивы [51]. Снижение активности SERCA2 связывают с возраст-ассоциированным увеличением экспрессии гена Pamb [52]. При сердечной недостаточности дефицит поглощения Ca²⁺ SR в кардиомиоцитах также связывают со снижением экспрессии и активности SERCA2 [53]. Полагают, что для правильной работы сердца человека необходим баланс между отсутствием и избыточным Pamb-зависимым ингибированием SERCA2 [54]. В экспериментах на трансгенных мышцах было показано, что сверхэкспрессия гена *PLN* приводит к снижению сократительных параметров сердца в результате уменьшения сродства SERCA2 к Ca²⁺ [55]. Выявленные нами изменения уровня экспрессии генов Pamb и SERCA2 зависели от пола животного: в левых отделах сердца возрастных самцов значительно возрастает экспрессия SERCA2 и Pamb, в то время как в левом предсердии самок выявлено значительное снижение экспрессии данных генов (рис. 5). По-видимому, на ранних этапах старения в сердце крыс сохраняется баланс в системе Pamb-SERCA2, что существенно не оказывает негативного влияния на сродство SERCA2 к Ca²⁺.

Заключение

Таким образом, триггерным механизмом возникновения ранних возрастных нарушений сердечного ритма и сократимости миокарда являются изменения транскрипционной активности генов, участвующих в регуляции кальциевого гомеостаза и электрической активности миокарда. Наиболее выраженные отклонения от показателей молодых животных обнаружены в левом желудочке и левом предсердии у возрастных крыс-самцов, о чем свидетельствует высокий уровень экспрессии исследуемых генов (рис. 7). Изменения в левых отделах сердца возрастных самок были незначительными, а динамика экспрессии генов Ca_v1.2, RyR2, IP₃R3, SERCA2 и Plamb противоположным образом отличалась от динамики в сердце самцов (рис. 7). Предположено, что вероятность раннего возникновения желудочковых и предсердных аритмий и развития гипертрофии миокарда у возрастных самцов обусловлена более выраженными изменениями Ca²⁺-зависимых механизмов по сравнению

с самками. У самок основные изменения транскрипционной активности исследуемых генов касались предсердий, в большей мере правого, где гиперэкспрессия потенциал-зависимых Ca_v1.2, K_v1.1 каналов, рецепторов IP₃R, RyR2 и их модуляторов CaM и Epac2 указывает на предрасположен-

ность к развитию фибрилляции предсердий. Полученные данные свидетельствуют о необходимости при разработке схем ранней профилактики и лечения возрастной сердечно-сосудистой патологии учитывать половые особенности механизмов старения сердца и сосудов.

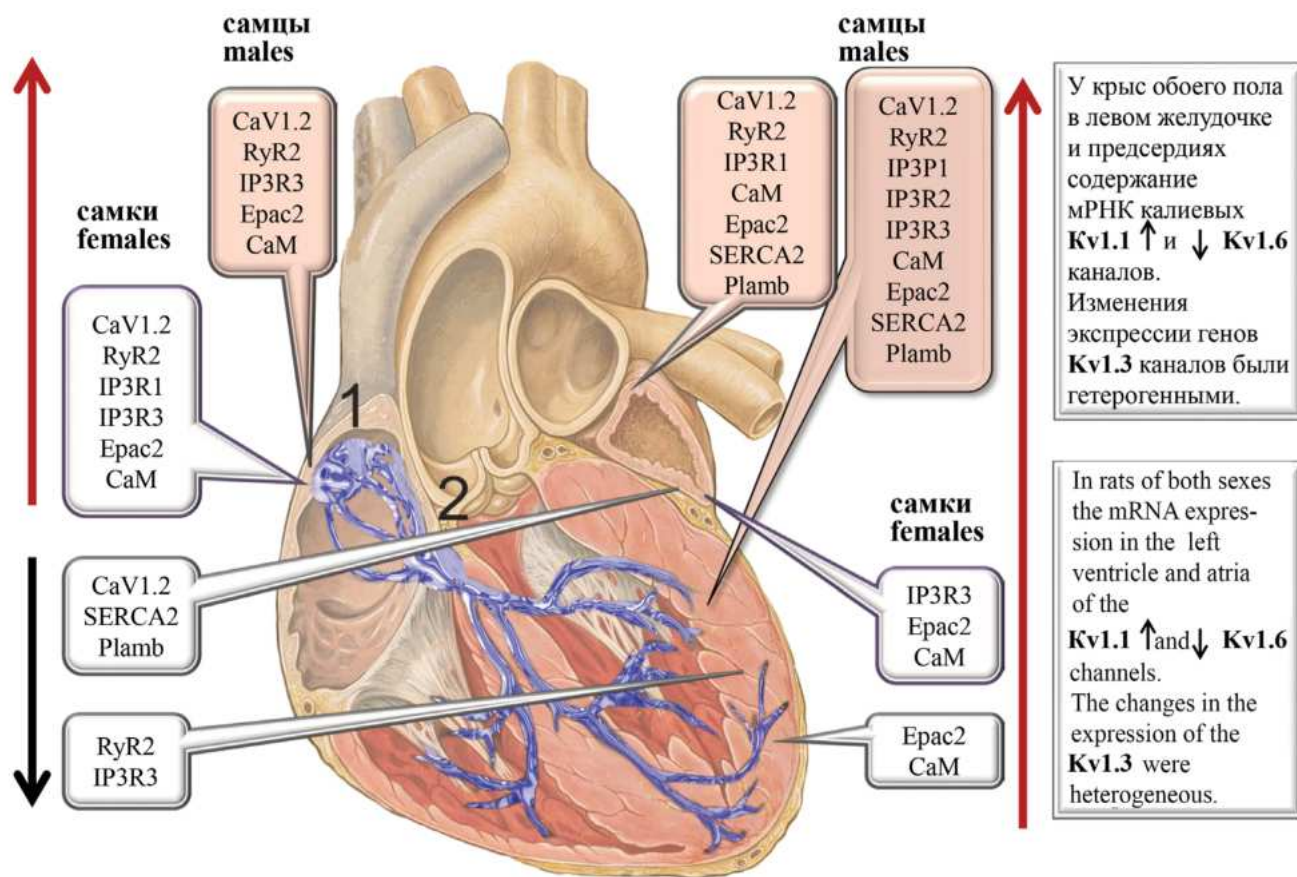


Рис. 7. Влияние пола и возраста на уровень экспрессии генов белков, участвующих в регуляции кальциевого гомеостаза в сердце крыс. Красной стрелкой обозначено увеличение уровня мРНК, черной – уменьшение по сравнению с контролем. Схематическое изображение сердца сделано на основе рисунка Джея Хойзера, Патрика Дж. Линча. (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1686121>). Проводящая система сердца выделена синим цветом: (1) синусо-предсердный узел, (2) предсердно-желудочковый узел.

Fig. 7. Effect of sex and age on the expression levels of genes encoding proteins involved in calcium homeostasis regulation in rat hearts. Red arrows indicate increased mRNA levels, black arrows indicate decreased levels compared to controls. The schematic heart illustration was adapted from an image by Jay Heiser and Patrick J. Lynch (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1686121>). Cardiac conduction system is highlighted in blue: (1) Sinoatrial node, (2) Atrioventricular node.

Литература/References

- Lakatta E.G. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J. Mol. Cell Cardiol.* 2015; 83: 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.04.005>
- Chen M.S., Lee R.T., Garbern J.C. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc. Res.* 2022; 118(5): 1173–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab161>
- Maldonado E., Morales-Pison S., Urbina F., Solari A. Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(3): 651. <https://doi.org/10.3390/antiox12030651>
- Vijayakumar A., Wang M., Kailasam S. The Senescent Heart — “Age Doth Wither Its Infinite Variety”. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(7): 3581. <https://doi.org/10.3390/ijms25073581>

5. Prajapati C., Koivumäki J., Pekkanen-Mattila M., Aalto-Setälä K. Sex differences in heart: from basics to clinics. *Eur. J. Med. Res.* 2022; 27(1): 241. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00880-z>
6. Cannatà A., Fabris E., Merlo M., Artico J., Gentile P., Pio Loco C., Ballaben A., Ramani F., Barbati G., Sinagra G. Sex Differences in the Long-term Prognosis of Dilated Cardiomyopathy. *Can. J. Cardiol.* 2020; 36(1): 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.031>
7. Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 3. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00003>
8. Qian N., Jin J., Gao Y., Liu J., Wang Y. Sex Differences in Atrial Fibrillation: Evidence from Circulating Metabolites. *Metabolites* 2025; 15(3): 170. <https://doi.org/10.3390/metabo15030170>
9. Karamnov S., Sarkisian N., Wollborn J., Justice S., Fields K., Kovacheva V.P., et al. Sex, Atrial Fibrillation, and Long-Term Mortality After Cardiac Surgery. *JAMA Netw. Open* 2024; 7(8): e2426865. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.26865>
10. Tsuneda T., Yamashita T., Kato T., Sekiguchi A., Sagara K., Sawada H., et al. Deficiency of testosterone associates with the substrate of atrial fibrillation in the rat model. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009; 20(9): 1055–60. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01474.x>
11. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr. Physiol.* 2017; 7(2): 485–581. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160011>
12. Garcia M.I., Karlstaedt A., Chen J.J., Amione-Guerra J., Youker K.A., Taegtmeier H., et al. Functionally redundant control of cardiac hypertrophic signaling by inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2017; 112: 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.09.006>
13. Dulhunty A.F., Beard N.A., Casarotto M.G. Recent advances in understanding the ryanodine receptor calcium release channels and their role in calcium signalling. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1851. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16434.1>
14. Mangla A., Guerra M.T., Nathanson M.H. Type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor: A calcium channel for all seasons. *Cell Calcium* 2020; 85: 102132. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2019.102132>
15. Demydenko K., Ekhteraei-Tousi S., Roderick H.L. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in cardiomyocyte physiology and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2022; 377(1864): 20210319. <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0319>
16. Chen M.S., Lee R.T., Garbern J.C. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc. Res.* 2022; 118(5): 1173–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab161>
17. Seo M.D., Enomoto M., Ishiyama N., Stathopoulos P.B., Ikura M. Structural insights into endoplasmic reticulum stored calcium regulation by inositol 1,4,5-trisphosphate and ryanodine receptors. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1853(9): 1980–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.11.023>
18. Dixon R.E. Nanoscale Organization, Regulation, and Dynamic Reorganization of Cardiac Calcium Channels. *Front. Physiol.* 2022; 12: 810408. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.810408>
19. Lee L.C., Maurice D.H., Baillie G.S. Targeting protein-protein interactions within the cyclic AMP signaling system as a therapeutic strategy for cardiovascular disease. *Future Med. Chem.* 2013; 5(4): 451–64. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.216>
20. de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New Insights in Cardiac β -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 904. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00904>
21. Hamilton S., Terentyev D. Altered Intracellular Calcium Homeostasis and Arrhythmogenesis in the Aged Heart. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2386. <https://doi.org/10.3390/ijms20102386>
22. Federico M., Valverde C.A., Mattiazzi A., Palomeque J. Unbalance Between Sarcoplasmic Reticulum Ca^2 Uptake and Release: A First Step Toward Ca^2 Triggered Arrhythmias and Cardiac Damage. *Front. Physiol.* 2020; 10: 1630. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01630>
23. Herold K.G., Hussey J.W., Dick I.E. *CACNA1C*-Related Channelopathies. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2023; 279: 159–81. https://doi.org/10.1007/164_2022_624
24. Woodcock E.A., Matkovich S.J. Ins(1,4,5)P₃ receptors and inositol phosphates in the heart — evolutionary artefacts or active signal transducers? *Pharmacol. Ther.* 2005; 107(2): 240–51. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.04.002>
25. Trosclair K., Si M., Watts M., Gautier N.M., Voigt N., Traylor J., et al. Kv1.1 potassium channel subunit deficiency alters ventricular arrhythmia susceptibility, contractility, and repolarization. *Physiol. Rep.* 2021; 9(1): e14702. <https://doi.org/10.14814/phy2.14702>
26. Dwenger M.M., Raph S.M., Baba S.P., Moore J.B. 4th, Nystoriak M.A. Diversification of Potassium Currents in Excitable Cells via Kv β Proteins. *Cells.* 2022; 11(14): 2230. <https://doi.org/10.3390/cells11142230>
27. Bähring R., Vardanyan V., Pongs O. Differential modulation of Kv1 channel-mediated currents by co-expression of Kv β 3 subunit in a mammalian cell-line. *Mol. Membr. Biol.* 2004; 21(1): 19–25. <https://doi.org/10.1080/09687680310001597749>
28. Si M., Darvish A., Paulhus K., Kumar P., Hamilton K.A., Glasscock E. Epilepsy-associated Kv1.1 channel subunits regulate intrinsic cardiac pacemaking in mice. *J. Gen. Physiol.* 2024; 156(9): e202413578. <https://doi.org/10.1085/jgp.202413578>
29. Weisleder N., Ma J. Altered Ca^2 sparks in aging skeletal and cardiac muscle. *Ageing Res. Rev.* 2008; 7(3): 177–88. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.12.003>
30. Marx S.O., Marks A.R. Dysfunctional ryanodine receptors in the heart: new insights into complex cardiovascular diseases. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013; 58: 225–31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.03.005>
31. Urrutia J., Aguado A., Muguruza-Montero A., Núñez E., Malo C., Casis O., Villarroel A. The Crossroad of Ion Channels and Calmodulin in Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(2): 400. <https://doi.org/10.3390/ijms20020400>
32. Zhou X., Sun F., Luo S., Zhao W., Yang T., Zhang G., et al. Let-7a Is an Antihypertrophic Regulator in the Heart via Targeting Calmodulin. *Int. J. Biol. Sci.* 2017; 13(1): 22–31. <https://doi.org/10.7150/ijbs.16298>
33. Arnáiz-Cot J.J., Damon B.J., Zhang X.H., Cleemann L., Yamaguchi N., Meissner G., et al. Cardiac calcium signalling pathologies associated with defective calmodulin regulation of type 2 ryanodine receptor. *J. Physiol.* 2013; 591(17): 4287–99. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.256123>
34. Kozhevnikova L.M., Tsorin I.B., Stolyaruk V.N., Sukhanova I.F., Vititnova M.B., Nikiforova T.D., et al. Epac Proteins and Calmodulin as Possible Arrhythmogenesis Trigger in Alcoholic Cardiomyopathy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165(5): 613–6. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4225-4>

35. Ruiz-Hurtado G., Morel E., Domínguez-Rodríguez A., Llach A., Lezoualc'h F., Benitah J.P., Gomez A.M. Epac in cardiac calcium signaling. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013; 58: 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.11.021>
36. Lipp P., Laine M., Tovey S.C., Burrell K.M., Berridge M.J., Li W., et al. Functional InsP3 receptors that may modulate excitation-contraction coupling in the heart. *Curr. Biol.* 2000; 10(15): 939–42. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00624-2](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00624-2)
37. Kocksämper J., Zima A.V., Roderick H.L., Pieske B., Blatter L.A., Bootman M.D. Emerging roles of inositol 1,4,5-trisphosphate signaling in cardiac myocytes. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008; 45(2): 128–47. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.05.014>
38. Kim J.C., Son M.J., Subedi K.P., Li Y., Ahn J.R., Woo S.H. Atrial local Ca²⁺ signaling and inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2010; 103(1): 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.pbio.2010.02.002>
39. Ju Y.K., Woodcock E.A., Allen D.G., Cannell M.B. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and pacemaker rhythms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012; 53(3): 375–81. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.06.004>
40. Wu X., Zhang T., Bossuyt J., Li X., McKinsey T.A., Dedman J.R., et al. Local InsP3-dependent perinuclear Ca²⁺ signaling in cardiac myocyte excitation-transcription coupling. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(3): 675–82. <https://doi.org/10.1172/JCI27374>
41. Ljubojevic S., Bers D.M. Nuclear calcium in cardiac myocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015; 65(3): 211–7. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000174>
42. Zima A.V., Bare D.J., Mignery G.A., Blatter L.A. IP3-dependent nuclear Ca²⁺ signalling in the mammalian heart. *J. Physiol.* 2007; 584(Pt 2): 601–11. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140731>
43. Kocksämper J., Seidlmayer L., Walther S., Hellenkamp K., Maier L.S., Pieske B. Endothelin-1 enhances nuclear Ca²⁺ transients in atrial myocytes through Ins(1,4,5)P3-dependent Ca²⁺ release from perinuclear Ca²⁺ stores. *J. Cell Sci.* 2008; 121(Pt 2): 186–95. <https://doi.org/10.1242/jcs.021386>
44. Yamda J., Ohkusa T., Nao T., Ueyama T., Yano M., Kobayashi S., Hamano K., Esato K., Matsuzaki M. Up-regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor expression in atrial tissue in patients with chronic atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(4): 1111–9. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01144-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01144-5)
45. Liang X., Xie H., Zhu P.H., Hu J., Zhao Q., Wang C.S., et al. Enhanced activity of inositol-1,4,5-trisphosphate receptors in atrial myocytes of atrial fibrillation patients. *Cardiology* 2009; 114(3): 180–91. <https://doi.org/10.1159/000228584>
46. Hattori M., Suzuki A.Z., Higo T., Miyauchi H., Michikawa T., Nakamura T., et al. Distinct roles of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor types 1 and 3 in Ca²⁺ signaling. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(12): 11967–75. <https://doi.org/10.1074/jbc.m311456200>
47. Belke D.D., Swanson E., Suarez J., Scott B.T., Stenbit A.E., Dillmann W.H. Increased expression of SERCA in the hearts of transgenic mice results in increased oxidation of glucose. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292(4): H1755–H1763. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00884.2006>
48. Gambardella J., Trimarco B., Iaccarino G., Santulli G. New Insights in Cardiac Calcium Handling and Excitation-Contraction Coupling. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1067: 373–85. https://doi.org/10.1007/5584_2017_106
49. Gonnot F., Boulogne L., Brun C., Dia M., Gouriou Y., Bidaux G., et al. SERCA2 phosphorylation at serine 663 is a key regulator of Ca²⁺ homeostasis in heart diseases. *Nat. Commun.* 2023; 14(1): 3346. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39027-x>
50. Liu Y.B., Wang Q., Song Y.L., Song X.M., Fan Y.C., Kong L., et al. Abnormal phosphorylation/dephosphorylation and Ca²⁺ dysfunction in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2024; 29(4): 751–68. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10395-w>
51. Bencurova M., Lysikova T., Leskova Majdova K., Kaplan P., Racay P., Lehotsky J., Tatarkova Z. Age-Dependent Changes in Calcium Regulation after Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomedicines* 2023; 11(4): 1193. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041193>
52. Hamilton S., Terentyev D. Altered Intracellular Calcium Homeostasis and Arrhythmogenesis in the Aged Heart. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2386. <https://doi.org/10.3390/ijms20102386>
53. Del Monte F., Hajjar R.J. Intracellular devastation in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2008; 13(2): 151–62. <https://doi.org/10.1007/s10741-007-9071-9>
54. MacLennan D.H., Kranias E.G. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4(7): 566–77. <https://doi.org/10.1038/nrm1151>
55. Ragone I., Barallobre-Barreiro J., Takov K., Theofilatos K., Yin X., Schmidt L.E., et al. SERCA2a Protein Levels Are Unaltered in Human Heart Failure. *Circulation* 2023; 148(7): 613–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064513>

Сведения об авторах:

Кожевникова Любовь Михайловна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ «НИИОПП», e-mail: lubovmih@yandex.ru

Суханова Ирина Федоровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ «НИИОПП».