

УДК 616.1

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-23

VDAC2 – новая мишень для лечения патологий сердца? (обзор литературы)

А. А. Болотская¹, В. Н. Николенко², Н. А. Ризаева³

^{1,2,3}Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

¹NastasiaBolotskaia@mail.ru, ²vn.nikolenko@yandex.ru, ³rizaevan@yandex.ru

Аннотация. Наиболее современным подходом в решении задач лечения нарушений ритма сердца является влияние на внутриклеточные механизмы регуляции гомеостаза кальция в клетке. VDAC2 (voltage-dependent anion channel 2) – каналы в наружной митохондриальной мембране, выполняющие, как показали новейшие исследования, специфическую функцию в сердце, участвуя в регуляции кальциевого гомеостаза. VDAC2 обеспечивают теттеринг митохондрий и СР (саркоплазматического ретикулума), взаимодействуют с RyR2 и являются каналом, через который проходят в межмембранное пространство ионы кальция. В статье анализируется роль VDAC2 в нормальном функционировании сердца, рассматривается механизм, благодаря которому, воздействуя на VDAC2, можно уменьшать концентрацию ионов кальция в цитозоле с целью ликвидации кальциевых спарков. Так, перспективным является направление синтеза или идентификации молекул, которые, связываясь с VDAC2, переводили бы его в состояние низкой проводимости, то есть в то, в котором он более проницаем для ионов кальция. Приводятся данные о многообещающих эффектах эфсевина – вещества, способного устранять нарушения ритма сердца благодаря уменьшению концентрации ионов кальция в цитоплазме. Кроме того, представлены возможные нежелательные последствия, вызванные большим притоком ионов кальция в митохондрии, среди которых – ингибирование пируватдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы, пермеабиллизация наружной и внутренней митохондриальных мембран и, как итог, смерть клетки.

Ключевые слова: VDAC2, кальциевый гомеостаз, эфсевин, ионы кальция, митохондриальные мембраны

Для цитирования: Болотская А. А., Николенко В. Н., Ризаева Н. А. VDAC2 – новая мишень для лечения патологий сердца? (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 231–245. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-23

Is VDAC2 a new target for the treatment of cardiac pathologies? (literature review)

A.A. Bolotskaya¹, V.N. Nikolenko², N.A. Rizaeva³

^{1,2,3}Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

¹NastasiaBolotskaia@mail.ru, ²vn.nikolenko@yandex.ru, ³rizaevan@yandex.ru

Abstract. The most modern approach to solve the problems of treating cardiac arrhythmias is to influence the intracellular mechanisms of regulation of calcium homeostasis in the cell. VDAC2 (voltage-dependent anion channel 2) are channels in the outer mitochondrial membrane, which, as the latest studies have shown, perform a specific function in the heart, participating in the regulation of calcium homeostasis. VDAC2 provide mitochondrial and SR (sarcoplasmic reticulum) tethering, interact with RyR2, and are a channel through which calcium ions pass into the intermembrane space. The article analyzes the role of VDAC2 in the normal functioning of the heart, discusses the mechanism by which, by acting on VDAC2, it is possible to reduce the concentration of calcium ions in the cytosol in order to eliminate calcium sparks. Thus, promising is the direction of synthesis or identification of molecules that, by binding to VDAC2, would transfer it to a state of low conductivity, that is, to one in which it is more permeable to calcium ions. Data are presented on the promising effects of efsevin, a substance capable of eliminating heart rhythm disturbances due to a decrease in the concentration of calcium ions in the cytoplasm. In addition, possible undesirable consequences caused by a large influx of calcium ions into mitochondria are presented, including inhibition of pyruvate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, and α -ketoglutarate dehydrogenase, permeabilization of the outer and inner mitochondrial membranes, and, as a result, cell death.

Keywords: VDAC2, calcium homeostasis, efsevin, calcium ions, mitochondrial membranes

For citation: Bolotskaya A.A., Nikolenko V.N., Rizaeva N.A. Is VDAC2 a new target for the treatment of cardiac pathologies? (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):231–245. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-23

Введение

Ca^{2+} является важнейшим внутриклеточным мессенджером в сердце [1]. Сигналы Ca^{2+} регулируют процессы сокращения и расслабления кардиомиоцитов, обеспечивают регуляцию экспрессии генов, клеточного роста и клеточной смерти [2]. Нарушения гомеостаза кальция в кардиомиоцитах лежат в основе патогенеза многих заболеваний, в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, в основе врожденного синдрома удлиненного интервала QT, идиопатической фибрилляции желудочков, фибрилляции предсердий, гипертонической кардиомиопатии, сердечной недостаточности и др. [3].

Гомеостаз кальция обеспечивается многими клеточными структурами, включая реанодиновые рецепторы (RyR2), Ca^{2+} -АТФаза сарко/эндоплазматический ретикулум (SERCa, sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (NCX1), Ca^{2+} каналы L-типа [4, 5], а также митохондриальные каналы и структуры, обеспечивающие теттеринг митохондрий и саркоплазматического ретикулума (CP). Такое большое количество структур, обеспечивающих правильное внутриклеточное распределение кальция, оправдывается разными, быстро меняющимися потребностями кардиомиоцитов в ионах кальция. Возможно, именно благодаря такой обширной регуляции даже при наследственных мутациях в ионных каналах сократительная функция сердца не меняется радикально, а отклонения проявляются в виде эпизодов неправильного ритма [5]. Однако при определенных условиях, таких как оксидативный стресс, функциональные изменения в белках, влияющие на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , усугубляют проблему нарушения ритма.

В этой связи совершенно справедливо возникла мысль о целесообразности применения препаратов, механизм которых основывался бы на изменении концентрации кальция внутри кардиомиоцита. Fleckenstein A. в 1983 г. описал блокаторы кальциевых каналов, как перспективный метод лечения [6]. С тех пор рассмотрено несколько классов антагонистов кальциевых каналов (например, бензотиазепины, фенилалкиламины и дигидропиридины), которые в настоящее время успешно применяются для лечения заболеваний сердца. Блокаторы Ca^{2+} каналов способны уменьшать автоматизм эктопических очагов в сердце и находят все большее применение при многих аритмиях. Например, блокаторы Ca^{2+} каналов Т-типа и блокаторы LTCC обладают эффективностью при лечении фибрилляции предсердий (ФП) и могут предотвращать ремоделирование миокарда [7–9].

Наиболее современным подходом в решении задач лечения нарушений ритма сердца является влияние на внутриклеточные механизмы регуляции гомеостаза кальция. Так, например, молекула K201 способна стабилизировать RyR2 на моделях катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) [10], а также оказывает антиаритмическое действие на моделях с фибрилляцией предсердий. S107 (также блокатор RyR2, но более специфичный) наряду с такой же способностью восстанавливать нормальный ритм при КПЖТ снижает утечку ионов кальция из CP во время диастолы [11].

Существует четыре ключевых микродомена Ca^{2+} : диадическая «расщелина», ядро, саркоплазматический ретикулум и митохондрии [2]. Одним из возможных методов воздействия на внутриклеточные механизмы регуляции концентрации ионов кальция является воздействие на митохондриальные каналы с целью увеличения их селективности по отношению к катионам (в том числе ионам кальция). В данной статье мы остановимся на новейшем подходе – влиянии на митохондриальный канал VDAC2 в кардиомиоцитах.

VDAC2 – неотъемлемая часть митохондрий кардиомиоцитов

Митохондрии имеют несколько транспортеров ионов кальция, в частности MCU (находится во внутренней митохондриальной мембране и считается основным) и VDAC (встроен во внешнюю митохондриальную мембрану). У млекопитающих существуют три изоформы VDAC – VDAC1, VDAC2 и VDAC3, которые кодируются отдельными генами. Каждой изоформе VDAC присуща уникальная роль в физиологии органов [12]. В целом VDAC1 и VDAC2 демонстрируют более высокие уровни экспрессии (~90 %), чем VDAC3 (~10 %). Из трех изоформ только нокаут по VDAC2 у эмбрионов является летальным для них (согласно ранним исследованиям) [13] либо приводит к нарушению развития новорожденных мышей (согласно недавнему исследованию) [14].

Еще в 2001 г. сообщалось, что VDAC, встроенный в липосому, обладает высокой проницаемостью для ионов кальция, имеет сайты связывания Ca^{2+} и участвует в регуляции MPTP (пора, открытие которой вызывает неспецифическую проницаемость митохондриальной мембраны) [15]. Все три изоформы VDAC различаются степенью проницаемости для ионов кальция. Так, VDAC1 является менее избирательным по отношению к Ca^{2+} среди трех изоформ, а VDAC3, наоборот, более избирательным [16]. С этой точки зрения можно было бы рассматривать VDAC3 как потенциальную мишень при

нарушениях регуляции гомеостаза кальция в кардиомиоцитах, но эта форма не является специфической для сердца. Напротив, VDAC2 экспрессируется в сердце и выполняет в нем важнейшие функции.

Триггерами для аритмии, возникающей из-за дисбалансированного клеточного гомеостаза Ca^{2+} , являются внутриклеточные волны Ca^{2+} во время диастолы, которые появляются из-за увеличения утечки из саркоплазматического ретикула Ca^{2+} через RyR2 [17]. CP, один из микродоменов кальция в сердце [18], тесно связан с митохондриями. Нарушение функционирования митохондрий способствует появлению кальциевых спарков, что приводит к различным нарушениям ритма [19]. Поступление Ca^{2+} в матрикс митохондрий – это процесс, который по сути исчерпывает митохондриальный потенциал, конкурирует с генерацией АТФ, а это требует точной регуляции [20]. Хотя непосредственно в матрикс митохондрий кальций и попадает через MCU, необходимо учитывать, что MCU имеет достаточно низкое сродство с ионами кальция. Это требует высокой концентрации ионов рядом с MCU, что обеспечивается тесной связью между митохондриями и CP [21]. Таким образом, поглощение митохондриями Ca^{2+} наиболее вероятно происходит вблизи доменов кальция, его высвобождающих, в частности, таких как CP [20]. Поэтому особое внимание уделяется таким структурам, как МАМ (митохондриально-ассоциированные мембраны) [22]. Через МАМ Ca^{2+} передается непосредственно из CP в митохондрии и контролирует их ключевые функции, такие как апоптоз и выработка энергии [23]. Это локальное и быстрое поглощение митохондриального Ca^{2+} может предотвратить чрезмерное увеличение цитозольного Ca^{2+} и контролировать локальное появление сигналов Ca^{2+} [24].

VDAC2 является одной из структур, обеспечивающих теттеринг митохондрий и CP, взаимодействуя с RyR2 и являясь каналом, через который проходят в межмембранное пространство ионы кальция. С. К. Min и соавторы выполнили скрининг для поиска структур, взаимодействующих с RyR2 и обеспечивающих транспорт Ca^{2+} от CP к митохондриям в сердце [25]. Была выявлена роль VDAC2 в качестве взаимодействующего с RyR2 белка (показано, что два белка колокализуются). Отметим, что эта функция не присуща ни одному другому типу канала [25]. Таким образом, VDAC2- RyR2 -взаимодействие участвует в создании субклеточной архитектуры кардиомиоцитов, обеспечивая высокую локальную концентрацию Ca^{2+} , что необходимо для преодоления низкой аффинности MCU к ионам Ca [26].

Принципиальность нормального функционирования VDAC2 в качестве структуры, необходимой для поглощения кальция митохондриями кардиомиоцитов, показана в нескольких экспериментах. К. Р. Subedi и соавторы описали усиление интенсивности кальциевых спарков в нокаутированных по VDAC2 кардиомиоцитах линии HL-1 [27]. Инъекция РНК VDAC2 в эмбрионы рыбок Данио (с мутантной изоформой $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) восстанавливала согласованные сокращения [28]. В недавнем исследовании S. Shankar Thirupura и соавторов было продемонстрировано, что делеция VDAC2 в кардиомиоцитах желудочков сердца приводит к повышенной постнатальной смертности наряду с серьезными нарушениями структуры и функции сердца, вызывая дилатационную кардиомиопатию, хроническую сердечную недостаточность

(XCH). Также инъекция VDAC2 частично изменяла фенотип, убирая часть проявления XCH [29]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, которые бы раскрывали VDAC2 в качестве точки воздействия для лечения XCH.

Таким образом, VDAC2 имеет ключевое значение для клеточного гомеостаза кальция и нормального функционирования сердца, что делает его многообещающей терапевтической мишенью для лечения нарушений ритма сердца, XCH.

Изменение проводимости канала как способ снижения перегрузки кардиомиоцитов кальцием

VDAC представляют собой поры диаметром приблизительно 18–20Å, тем не менее, несмотря на такой большой диаметр, канал может претерпевать конформационные изменения, которые значительно влияют на проводимость канала и ионную селективность. Когда VDAC вводится в искусственный липидный бислой, канал находится в состоянии высокой проводимости при мембранном потенциале равном 0mV. Такое состояние также называют открытым состоянием. После постепенной поляризации мембраны канал начинает стробировать примерно при 30mV между этим состоянием с высокой проводимостью и состоянием низкой проводимости, которое также называют закрытым состоянием (рис. 1). В закрытом состоянии проводимость канала снижается примерно до 50 % [30–33]. Исследование с использованием CaCl_2 показало, что канал проницаем для Ca^{2+} . Интересно, что ионная селективность канала изменяется при его стробировании от более высокой анионной селективности (в состоянии высокой проводимости) до более низкой анионной селективности (в состоянии низкой проводимости) и, таким образом, более высокой проводимости для Ca^{2+} [15, 34–36].

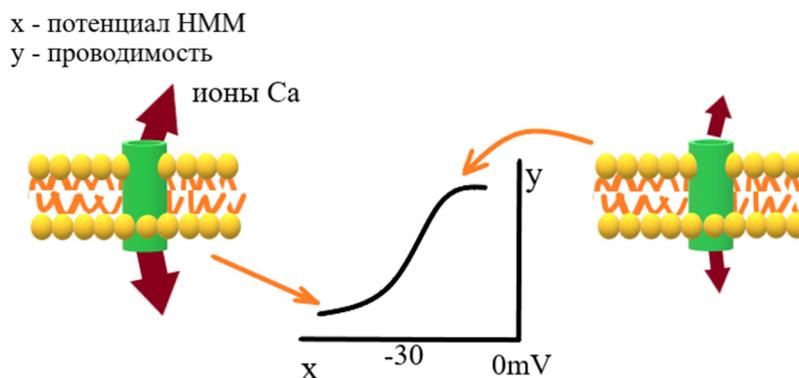


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая переход VDAC из катион-неселективного состояния в катион-селективное

Перспективным является направление синтеза или идентификации молекул, которые, связываясь с VDAC2, переводили бы его в состояние низкой проводимости, т.е. в то, в котором он более проницаем для ионов кальция. Таким оказался эфсевин – соединение сложного эфира дигидропирролкарбоновой кислоты, способное восстанавливать ритмические сокращения кардио-

миоцитов [28]. Сайт связывания с эфсевичном расположен между внутренней стенкой канала и α -спиралью [37], связывание с эфсевичном способствует переходу канала в закрытое состояние. Причем согласно последним исследованиям ключевым является присутствие глутамата в положении 73 VDAC2 [38].

Наиболее наглядно эффекты эфсевична продемонстрированы на рыбках Данио, мутантных по гену, кодирующему Na/Ca-обменник, и соответственно характеризующиеся перегрузкой кардиомиоцитов кальцием. Показана способность эфсевична восстанавливать ритмичное сокращение кардиомиоцитов при данных нарушениях внутриклеточных механизмов регуляции гомеостаза кальция. Нарушение нормальной внутриклеточной обработки Ca^{2+} путем имитации перегрузки кардиомиоцитов Ca^{2+} в культуре mESC-CMs также могло быть устранено эфсевичном [28]. Многообещающим является эффект эфсевична на моделях катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Он подавлял повышение концентрации кальция в диастоле, беспорядочные диастолические события Ca^{2+} как на модели мышеч с КПЖТ. Такой же эффект достигнут и на плюрипотентных стволовых клетках (iPSC) кардиомиоцитах от КПЖТ-пациента [39]. Схема, иллюстрирующая действие эфсевична, представлена на рис. 2. RyR2 взаимодействует с VDAC2, тем самым создается высокая локальная концентрация, что необходимо для преодоления низкой аффинности MCU к кальцию. VDAC2, связанный с эфсевичном, проводит больше ионов, так как эфсевичин перевел канал в катион-селективное состояние (низкой проводимости). Так, эфсевичин снижает цитозольную нагрузку кальцием и уменьшает вероятность возникновения спонтанных кальциевых спарков.

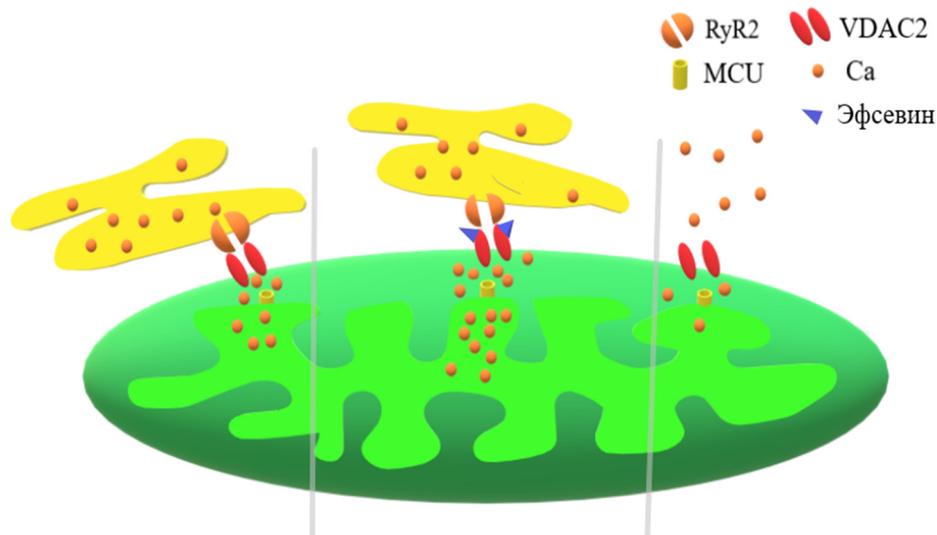


Рис. 2. Поток ионов кальция в митохондрии из СР и действие эфсевичина

Обратная сторона повышения концентрации ионов кальция в митохондриях

Несмотря на поразительные эффекты эфсевична, мы обязаны учитывать то, к каким последствиям может привести бесконтрольное увеличение концентрации кальция в митохондриях.

Необходимость поглощения кальция митохондриями обоснована тем, что ионы активируют дегидрогеназы цикла Кребса, тем самым увеличивая количество синтезированных молекул АТФ одновременно с увеличением потребностей миокарда в энергии [40–42]. Однако чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} ингибирует пируватдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы и стимулирует производство активных форм кислорода (АФК) [43]. Кроме того, существует еще огромное количество потенциальных кальциевых мишеней. Например, F1F0АТФ-аза может быть активирована ионами кальция [44]. Однако при значительном притоке ионов кальция в митохондрии ионы кальция заменяют ионы магния в F1F0-АТФ-азе. Кальций-активируемая F1F0-АТФ-аза не синтезирует АТФ (в отличие от магний-активируемой), а напротив, АТФ гидролизует. Кроме того, кальций-активированная АТФаза формирует поры в митохондриальной мембране [45, 46]. Это приводит к нарушению целостности внутренней митохондриальной мембраны и запускает каскад смерти клетки [47, 48].

Необходимо учитывать, что VDAC-каналы могут воздействовать на MPTP (Mitochondrial Permeability Transition Pore) [49–51]. Сам неконтролируемый приток ионов кальция через VDAC может вызывать открытие митохондриальных пор [23], индуцируя апоптоз [52, 53], и выход проапоптотических факторов в цитоплазму [54]. Однако такая перегрузка ионами в основном происходит лишь при действии повреждающих факторов на ДНК. В этом случае образуются уникальные CP-митохондриальные контакты и облегчается перенос Ca^{2+} из CP в митохондрии [54, 55].

Заключение

Продемонстрирована роль VDAC2 как участника внутриклеточного механизма регуляции кальциевого гомеостаза. Целесообразно рассматривать VDAC2 как мишень при лечении патологий сердца, связанных с неправильной регуляцией внутриклеточного поддержания гомеостаза кальция. Среди веществ, способных влиять на проводимость канала, на данный момент идентифицирован эфсевин. Эфсевин способен устранять беспорядочные сокращения кардиомиоцитов на моделях клеток с перегрузками кальцием из-за дефектного Na/Ca-обменника, а также на моделях КПЖТ. Обнадеживающим является тот факт, что потенциал действия iPSC кардиомиоцитов человека под действием эфсевина не изменялся. Однако необходимо осторожно подходить к изменению проводимости VDAC2 из-за его способности приводить к пермеабилзации НММ. Настороженность вызывает и сам неконтролируемый приток ионов кальция в кардиомиоциты. Кроме того, каналы всех трех типов довольно широко представлены во всех тканях человека [56], а последствия взаимодействия эфсевина с ними пока не исследовались. Так или иначе, стратегия, основанная на быстром митохондриальном захвате ионов кальция является многообещающей в лечении нарушений ритма сердца.

Список литературы

1. Hong T., Shaw R. M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function // *Physiological Reviews*. 2017. Vol. 97. P. 227–252. doi: 10.1152/physrev.00037.2015
2. Aronsen J. M., Louch W. E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2016. Vol. 50. P. 65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079

3. Landstrom A. P., Dobrev D., Wehrens X. H. T. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias // *Circulation Research*. 2017. Vol. 120. P. 1969–1993. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083
4. Hamilton S., Veress R., Belevych A., Terentyev D. The role of calcium homeostasis remodeling in inherited cardiac arrhythmia syndromes // *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2021. Vol. 473. P. 377–387. doi: 10.1007/S00424-020-02505-Y
5. Eisner D. A., Caldwell J. L., Kistamás K., Trafford A. W. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart // *Circulation research*. 2017. Vol. 121. P. 181–195. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310230
6. History of calcium antagonists – PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6339106/> (дата обращения: 7.11.2021).
7. Ohashi N., Mitamura H., Ogawa S. Development of newer calcium channel antagonists: therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodelling during atrial fibrillation // *Drugs*. 2009. Vol. 69. P. 21–30. doi: 10.2165/00003495-200969010-00002
8. Fareh S., Bénardeau A., Nattel S. Differential efficacy of L- and T-type calcium channel blockers in preventing tachycardia-induced atrial remodeling in dogs // *Cardiovascular research*. 2001. Vol. 49. P. 762–770. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00288-1
9. Rosso R., Kalman J. M., Rogowski O. [et al.]. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Heart rhythm*. 2007. Vol. 4. P. 1149–1154. doi: 10.1016/J.HRTHM.2007.05.017
10. Wehrens X. H. T., Lehnart S. E., Reiken S. R. [et al.]. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2 // *Science (New York, N.Y.)*. 2004. Vol. 304. P. 292–296. doi: 10.1126/SCIENCE.1094301
11. Shan J., Xie W., Betzenhauser M. [et al.]. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation research*. 2012. Vol. 111. P. 708–717. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273342
12. Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research*. 2016. Vol. 1863 (10). P. 2503–2514. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
13. Cheng E. H. Y. VDAC2 Inhibits BAK Activation and Mitochondrial Apoptosis // *Science*. 2003. Vol. 301. P. 513–517. doi: 10.1126/science.1083995
14. Chin H. S., Li M. X., Tan I. K. L. [et al.]. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. P. 4976. doi: 10.1038/s41467-018-07309-4
15. Gincel D., Zaid H., Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: A possible regulatory mechanism in mitochondrial function // *Biochemical Journal*. 2001. Vol. 358. P. 147–155. doi: 10.1042/0264-6021:3580147
16. Rosencrans W. M., Aguilera V. M., Rostovtseva T. K., Bezrukov S. M. α -Synuclein emerges as a potent regulator of VDAC-facilitated calcium transport // *Cell calcium*. 2021. Vol. 95. doi: 10.1016/J.CECA.2021.102355
17. Paavola J., Viitasalo M., Laitinen-Forsblom P. J. [et al.]. Mutant ryanodine receptors in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia generate delayed afterdepolarizations due to increased propensity to Ca²⁺ waves // *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28 (9). P. 1135–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehl543
18. Aronsen J. M., Louch W. E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca²⁺ dynamics: clinical perspectives // *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. 2016. Vol. 50. P. 65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079
19. Santulli G., Xie W., Reiken S. R., Marks A. R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

- United States of America. 2015. Vol. 112 (36). P. 11389–11394. doi: 10.1073/pnas.1513047112
20. Giorgi C., Marchi S., Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium // *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2018. Vol. 19. P. 713–730. doi: 10.1038/S41580-018-0052-8
 21. Eisner V., Csordás G., Hajnóczky G. Interactions between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria in cardiac and skeletal muscle - pivotal roles in Ca²⁺ and reactive oxygen species signaling // *Journal of cell science*. 2013. Vol. 126. P. 2965–2978. doi: 10.1242/JCS.093609
 22. Gao P., Yan Z., Zhu Z. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes in Cardiovascular Diseases // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. Vol. 8. P. 1309. doi: 10.3389/FCELL.2020.604240/BIBTEX
 23. Giorgio V., Guo L., Bassot C., Petronilli V., Bernardi P. Calcium and regulation of the mitochondrial permeability transition // *Cell calcium*. 2018. Vol. 70. P. 56–63. doi: 10.1016/J.CECA.2017.05.004
 24. Laude A. J., Simpson A. W. M. Compartmentalized signalling: Ca²⁺ compartments, microdomains and the many facets of Ca²⁺ signalling // *The FEBS journal*. 2009. Vol. 276. P. 1800–1816. doi: 10.1111/J.1742-4658.2009.06927.X
 25. Min C. K., Yeom D. R., Lee K. E. [et al.]. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca²⁺ transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart // *Biochemical Journal*. 2012. Vol. 447 (3). P. 371–379. doi: 10.1042/BJ20120705
 26. Dorn G. W., Scorrano L. Two close, too close: Sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate // *Circulation Research*. 2010. Vol. 107 (6). P. 689–699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
 27. Subedi K. P., Kim J. C., Kang M., Son M. J., Kim Y. S., Woo S. H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca²⁺ sparks, but not action potential-induced Ca²⁺ signaling in cardiac myocytes // *Cell Calcium*. 2011. Vol. 49 (2). P. 136–143. doi: 10.1016/j.ceca.2010.12.004
 28. Shimizu H., Schredelseker J., Huang J. [et al.]. Mitochondrial Ca²⁺ uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardiac rhythmicity // *eLife*. 2015. doi:10.7554/eLife.04801
 29. Shankar T. S., Ramadurai D. K. A., Steinhorst K. [et al.]. Cardiac-specific deletion of voltage dependent anion channel 2 leads to dilated cardiomyopathy by altering calcium homeostasis // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. P. 4583. doi: 10.1038/s41467-021-24869-0
 30. Colombini M. Voltage gating in the mitochondrial channel, VDAC // *The Journal of membrane biology*. 1989. Vol. 111. P. 103–111. doi: 10.1007/BF01871775
 31. Menzel V. A., Cassará M. C., Benz R. [et al.]. Molecular and functional characterization of VDAC2 purified from mammal spermatozoa // *Bioscience Reports*. 2009. Vol. 29 (6). P. 351–362. doi: 10.1042/BSR20080123
 32. Mertins B., Psakis G., Grosse W. [et al.]. Flexibility of the N-Terminal mVDAC1 Segment Controls the Channel's Gating Behavior // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7 (10). P. e47938. doi: 10.1371/journal.pone.0047938
 33. Guardiani C., Magri A., Karachitos A. [et al.]. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae* // *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2018. Vol. 1859 (4). P. 270–279. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.01.008
 34. Tan W., Colombini M. VDAC closure increases calcium ion flux // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2007. Vol. 1768 (10). P. 2510–2515. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.06.002
 35. Zachariae U., Schneider R., Briones R. [et al.]. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel // *Structure*. 2012. Vol. 20 (9). P. 1540–1549. doi: 10.1016/j.str.2012.06.015

36. Pavlov E., Grigoriev S. M., Dejean L. M., Zweihorn C. L., Mannella C. A., Kinnally K. W. The mitochondrial channel VDAC has a cation-selective open state // *Biochimica et biophysica acta*. 2005. Vol. 1710. P. 96–102. doi: 10.1016/J.BBABIO.2005.09.006
37. Wilting F., Kopp R., Gurnev P. A. [et al.]. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca²⁺ uptake // *British Journal of Pharmacology*. 2020. Vol. 177 (13). P. 2947–2958. doi: 10.1111/bph.15022
38. Shimizu H., Huber S., Langenbacher A. D. [et al.]. Glutamate 73 Promotes Antiarrhythmic Effects of Voltage-Dependent Anion Channel Through Regulation of Mitochondrial Ca²⁺ Uptake // *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. P. 1284. doi: 10.3389/FPHYS.2021.724828/BIBTEX
39. Schweitzer M. K., Wilting F., Sedej S. [et al.]. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca²⁺ Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models // *JACC: Basic to Translational Science*. 2017. Vol. 2 (6). P. 737–747. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.06.008
40. Brandes R., Bers D. M. Increased work in cardiac trabeculae causes decreased mitochondrial NADH fluorescence followed by slow recovery // *Biophysical journal*. 1996. Vol. 71. P. 1024–1035. doi: 10.1016/S0006-3495(96)79303-7
41. Brandes R., Bers D. M. Intracellular Ca²⁺ increases the mitochondrial NADH concentration during elevated work in intact cardiac muscle // *Circulation research*. 1997. Vol. 80. P. 82–87. doi: 10.1161/01.RES.80.1.82
42. Brandes R., Bers D. M. Simultaneous measurements of mitochondrial NADH and Ca(2+) during increased work in intact rat heart trabeculae // *Biophysical journal*. 2002. Vol. 83. P. 587–604. doi: 10.1016/S0006-3495(02)75194-1
43. Bertero E., Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria // *Circulation research*. 2018. Vol. 122. P. 1460–1478. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310082
44. Yamada E. W., Huzel N. J. Calcium-binding ATPase inhibitor protein of bovine heart mitochondria. Role in ATP synthesis and effect of Ca²⁺ // *Biochemistry*. 1989. Vol. 28. P. 9714–9718. doi: 10.1021/BI00451A026
45. Kinnally K. W., Antonsson B. A tale of two mitochondrial channels, MAC and PTP, in apoptosis // *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2007. Vol. 12. P. 857–868. doi: 10.1007/S10495-007-0722-Z
46. Szabo I., Bernardi P., Zoratti M. Modulation of the mitochondrial megachannel by divalent cations and protons // *The Journal of biological chemistry*. 1992. Vol. 267. P. 2940–2946. doi: 10.1016/s0021-9258(19)50677-9
47. Izzo V., Bravo-San Pedro J. M., Sica V., Kroemer G., Galluzzi L. Mitochondrial Permeability Transition: New Findings and Persisting Uncertainties // *Trends in cell biology*. 2016. Vol. 26. P. 655–667. doi: 10.1016/J.TCB.2016.04.006
48. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis // *Cell calcium*. 2011. Vol. 50. P. 222–233. doi: 10.1016/J.CECA.2011.04.007
49. Crompton M., Virji S., Ward J. M. Cyclophilin-D binds strongly to complexes of the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide translocase to form the permeability transition pore // *European journal of biochemistry*. 1998. Vol. 258. P. 729–735. doi: 10.1046/J.1432-1327.1998.2580729.X
50. Szabó I., Pinto V. De, Zoratti M. The mitochondrial permeability transition pore may comprise VDAC molecules. II. The electrophysiological properties of VDAC are compatible with those of the mitochondrial megachannel // *FEBS letters*. 1993. Vol. 330. P. 206–210. doi: 10.1016/0014-5793(93)80274-X
51. Mcenery M. W., Snowman A. M., Trifiletti R. R., Snyder S. H. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion chan-

- nel and the adenine nucleotide carrier // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1992. Vol. 89. P. 3170–3174. doi: 10.1073/PNAS.89.8.3170
52. Del Re D. P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R. N. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease // *Physiological reviews*. 2019. Vol. 99. P. 1765–1817. doi: 10.1152/PHYSREV.00022.2018
 53. Rasola A., Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis // *Apoptosis* 2007. Vol. 12 (5). P. 815–833. doi: 10.1007/s10495-007-0723-y
 54. Bock F. J., Tait S. W. G. p53 REEPs to sow ER–mitochondrial contacts // *Cell Research*. 2018. Vol. 28 (9). P. 877–878. doi: 10.1038/s41422-018-0073-z
 55. Zheng P., Chen Q., Tian X. [et al.]. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling // *Cell Research*. 2018. Vol. 28 (8). P. 833–854. doi: 10.1038/s41422-018-0065-z
 56. Zinghirino F., Pappalardo X. G., Messina A., Nicosia G., De Pinto V., Guarino F. VDAC Genes Expression and Regulation in Mammals // *Frontiers in physiology*. 2021. Vol. 12. doi: 10.3389/FPHYS.2021.708695

References

1. Hong T., Shaw R.M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function. *Physiological Reviews*. 2017; 97:227–252. doi: 10.1152/physrev.00037.2015
2. Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca²⁺ dynamics: clinical perspectives. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2016;50:65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079
3. Landstrom A.P., Dobrev D., Wehrens X.H.T. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circulation Research*. 2017;120:1969–1993. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083
4. Hamilton S., Veress R., Belevych A., Terentyev D. The role of calcium homeostasis remodeling in inherited cardiac arrhythmia syndromes. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2021; 473:377–387. doi: 10.1007/S00424-020-02505-Y
5. Eisner D.A., Caldwell J.L., Kistamás K., Trafford A.W. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circulation research*. 2017;121:181–195. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310230
6. *History of calcium antagonists – PubMed*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6339106/> (accessed 7.11.2021).
7. Ohashi N., Mitamura H., Ogawa S. Development of newer calcium channel antagonists: therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodelling during atrial fibrillation. *Drugs*. 2009;69:21–30. doi: 10.2165/00003495-200969010-00002
8. Fareh S., Bénardeau A., Nattel S. Differential efficacy of L- and T-type calcium channel blockers in preventing tachycardia-induced atrial remodeling in dogs. *Cardiovascular research*. 2001;49:762–770. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00288-1
9. Rosso R., Kalman J.M., Rogowski O. et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart rhythm*. 2007;4:1149–1154. doi: 10.1016/J.HRTHM.2007.05.017
10. Wehrens X.H.T., Lehnart S.E., Reiken S.R. et al. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science (New York, N.Y.)*. 2004;304:292–296. doi: 10.1126/SCIENCE.1094301
11. Shan J., Xie W., Betzenhauser M. et al. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation research*. 2012;111:708–717. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273342

12. Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research*. 2016;1863(10):2503–2514. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
13. Cheng E.H.Y. VDAC2 Inhibits BAK Activation and Mitochondrial Apoptosis. *Science*. 2003;301:513–517. doi: 10.1126/science.1083995
14. Chin H.S., Li M.X., Tan I.K.L. et al. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development. *Nature Communications*. 2018;9:4976. doi: 10.1038/s41467-018-07309-4
15. Gincel D., Zaid H., Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: A possible regulatory mechanism in mitochondrial function. *Biochemical Journal*. 2001;358:147–155. doi: 10.1042/0264-6021:3580147
16. Rosencrans W.M., Aguilera V.M., Rostovtseva T.K., Bezrukov S.M. α -Synuclein emerges as a potent regulator of VDAC-facilitated calcium transport. *Cell calcium*. 2021;95. doi: 10.1016/J.CECA.2021.102355
17. Paavola J., Viitasalo M., Laitinen-Forsblom P.J. et al. Mutant ryanodine receptors in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia generate delayed afterdepolarizations due to increased propensity to Ca^{2+} waves. *European Heart Journal*. 2007;28(9):1135–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehl543
18. Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. 2016;50:65–77. doi: 10.3109/14017431.2015.1136079
19. Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(36):11389–11394. doi: 10.1073/pnas.1513047112
20. Giorgi C., Marchi S., Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2018;19:713–730. doi: 10.1038/S41580-018-0052-8
21. Eisner V., Csordás G., Hajnóczky G. Interactions between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria in cardiac and skeletal muscle - pivotal roles in Ca^{2+} and reactive oxygen species signaling. *Journal of cell science*. 2013;126:2965–2978. doi: 10.1242/JCS.093609
22. Gao P., Yan Z., Zhu Z. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:1309. doi: 10.3389/FCELL.2020.604240/BIBTEX
23. Giorgio V., Guo L., Bassot C., Petronilli V., Bernardi P. Calcium and regulation of the mitochondrial permeability transition. *Cell calcium*. 2018;70:56–63. doi: 10.1016/J.CECA.2017.05.004
24. Laude A.J., Simpson A.W.M. Compartmentalized signalling: Ca^{2+} compartments, microdomains and the many facets of Ca^{2+} signaling. *The FEBS journal*. 2009;276:1800–1816. doi: 10.1111/J.1742-4658.2009.06927.X
25. Min C.K., Yeom D.R., Lee K.E. et al. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca^{2+} transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart. *Biochemical Journal*. 2012;447(3):371–379. doi: 10.1042/BJ20120705
26. Dorn G.W., Scorrano L. Two close, too close: Sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate. *Circulation Research*. 2010;107(6):689–699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
27. Subedi K.P., Kim J.C., Kang M., Son M.J., Kim Y.S., Woo S.H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca^{2+} sparks, but not action potential-induced Ca^{2+} signaling in cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2011;49(2):136–143. doi: 10.1016/j.ceca.2010.12.004

28. Shimizu H., Schredelseker J., Huang J. et al. Mitochondrial Ca²⁺ uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardiac rhythmicity. *eLife*. 2015. doi:10.7554/eLife.04801
29. Shankar T.S., Ramadurai D.K.A., Steinhorst K. et al. Cardiac-specific deletion of voltage dependent anion channel 2 leads to dilated cardiomyopathy by altering calcium homeostasis. *Nature Communications*. 2021;12:4583. doi: 10.1038/s41467-021-24869-0
30. Colombini M. Voltage gating in the mitochondrial channel, VDAC. *The Journal of membrane biology*. 1989;111:103–111. doi: 10.1007/BF01871775
31. Menzel V.A., Cassarà M.C., Benz R. et al. Molecular and functional characterization of VDAC2 purified from mammal spermatozoa. *Bioscience Reports*. 2009;29(6):351–362. doi: 10.1042/BSR20080123
32. Mertins B., Psakis G., Grosse W. et al. Flexibility of the N-Terminal mVDAC1 Segment Controls the Channel's Gating Behavior. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e47938. doi: 10.1371/journal.pone.0047938
33. Guardiani C., Magri A., Karachitos A. et al. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics*. 2018;1859(4):270–279. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.01.008
34. Tan W., Colombini M. VDAC closure increases calcium ion flux. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2007;1768(10):2510–2515. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.06.002
35. Zachariae U., Schneider R., Briones R. et al. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel. *Structure*. 2012;20(9):1540–1549. doi: 10.1016/j.str.2012.06.015
36. Pavlov E., Grigoriev S.M., Dejean L.M., Zweihorn C.L., Mannella C.A., Kinnally K.W. The mitochondrial channel VDAC has a cation-selective open state. *Biochimica et biophysica acta*. 2005;1710:96–102. doi: 10.1016/J.BBABIO.2005.09.006
37. Wilting F., Kopp R., Gurnev P.A. et al. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca²⁺ uptake. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(13):2947–2958. doi: 10.1111/bph.15022
38. Shimizu H., Huber S., Langenbacher A.D. et al. Glutamate 73 Promotes Antiarrhythmic Effects of Voltage-Dependent Anion Channel Through Regulation of Mitochondrial Ca²⁺ Uptake. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:1284. doi: 10.3389/FPHYS.2021.724828/BIBTEX
39. Schweitzer M.K., Wilting F., Sedej S. et al. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca²⁺ Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(6):737–747. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.06.008
40. Brandes R., Bers D.M. Increased work in cardiac trabeculae causes decreased mitochondrial NADH fluorescence followed by slow recovery. *Biophysical journal*. 1996;71:1024–1035. doi: 10.1016/S0006-3495(96)79303-7
41. Brandes R., Bers D.M. Intracellular Ca²⁺ increases the mitochondrial NADH concentration during elevated work in intact cardiac muscle. *Circulation research*. 1997;80:82–87. doi: 10.1161/01.RES.80.1.82
42. Brandes R., Bers D.M. Simultaneous measurements of mitochondrial NADH and Ca(2+) during increased work in intact rat heart trabeculae. *Biophysical journal*. 2002;83:587–604. doi: 10.1016/S0006-3495(02)75194-1
43. Bertero E., Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria. *Circulation research*. 2018;122:1460–1478. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310082
44. Yamada E.W., Huzel N.J. Calcium-binding ATPase inhibitor protein of bovine heart mitochondria. Role in ATP synthesis and effect of Ca²⁺. *Biochemistry*. 1989;28:9714–9718. doi: 10.1021/BI00451A026

45. Kinnally K.W., Antonsson B. A tale of two mitochondrial channels, MAC and PTP, in apoptosis. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2007;12:857–868. doi: 10.1007/S10495-007-0722-Z
46. Szabo I., Bernardi P., Zoratti M. Modulation of the mitochondrial megachannel by divalent cations and protons. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267:2940–2946. doi: 10.1016/s0021-9258(19)50677-9
47. Izzo V., Bravo-San Pedro J.M., Sica V., Kroemer G., Galluzzi L. Mitochondrial Permeability Transition: New Findings and Persisting Uncertainties. *Trends in cell biology*. 2016;26:655–667. doi: 10.1016/J.TCB.2016.04.006
48. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis. *Cell calcium*. 2011;50:222–233. doi: 10.1016/J.CECA.2011.04.007
49. Crompton M., Virji S., Ward J.M. Cyclophilin-D binds strongly to complexes of the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide translocase to form the permeability transition pore. *European journal of biochemistry*. 1998;258:729–735. doi: 10.1046/J.1432-1327.1998.2580729.X
50. Szabó I., Pinto V.De, Zoratti M. The mitochondrial permeability transition pore may comprise VDAC molecules. II. The electrophysiological properties of VDAC are compatible with those of the mitochondrial megachannel. *FEBS letters*. 1993;330:206–210. doi: 10.1016/0014-5793(93)80274-X
51. Mcenery M.W., Snowman A.M., Trifiletti R.R., Snyder S.H. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide carrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89:3170–3174. doi: 10.1073/PNAS.89.8.3170
52. Del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiological reviews*. 2019;99:1765–1817. doi: 10.1152/PHYSREV.00022.2018
53. Rasola A., Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis. *Apoptosis*. 2007;12(5):815–833. doi: 10.1007/s10495-007-0723-y
54. Bock F.J., Tait S.W.G. p53 REEPs to sow ER-mitochondrial contacts. *Cell Research*. 2018;28(9):877–878. doi: 10.1038/s41422-018-0073-z
55. Zheng P., Chen Q., Tian X. et al. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling. *Cell Research*. 2018;28(8):833–854. doi: 10.1038/s41422-018-0065-z
56. Zinghirino F., Pappalardo X.G., Messina A., Nicosia G., De Pinto V., Guarino F. VDAC Genes Expression and Regulation in Mammals. *Frontiers in physiology*. 2021;12. doi: 10.3389/FPHYS.2021.708695

Информация об авторах / Information about the authors

Анастасия Александровна Болотская
студентка, Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский университет) (Россия,
г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

Anastasiya A. Bolotskaya
Student, Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov university)
(building 2, 8 Trubetskaya street,
Moscow, Russia)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Владимир Николаевич Николенко

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2); заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (Россия, Москва, Ленинские горы, 1)

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Vladimir N. Nikolenko

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of human anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov university) (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia); head of the sub-department of normal and topographic anatomy, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia (1 Leninskiye Gory, Moscow, Russia)

Негория Алиагаевна Ризаева

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

E-mail: rizaevan@yandex.ru

Negoriya A. Rizaeva

Candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of human anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov university) (building 2, 8 Trubetskaya street, Moscow, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 17.08.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.09.2023

Принята к публикации / Accepted 13.10.2023