

Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях

Деева Н.С., Шабалдин А.В., Антонова Л.В.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

РЕЗЮМЕ

Нарушение внеклеточного и внутриклеточного гомеостаза кальция способно оказывать повреждающее действие на функционирование как отдельных органов и систем, так и на весь организм в целом. В сердечно-сосудистой системе дисбаланс кальциевого обмена запускает каскад реакций аутовоспалительного характера, приводящих к стойким морфологическим и функциональным нарушениям. В данном обзоре нарушение кальциевого гомеостаза рассматривается как предиктор развития иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистой патологии. Проанализировано развитие патологии сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, кальцификация клапанов сердца и эссенциальная гипертензия) при нарушении кальциевого обмена и патологических механизмах, которые данные нарушения вызывают. Кальциевые сенсоры, полиморфные варианты генов и гормоны, участвующие в обмене кальция, могут выявить особенности кальциевого обмена и внести свой вклад в персонализированный подход в лечение сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: метаболизм кальция, атеросклероз, кальцификация клапанов сердца, аутовоспаление, эссенциальная гипертензия, аллергические реакции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Для цитирования: Деева Н.С., Шабалдин А.В., Антонова Л.В. Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (3): 141–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-141-151>.

The role of calcium metabolism disorders in induction of hypersensitivity in cardiovascular diseases

Deeva N.S., Shabaldin A.V., Antonova L.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (RICICD)
6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

ABSTRACT

Impairment of extracellular and intracellular calcium homeostasis can have a damaging effect on the functioning of both individual organs and systems and the whole organism. In the cardiovascular system, disorders of calcium metabolism trigger a cascade of auto-inflammatory responses, leading to persistent morphological and functional disturbances. In this review, impaired calcium homeostasis is defined as a predictor of the development of hypersensitivity in cardiovascular diseases. We analyzed the development of a cardiovascular pathology (atherosclerosis, aortic valve calcification, and essential hypertension) with impaired calcium metabolism and pathological mechanisms that cause the disturbances. Calcium sensors, polymorphic variants of genes, and hormones involved in calcium metabolism can reveal the features of calcium metabolism and contribute to a personalized approach to treatment of cardiovascular diseases.

Key words: calcium metabolism, atherosclerosis, aortic valve calcification, auto-inflammation, essential hypertension, allergic reactions.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by a comprehensive basic research program of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the fundamental topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2019-0002 “Pathogenetic substantiation of the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials with implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors”.

For citation: Deeva N.S., Shabal'din A.V., Antonova L.V. The role of calcium metabolism disorders in induction of hypersensitivity in cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 141–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-141-151>.

ВВЕДЕНИЕ

Кальций принимает участие в огромном количестве биохимических реакций, обеспечивающих процессы жизнедеятельности человека [1]. Роль особенностей обмена кальция активно изучается в вопросах трансплантологии и имплантологии, в том числе при протезировании клапанов сердца и сосудистых протезов [2, 3].

Биологическая роль кальция крайне разнообразна: прямо или опосредованно, он принимает участие практически во всех физиологических процессах. Ионы кальция участвуют в процессах стабилизации клеточных мембран, активации ферментов, свертывании крови, процессах клеточной гибели. Кроме того, они обеспечивают мембранный транспорт, межклеточную коммуникацию, передачу информации в клетку, регулируют внутриклеточный и внеклеточный сигналинг, активно участвуют в ремоделировании, в том числе миокарда, а также принимают участие в работе генома клетки [3, 4].

Внутриклеточный сигналинг кальций реализует как вторичный и третичный мессенджер в передаче сигнала к молекулам-мишеням. Межклеточным сигналингом кальций обеспечивает координацию биохимических процессов в многоклеточном организме. Кроме того, посредством этого механизма кальций влияет на эффективность работы иммунной системы, а через его нарушения индуцируются иммунные

гиперреактивности, одним из проявлений которых являются иммуновоспалительные реакции [1, 5].

При отсутствии аномалий конституций, нарушений баланса питания, макро- и микроэкологии кальций является важным регулятором нормальных клеточных процессов, пролиферации и дифференцировки клеток. При медико-социальных, пищевых, бытовых, экологических отклонениях обмен кальция может существенно нарушаться, и его влияние на вышеописанные процессы будет носить патологический характер, в том числе через гиперактивацию иммунной системы и запрограммированную гибель клеток – апоптоз [1, 5, 6]. Исходя из этого, кальциевый гомеостаз крайне важен для организма, а его нарушение лежит в основе патогенеза многих хронических заболеваний человека – иммуновоспалительных реакций, определяющих формирование патологии сердечно-сосудистой системы [1, 3].

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КАК ОСНОВА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В классическом представлении иммунная гиперчувствительность проявляется пятью основными типами иммунопатологических (аллергических) реакций, предложенных P.G.H. Gell и R. Coombs в 1968 г.: гиперчувствительность немедленного типа (атопическая), цитотоксическая (цитолитическая), имму-

нокомплексная (преципитирующая), замедленного типа (клеточная) и рецепторная антителозависимая гиперчувствительность [7, 8]. Эти реакции являются ведущими звеньями патогенеза не только аллергических, но и аутоиммунных заболеваний [7–9].

Как известно, реакции иммунной гиперчувствительности включают в себя три фазы развития, развивающиеся параллельно друг другу: 1) иммунологическая (взаимодействие антигена с антителами и (или) сенсибилизированными CD4+ Т-хелперами и с CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами); 2) патохимическая (выброс медиаторов, инициирующих воспаление); 3) патофизиологическая (стадия клинических проявлений). Деление на пять типов гиперчувствительности связано, прежде всего, с характером первой иммунологической фазы. Влияние обмена кальция на эти типы иммунной гиперчувствительности реализуется через патохимическую и патофизиологическую стадии процесса [8].

В то же время с 1999 г. введена новая группа патологий, обозначенная как аутовоспалительные заболевания. История их открытия связана с идентификацией заболеваний, наследуемых по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам, а также семейных моногенных заболеваний, проявляющихся семейными периодическими лихорадками, холодовыми аллергиями, неинфекционными дерматитами [10]. Гены, определяющие эти заболевания, как правило, кодируют активность инфламмосом и детерминируют гиперактивность врожденного клеточного иммунитета [10].

Дальнейшие исследования позволили выделить группу полигенных аутовоспалительных заболеваний, к которым относится атеросклероз [11]. Для данной патологии особое значение имеет активация врожденного иммунитета, без вовлечения в процесс адаптивного (приобретенного) иммунитета, с развитием системного воспалительного ответа и мультиорганным поражением [12]. Именно атеросклероз является основным хроническим заболеванием, определяющим сердечно-сосудистый континуум.

Другой значимой патологией сердечно-сосудистой системы являются приобретенные пороки сердца, формирование которых также проходит при участии иммуновоспалительных реакций, в том числе конституционально закрепленных. Такой патологией является острая ревматическая лихорадка у детей и ревматическая болезнь у взрослых. Этиология и патогенез этого заболевания продолжают изучаться.

Остаются актуальными концепции о существовании особых ревматогенных М-штаммов пиогенного стрептококка, аутоиммунного поражения аутоантигенов миокарда, иммунокомплексных воспалитель-

ных реакциях [13]. Соответственно, по иммуновоспалительной классификации данное заболевание можно отнести к смешанной группе [14]. Вполне вероятно, что высокая аутовоспалительная активность присуща и формированию приобретенных пороков сердца после инфекционного эндокардита [15]. Конституциональные и микроэкологические предпосылки для формирования приобретенных пороков сердца сохраняются и на момент их хирургического лечения. Это значит, что данные факторы могут определять ранние и отдаленные последствия, в том числе кальцификацию импланта [16].

Применение мультиомиксных технологий для поиска геномных, эпигеномных, транскриптомных и микробиомных маркеров иммуновоспалительных заболеваний создает новые перспективы в их лечении [9]. В то же время нарушения кальциевого обмена могут вносить существенный вклад в молекулярные, клеточные и генетические механизмы патогенеза, лежащие в основе данной патологии.

Остановимся на роли кальция в формировании и поддержании иммунной гиперчувствительности, реализующейся как через классические аллергические (иммунопатологические) реакции пяти типов, так и через аутовоспалительные реакции, связанные с активацией врожденного клеточного иммунитета. Как уже говорилось выше, роль кальция в этих реакциях сводится к его внеклеточной и внутриклеточной регуляторной функции.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

Концентрация кальция в крови строго контролируется несколькими гормонами с механизмами обратной связи, а его концентрация внутри и вне клетки – сложной системой насосов, каналов, обменников и широким спектром Ca²⁺-связывающих белков [6]. Основным гормоном, регулирующим внеклеточный кальциевый гомеостаз, является паратиреоидный гормон (ПТГ), синтезирующийся в околощитовидной железе (ОЩЖ). Кальций-чувствительный рецептор (CaSR), экспрессируемый на поверхности клеток ОЩЖ, активирует данный синтез и секрецию ПТГ. В кровяном русле ПТГ связывается с трансмембранным рецептором костной ткани PTH1R (рецептор ПТГ I типа), сопряженным с G-белком, что приводит к увеличению остеолитической активности остеокластов и усиливает резорбцию кости. В почечном нефроне ПТГ влияет на увеличение реабсорбции кальция [17].

ПТГ может оказывать витамин D-опосредованное увеличение всасывания кальция в кишечнике путем стимулирования образования кальцитриола в почках. Кальцитриол (витамин D – 1,25(OH)₂D) синтезируют

ется из неактивного предшественника витамина D3 (холекальциферол) через двойное гидроксирование последовательно в печени и почках с участием фермента 1 α -гидроксилазы. ПТГ стимулирует транскрипцию гена *CYP27B1*, который кодирует 1 α -гидроксилазу [18] и фактор роста фибробластов 23 (FGF-23). FGF-23 в противовес оказывает ингибирующее влияние на 1 α -гидроксилазу, а также стимулирует синтез 24-гидроксилазы (*CYP24*), которая превращает кальцитриол в неактивные метаболиты [18, 19].

Особое значение в регуляции обмена кальция имеет витамин D. Биологические эффекты витамина D достигаются через стимуляцию экспрессии белковых транспортеров (TRPV 5, TRPV 6, кальций-связывающий белок кальбайндинин – CaBP-9k, CaBP-28k и др.), которые способствуют всасыванию кальция в кишечнике, стимуляцию остеокластной резорбции и усилению реабсорбции кальция в почечных канальцах [6, 18]. Конечным итогом действия ПТГ и витамина D является повышение уровня кальция в крови.

Противоположным действием в регуляции обмена кальция обладает кальцитонин. Данный гормон оказывает краткосрочное гипокальциемическое действие. Синтезируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, сигналом для его секреции служит гиперкальциемия. Механизм его действия обусловлен ингибцией в костной ткани активности остеокластов, уменьшающей резорбцию костной ткани и усиление экскреции ионов кальция в почечных канальцах [6, 17].

Помимо трех основных гормонов, регулирующих обмен кальция в организме, в последнее время обнаружены новые регуляторы кальциевого обмена, к которым можно отнести клото. Клото (*klotho*) – белковый гормон, представлен двумя формами: трансмембранной и экстрацеллюлярной/секреторной. Клото синтезируется в почках, кишечнике, головном мозге и некоторых других органах. Трансмембранный клото является кофактором для FGF-23, синтезируемого остеоцитами. Связываясь вместе, они способны оказывать биологический эффект, взаимодействуя с рецепторами органов и тканей, тем самым реализуя свое эндокринное действие.

FGF-23 способен регулировать уровень витамина D посредством ингибирования 1 α -гидроксилазы и опосредованно влиять на кальциевый обмен [18, 19]. Выявлена ассоциация дефицита клото с атеросклерозом и кальцификацией сосудов. Низкий уровень данного белка в крови коррелирует со степенью выраженности стеноза коронарных артерий. Доказано, что низкая концентрация клото в крови и низкая экспрессия гена клото в стенке сосудов ассоциированы с высоким риском развития ишемической болезни

сердца. При этом высокое содержание клото в крови связано со сниженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Витамин D, помимо фосфорно-кальциевого обмена, принимает участие во многих физиологических процессах в организме. Внескелетные эффекты витамина D возможны благодаря наличию рецепторов витамина D (VDR) практически во всех клетках и тканях организма: клетках иммунной системы, гладкомышечных клетках сосудов, клетках эндотелия и кардиомиоцитах [18]. VDR имеет сходство с рецепторами тиреоидных и стероидных гормонов, является фактором транскрипции и регулирует синтез белков, в связи с чем активная форма витамина D приравнивается к стероидным гормонам [21].

Витамин D прямо или опосредованно регулирует около 200 генов. Витамин D участвует в контроле секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, оказывая ингибирующее влияние на процессы, связанные с атеросклерозом и кальцификацией сосудов, подавляет экспрессию гена ренина, тем самым регулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16, 18]. Опосредованно витамин D снижает синтез матриксных металлопротеиназ, что значительно ограничивает рост атеросклеротической бляшки [22], блокирует синтез провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, сохраняя целостность сосудистой стенки и ее компонентов, в том числе ограничивает процесс кальцификации сосудов [16].

Таким образом, конституционально обусловленные нарушения внеклеточного обмена кальция могут быть связаны с геномными и эпигеномными индивидуальными особенностями, которые необходимо учитывать при оценке иммунной гиперчувствительности при патологии сердечно-сосудистой системы. В этой связи важный вклад в индивидуальные особенности кальциевого обмена вносят полиморфные варианты генов ПТГ, кальцитонина, *CYP27B1*, *CYP24*, TRPV 5, TRPV 6, CaBP-9k, CaBP-28k, FGF-23, VDR и др. [15, 18, 21]. Кроме того, хромосомные микроделеции, моногенные аномалии и операции на щитовидной железе могут также влиять на внеклеточный обмен кальция [23]. Нарушения внеклеточного обмена кальция создают предпосылки как для изменения межклеточного сигналинга, так и для внутриклеточного.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

В клетке кальций находится в трех состояниях: 1) ионизированный (свободный); 2) локализованный в клеточных органеллах (эндоплазматический, сарко-

плазматический ретикулумы, ядро, митохондрии); 3) хелатированный (связанный). Концентрация внутриклеточного кальция примерно в 10 тыс. раз меньше по сравнению с внеклеточным. Концентрация свободного кальция в покое в цитозоле достигает 100–200 нМ, чему способствуют Ca^{2+} -АТФаза и Na/Ca^{2+} -обменники, к тому же многие белки в цитоплазме связывают ионы кальция, выполняя роль буферов [6].

Более 200 генов в геноме человека кодируют Ca^{2+} -связывающие белки [5]. Биохимическое действие кальция в клетке опосредовано Ca^{2+} -связывающим мотивом EF-hand (EF-рука) и некоторыми другими Ca^{2+} -связывающими белками (кальциевые сенсоры), с которыми ассоциированы регуляция ионных токов, передача сигналов, процессы пролиферации и дифференцировки клеток [24]. Тропонин С, с участием ионов кальция, в поперечнополосатых мышцах регулирует взаимодействие между актином и миозином, а мутации в нем ассоциированы с некоторыми формами наследственных заболеваний сердца [5, 25].

Кальсеквестрин, кальрегулин, кальретикулин оказывают регулирующие влияние на транспортировку кальция и выполняют роль буфера для кальция. Аннексин V, относящийся к фосфолипид-связывающим белкам, в присутствии ионов кальция способен с высокой селективностью и аффинностью связываться с фосфатидилсеринем, который при апоптозе выходит на поверхность клеточной мембраны. Благодаря своей высокой специфичности аннексин V используется как диагностический маркер апоптоза [26]. Одним из наиболее важных кальциевых сенсоров является кальмодулин, имеющий четыре высокоаффинных Ca^{2+} -связывающих центра, что делает его многофункциональным регуляторным элементом [24].

Таким образом, ионы кальция могут регулировать активность порядка 100 ферментов, а также ионных насосов и компонентов цитоскелета. Увеличение концентрации кальция является пусковым моментом для экзоцитоза медиаторов в пресинаптических нервных окончаниях, сокращения миоцитов, высвобождения эндо- и экзокринных гормонов, миграции лейкоцитов, опухолевых клеток и многое другое. Описано значительное количество заболеваний, связанных с дефектом Ca^{2+} -транспортеров, каналов, сенсорных белков, а также ферментов, которые ими модулируются [5]. Некоторые Ca^{2+} -связывающие белки ассоциированы с онкологией и являются диагностическими маркерами [5, 27].

Стоит отметить сложноорганизованную систему регуляции внутриклеточного кальциевого обмена, его значительную роль в регуляции многих биохимических

процессов, а также в формировании широкого спектра заболеваний, в том числе иммуновоспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [3, 28, 29]. Важное значение принадлежит полиморфным вариантам генов Ca^{2+} -транспортеров и сенсорным белкам в детерминировании нарушений внутриклеточного обмена кальция. Остановимся на роли кальция в поддержании аутовоспалительных заболеваний, связанных с активацией врожденного иммунитета через апоптоз и пироптоз.

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА

Определенные индивидуальные особенности могут способствовать значительному повышению концентрации уровня кальция в клетке до 1 000 нМ. Такое состояние достигается путем открытия Ca^{2+} -каналов в плазматической мембране или мембране эндоплазматического ретикулума посредством дигидропиридинового и риаинодинового рецепторов [30, 31].

Вышеперечисленные механизмы приводят к резкому и краткосрочному повышению концентрации кальция в цитоплазме, так называемые пики кальция [5]. Определенные сигналы способны увеличивать частоту этих пиков, приводя к длительному повышению уровня кальция в цитозоле, что оказывает цитотоксическое действие на клетку, которая крайне чувствительна к изменению концентрации кальция. Фосфолипаза А2, находящаяся на внутренней мембране митохондрий, активируется цитозольным кальцием, что приводит к повреждению фосфолипидной мембраны митохондрий и нарушает их работу [30]. На первых порах митохондрии успешно справляются с повышением цитозольного кальция, так как могут накапливать его в виде нерастворимой соли – гидроксиапатита, но это временная и вынужденная мера. Пока митохондрии активно «прячут» кальций, они не способны синтезировать аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ), недостаток которого не дает выйти лишнему кальцию из клетки через насосы. В результате разрыва дыхательной цепи развивается окислительный стресс, что потенцирует образование пор в митохондриальной мембране. Гидролиз фосфолипидной мембраны ведет к накоплению свободных жирных кислот в митохондриях, что коррелирует со степенью их повреждения. Если не разорвать данный порочный круг, клетка погибнет [5].

В результате цитозольной перегрузки кальция запускается внутренний (митохондриальный) путь апоптоза, который связан с изменением мембранного потенциала и высвобождением проапоптотических белков, принадлежащих к семейству Bcl-2 (B-cell lymphoma-2): Bax (Bcl-2-associated X-protein)

и Bak (Bcl-2 homologous antagonist/killer) [5, 32]. Данные события нарушают целостность митохондриальной мембраны, формируя апоптотические поры, и способствуют выходу митохондриальных белков, таких как цитохром С и AIF (apoptosis-inducing factor, фактор инициации апоптоза), способных инициировать апоптоз, независимый от каспаз [28, 30, 32]. Цитохром С связывается с адаптерным белком APAF-1 (apoptosis protease activating factor-1, фактор активации апоптотических протеаз 1-го типа), в результате чего образуется апоптосома, превращающая прокаспазу-9 в активную каспазу-9. Далее запускается каскад, в котором активируются эффекторные каспазы: 3, 6, 7 [5, 32].

Активированные каспазы способны расщеплять насосы, расположенные в плазматической мембране (PMCA), что еще больше перегружает клетку кальцием и приводит к еще большей активации протеаз и каспаз [5]. Таким образом активированные каспазы запускают цепь биохимических процессов, влекущих за собой деструкцию клетки.

В литературе описано, что уровень кальция определяет пути апоптоза или некроза, по которым будет осуществляться механизм клеточной гибели. Небольшое увеличение уровня кальция способно инициировать апоптоз, в то время как его значительное увеличение связано с развитием некроза [28]. Развитие некроза связано с активацией, повышенным уровнем кальция, Ca^{2+} -зависимых фосфолипаз и нуклеаз, а также кальпаинов, что вызывает деструктивные изменения клеточных структур. Важное значение имеет энергообеспечение клетки, где при высоких запасах АТФ гибель клетки запускается по механизмам апоптоза, а при энергетическом истощении реализуется механизм некроза [28, 30].

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ПИРОПТОЗА

Одним из защитных регуляторных механизмов врожденного иммунитета является пироптоз – вид программируемой некротической гибели лейкоцитов, чаще моноцитов/макрофагов [33]. Но в отличие от апоптоза, пироптоз протекает с развитием воспаления, так как сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов. Развитие данного процесса возможно благодаря образованию мультибелкового комплекса – инфламмосомы. Инфламмосома имеет сенсорные молекулы, которые делают возможным связывание каспазы 1 с адапторным белком PYCARD/ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD). Активация каспазы 1 приводит к активации про-интерлейкинов (IL) 1 β и IL-18 [34].

Помимо прочего при пироптозе происходит формирование пор в цитоплазматической мембране, обусловленное действием эффекторного белка гасдермина D [33], в результате разницы осмотического давления, внутрь клетки устремляются ионы Na^+ и вода. Клетка подвергается лизису, а все ее содержимое, включая провоспалительные цитокины и связанные с повреждением молекулярные паттерны – DAMPs, выходят в межклеточное пространство и потенцируют местное воспаление. Пироптоз, как вид клеточной смерти, направлен на элиминацию инфекционных агентов, попавших внутрь клетки, и его активация осуществляется патоген-ассоциированными молекулярными паттернами – PAMPs [34, 35].

К одной из наиболее изученных и представляющих интерес относят инфламмосому NLRP3. Существуют внутриклеточные и внеклеточные пути активации NLRP3 инфламмосомы. Внутриклеточный механизм активации связан с уровнем кальция. При возникновении дегидратации, обусловленной изменением осмотического давления при выходе калия и хлора из клетки, стимулируется мобилизация ионов кальция через TRP-каналы [36]. Повышение уровня кальция в клетке приводит к активации одной из его мишеней – TAK1 (TGF- β -активированная киназа 1), связанной с деубиквитинированием NLRP3 [5, 34].

Изменение концентрации внеклеточного кальция может понести за собой снижение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) посредством ингибирования аденилатциклазы, а также увеличение внутриклеточного кальция, как результат активации фосфолипазы С и синтеза вторичных мессенджеров, связанных с мобилизацией кальция. Влияние самого цАМФ на активацию инфламмосомы в литературе носит спорный характер [37].

Особенность NLRP3 инфламмосомы заключается в том, что для ее сборки необходимо два сигнала. Первым сигналом служат продукты микроорганизмов и цитокины, а вторым – различные кристаллические вещества, в том числе кристаллы холестерина. Установлено, что кристаллы холестерина и окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) способны стимулировать каспазу 1, активирующую NLRP3 инфламмосому, тем самым приводя к индукции воспаления [38–40].

Окисление ЛПНП происходит под действием активных форм кислорода, продуцируемых эндотелием сосуда. Окисленные ЛПНП намного активнее захватываются макрофагами, именно им принадлежит существенная роль в атерогенезе [39, 40]. Результатом активации NLRP3 является синтез IL-1 β , который связан с механизмом развития атеросклероза. IL-1 β приводит к усилению адгезии лейкоцитов

и моноцитов к сосудистым эндотелиальным клеткам и их прокоагулянтной активности, увеличению синтеза и активности фактора некроза опухоли (TNF), хемокинов, оксида азота и др. [41]. Избыточная активация инфламмасом, в том числе за счет кальций-опосредованных механизмов, может стать причиной системного нерегулируемого воспалительного процесса, лежащего в основе ряда аутовоспалительных заболеваний: атеросклероза, ревматоидного артрита, болезни Крона, ожирения, сахарного диабета, болезни Альцгеймера и др. [40].

Таким образом, ионы кальция можно отнести к небелковым медиаторам, которые инициируют клеточную гибель как через апоптоз, так и пироптоз. Механизм выбора клеточной смерти достаточно сложен и многогранен и зависит от типа, а также силы, с которой воздействует тот или иной стимул, активирующий гибель клетки. Кроме того, ионы кальция влияют на активность инфламмасы, а значит и аутовоспалительного процесса. К одним из значимых аутовоспалительных заболеваний стоит отнести атеросклероз [40].

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Установлена роль нарушения гомеостаза кальция в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушении мозгового кровообращения, что позволяет объединить данные заболевания в «кальцийдефицитные» болезни человека [29]. Общим в патогенезе данных болезней являются генетически обусловленные механизмы, связанные с концентрацией внутриклеточного кальция как в кардиомиоцитах, так и в гладкомышечных клетках сосудов и нейронах головного мозга. Обнаруженные полиморфизмы генов, отвечающих за метаболизм кальция, способны объяснить генетическую восприимчивость к развитию кальцификации биологических протезов сердечных клапанов [15].

Кальцификация сосуда или клапана сердца увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении ишемической болезни сердца. Склерозирование стенки сосуда с отложением солей кальция изменяет архитектуру сосуда, приводя к сужению его просвета вплоть до облитерации. Данный процесс имеет сходство с остеогенезом, так как обнаружены общие участники и принципы, по которым развивается этот процесс [16].

При кальцификации атеросклеротической бляшки важным является характер отложения солей кальция. При гомогенном отложении кальция повышает-

ся прочность покрышки бляшки и снижается риск ее разрыва, в то время как неравномерное отложение имеет прямо противоположный эффект. В связи с данными обстоятельствами затруднительно однозначно определить, стабилизирующее или дестабилизирующее действие оказывает кальций.

Одним из механизмов кальцификации сосудистой стенки является дефицит ингибиторов кальцификации (остеопонтин, пирофосфаты), продуцируемых гладкомышечными клетками. Также в развитии сосудистой кальцификации участвует система остеопротегерин (OPG)/лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κB (NF- κB) (RANKL)/рецепторный активатор ядерного NF- κB (RANK) [42]. OPG обнаружен в некоторых тканях и органах, в том числе в сосудистой стенке и сердце. OPG участвует в синтезе моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и матриксных металлопротеиназ (MMP), тем самым поддерживает воспаление в атеросклеротической бляшке [43]. Выявлено, что при делеции гена *OPG* у мышей развивается кальцификация аорты.

Проведенные исследования показывают, что повышенный уровень OPG в крови коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения сосудов, сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда [42, 43]. Кальцификация клапанного импланта может формироваться и под воздействием основного иммуновоспалительного процесса, индуцировавшего формирование приобретенного порока сердца.

Как уже говорилось выше, ревматическая болезнь является не только стрептококк-ассоциированной патологией, но и аутоиммунным заболеванием, развивающимся по второму и третьему типам иммунопатологических (аллергических: цитотоксических и иммунокомплексных) реакций [7]. Патогенез этого заболевания связан с конституциональной иммунной гиперчувствительностью, развивающейся по этим типам аллергических реакций и ассоциированной с определенными аллелями и генотипами HLA. Именно гены иммунного ответа (I α), входящие во II класс системы HLA, детерминируют нарушения иммунной регуляции аутоиммунными клонами Т-лимфоцитов [8]. В то же время не исключено влияние нарушений обмена кальция на патохимическую и патофизиологическую фазы иммунной гиперчувствительности при данной патологии.

В частности, процесс дегрануляции клеток, участвующих в иммунном (аллергическом) воспалении, связан с ионами кальция. Так, ионы кальция и компоненты комплемента C3a и C5a (анафилотоксины) являются вторичными либераторами гистамина и других активных молекул клеточных гранул [44].

Через фосфорилирование тирозинкиназой Syk активируется фосфолипаза C γ (PLC γ), которая катализирует распад фосфатидинозитол дифосфата на инозитол-3-фосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG).

В клетках аллергического воспаления происходит увеличение внутриклеточного кальция, опосредованное инозитол-3-фосфатом (IP3), который истощает внутриклеточное депо кальция. Повышенная концентрация кальция активирует транскрипционные факторы и приводит к экзоцитозу гранул. Ионы кальция в присутствии DAG активируют протеинкиназу C, которая фосфорилирует L-цепи миозина, связана с сокращением элементов цитоскелета и инициирует дегрануляцию [7]. Ионы кальция участвуют в активации эстеразы из проэстеразы, которая посредством фосфолипазы D приводит к гидролизу фосфолипидов, являющихся основой клеточной стенки. Истончение мембраны облегчает процесс экзоцитоза гранул с высвобождением медиаторов [45]. Также тирозинкиназа Syk при участии ионов кальция активирует фосфолипазу A2 (PLA2), которая участвует в синтезе арахидоновой кислоты с последующим образованием эйкозаноидов – медиаторов поздней фазы иммунного (аллергического) воспаления [7, 8].

Таким образом, механизм кальцификации сосудов и клапанных протезов до конца не изучен, но есть представления о нарушении баланса между стимуляторами и ингибиторами кальцификации, запускающем данный процесс, а также о роли конституциональных нарушений внутриклеточного обмена кальция как поддерживающей основы преимущественно для патохимической фазы иммунной гиперчувствительности. Последнее необходимо учитывать при хирургической коррекции клапанных пороков, сформировавшихся при ревматической болезни.

Атеросклероз рассматривается как хроническое стерильное воспаление и относится к группе метаболических нарушений. В основе хронического стерильного воспаления лежит накопление DAMPs внутри клетки, а позже и снаружи, сборка инфламасом, гиперпродукция активных форм кислорода и аутофагия, местный синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Перечисленные события способствуют локальному накоплению иммунокомпетентных клеток – макрофагов и лимфоцитов, с последующим повреждением тканей и развитием фиброза [40].

Таким образом, в основе атеросклероза лежит воспалительная реакция врожденного иммунитета, направленная на поддержание метаболического гомеостаза посредством распознавания DAMPs. В литературе описано, что на крайних этапах хронического стерильного воспаления может активировать-

ся адаптивный иммунный ответ, характеризующийся появлением аутореактивных Т- и В-лимфоцитов и антител [46].

Хроническое воспаление в сосудистой стенке поддерживается медиаторами межклеточного взаимодействия, в большей степени IL-1, IL-6 и TNF [22]. Провоспалительные и проатерогенные медиаторы принимают участие в индукции апоптоза, что вносит свой вклад в развитие и дальнейшее прогрессирование атерогенеза. С точки зрения физиологии апоптоз не связан с воспалением, но в атерогенезе он способен оказывать провоспалительное влияние. Из разрушенных апоптотических клеток высвобождается ДНК, которая подлжет незамедлительному поглощению фагоцитами с последующим выделением провоспалительных цитокинов [47].

Изменение экспрессии и активности провоспалительных цитокинов в сторону увеличения приводит к дестабилизации атеросклеротической бляшки за счет увеличения липидного ядра, утолщения фиброзной покрышки и скопления макрофагов [22]. Это, в свою очередь, приводит к надрыву бляшки и запускает механизм атеротромбоза. С развитием атеросклероза и соответствующих сосудистых осложнений выявлена ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-рецепторов врожденного иммунного ответа, в особенности TLR4 [48]. Экспрессия данных рецепторов представлена на кардиомиоцитах, а также макрофагах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов. Взаимодействие с липополисахаридами бактериальной стенки и другими атерогенными лигандами способно активировать фактор транскрипции NF- κ B, в результате чего синтезируется широкий спектр медиаторов, в том числе с атерогенной активностью [22, 46].

Роль нарушений внутриклеточного обмена кальция, стимулирующих апоптоз, пироптоз и воспаление, описана выше. Именно эти патологические изменения обмена кальция способствуют индукции и поддержанию атеросклеротического процесса. Кроме того, конституционально обусловленные нарушения баланса между стимуляторами и ингибиторами кальцификации вносят существенный вклад в его прогрессирование.

Таким образом, атеросклероз рассматривается как хронический воспалительный процесс, поражающий сосудистую стенку артерии с вовлечением иммуновоспалительных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Атеросклеротическое поражение сосудов представляет собой совокупность процессов и факторов, приводящих к его запуску, прогрессивному течению, дестабилизации бляшки, развитию атеротромбоза и соответствующих ос-

ложнений. При этом кальций участвует в процессах кальцификации, в запуске и поддержании хронического воспаления [22, 40, 47].

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В РАЗВИТИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Формирование эссенциальной гипертензии также связано с нарушениями внутриклеточного обмена кальция. Модельные эксперименты на линии мышей SHR (spontaneously hypertensive rats) показали значимость наследственных дефектов Na^+ и Ca^{2+} ионных каналов в мембране гладкомышечных клеток резистивных артерий. Эти изменения приводят к увеличению тонуса артерий и повышению чувствительности к различным прессорным стимулам с дальнейшим развитием эндотелиальной дисфункции [49]. Обнаружены изменения в водно-электролитном балансе со снижением натрийуреза [50].

Генетически обусловленные дефекты также выявлены в дигидропиридиновых рецепторах (DHPR), локализованных на мембране кардиомиоцитов. Данные рецепторы обеспечивают поступление кальция внутрь клетки и тесно связаны с рианодиновыми рецепторами (RyR), которые регулируют высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула. Через запуск механизма Ca^{2+} -индуцированного выброса кальция (CICR) данные рецепторы участвуют в сокращении сердечной мышцы, нарушение их работы может повлечь за собой стойкое повышение артериального давления [31]. Мутация в гене *RyR2* 2-го типа, приводящая к нарушению баланса кальция в клетке, ассоциирована с сердечной недостаточностью, аритмогенной дисплазией правого желудочка и увеличением риска внезапной сердечной смерти [51].

Таким образом, нарушение обмена кальция ассоциировано с повышением артериального тонуса. Нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция влияет не только на сердечно-сосудистую систему, но и на функционирование других систем организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологическая роль кальция в активации и подавлении иммунных и воспалительных реакций в организме человека крайне разнообразна, а регуляция его внеклеточного и внутриклеточного обмена достаточно сложно организована. Бессчетное количество биохимических реакций, в которое кальций может вступать, подтверждает его уникальность.

По некоторым данным, насчитывается до 150 различных заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция. В отношении формирования атеросклероза и кальцификации имплантированных клапанов

роль кальция сводится к индукции аутовоспалительных реакций, в том числе через апоптоз и пироптоз. С позиции персонализированного подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний, необходим контроль не только за концентрацией кальция в крови, но и за гормонами, участвующими в его внеклеточном обмене. Особенности внутриклеточного обмена кальция можно прогнозировать при исследовании в крови растворимых форм остеопротегерина, а также полиморфных вариантов генов сенсорных и транспортных, по отношению к кальцию, белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеджанова З.И., Жиемуратова Г.К., Данилова Е.А. и др. Макро- и микроэлементы в жизнедеятельности организма и их взаимосвязь с иммунной системой. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2020; 1: 16–21.
2. Антонова Л.В., Кудрявцева Ю.А. Разработка тканеинженерного сосудистого графта малого диаметра для нужд сердечно-сосудистой хирургии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; 5 (3): 6–9.
3. Майлян Д.Э., Коломиец В.В. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 9: 78–85. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-78-85.
4. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (7): 1257–1272. DOI: 10.2215/CJN.09750913.
5. Schaub M.C., Heizmann C.W. Calcium in health and disease. In: Kretsinger R.H., Uversky V.N., Permyakov E.A. (eds). *Encyclopedia of metalloproteins*. Springer, New York, 2013: 478–484. DOI: 10.1007/978-1-4614-1533-6.
6. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017; 2: 38–46.
7. Ярилин А.А. Иммунология. М.: Гэотар-Медиа, 2010: 615–617.
8. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. М.: Гэотар-Медиа, 2020: 387–402.
9. Гудима Г.О. Стратегии точной медицины в современной клинической иммунологии и аллергологии. *Иммунология*. 2019; 40 (4): 83–87.
10. Figueras-Nart I., Mascaró J.M. Jr., Solanich X. et al. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2448. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02448.
11. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (5): 465–473. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-465-473.
12. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (1): 60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
13. Carapetis J.R., Beaton A., Cunningham M.W. et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 15084. DOI: 10.1038/nrdp.2015.84.

14. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (3): 230–237. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-230-237.
15. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В. и др. Связь полиморфизмов генов метаболизма кальция с риском тяжелой кальцификации ксеноортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (4): 12–21. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-12-21.
16. Wang J., Zhou J.J., Robertson G.R. et al. Vitamin D in vascular calcification: a double-edged sword? *Nutrients*. 2018; 10 (5): 652. DOI: 10.3390/nu10050652.
17. Centeno P.P., Herberger A., Mun H.C. et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 4693. DOI: 10.1038/s41467-019-12399-9.
18. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol. Rev.* 2016; 96 (1): 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015.
19. Richter B., Faul C. FGF23 actions on target tissues-with and without Klotho. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 189. DOI: 10.3389/fendo.2018.00189.
20. Navarro-González J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M. et al. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2014; 100 (1): 34–40. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304746.
21. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. и др. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62 (6): 23–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28.
22. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. *Наука и здравоохранение*. 2016; 1: 24–39. DOI: 0000-0003-1496-3281.
23. Kim J.H., Shin Y.L., Yang S. et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2015; 83 (6): 790–796. DOI: 10.1111/cen.12944.
24. Колобынина К.Г., Соловьева В.В., Слепак В.З., и др. Роль EF-hand Ca²⁺/Mg²⁺-связывающего белка тескалина в процессах пролиферации и дифференцировки клеток. *Гены и клетки*. 2015; 10 (1): 28–34.
25. Guhathakurta P., Prochiewicz E., Thomas D.D. Actin-myosin interaction: structure, function and drug discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (9): 2628. DOI: 10.3390/ijms19092628.
26. Valencia-Núñez D.M., Kreutler W., Moya-Gonzalez J. et al. Endothelial vascular markers in coronary surgery. *Heart Vessels*. 2017; 32 (11): 1390–1399. DOI: 10.1007/s00380-017-1006-3.
27. Chiang J.M., Tan R., Wang J.Y. et al. S100P, a calcium-binding protein, is preferentially associated with the growth of polypoid tumors in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Med.* 2015; 35 (3): 675–683. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2065.
28. Bahar E., Kim H., Yoon H. ER stress-mediated signaling: activation potential and Ca²⁺ as key players. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): 1558. DOI: 10.3390/ijms17091558.
29. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. et al. relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32 (5): 1126–1135. DOI: 10.1002/jbmr.3089.
30. Орлова Д.Д., Трибулович В.Г., Гарабаджиу А.В. и др. Роль митохондриального морфогенеза в регуляции апоптоза. *Цитология*. 2015; 57 (3): 184–191.
31. Захаров Е.А., Ключева Н.З., Белостоцкая Г.Б. Механизмы формирования кальций-зависимой гипертензии на модели кардиомиоцитов крыс в культуре. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (6): 683–687. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-683-687.
32. Деев П.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. *Гены и клетки*. 2018; 8 (1): 6–19. DOI: 10.23868/201805001.
33. Shi J., Gao W., Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem. Sci.* 2017; 42 (4): 245–254. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.10.004.
34. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat. Med.* 2015; 21 (7): 677–687. DOI: 10.1038/nm.3893.
35. Feng S., Fox D., Man S.M. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death. *J. Mol. Biol.* 2018; 430 (18 Pt. B): 3068–3080. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.07.002.
36. Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Инфламмосомные болезни. *Иммунология*. 2018; 39 (2-3): 158–165. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-158-165.
37. Lee G.S., Subramanian N., Kim A.I. et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*. 2012; 492 (7427): 123–127. DOI: 10.1038/nature11588.
38. Duewell P., Kono H., Rayner K.J. et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010; 464 (7293): 1357–1361. DOI: 10.1038/nature08938.
39. Victor V.M., Apostolova N., Herance R. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in atherosclerosis: mitochondria-targeted antioxidants as potential therapy. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16 (35): 4654–4667. DOI: 10.2174/092986709789878265.
40. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E. et al. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012; 481 (7381): 278–286. DOI: 10.1038/nature10759.
41. Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ. Res.* 2016; 118 (1): 145–156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
42. Rattazzi M., Faggini E., Bertacco E. et al. RANKL expression is increased in circulating mononuclear cells of patients with calcific aortic stenosis. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2018; 11 (4): 329–338. DOI: 10.1007/s12265-018-9804-2.
43. Mogelvang R., Pedersen S.H., Flyvbjerg A. et al. Comparison of osteoprotegerin to traditional atherosclerotic risk factors and high-sensitivity C-reactive protein for diagnosis of ath-

- erosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (4): 515–520. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.09.043.
44. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2016; (16): 141–147. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147.
45. Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R. et al. *Roitt's essential immunology.* Wiley-Blackwell. 13th ed. 2017: 405–430.
46. Land W.G. The role of damage-associated molecular patterns in human disease. Part 1 – Promoting inflammation and immunity. *Sultan Quaboos Univer. Med. J.* 2015; 15 (1): e9–21.
47. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология.* 2015; 36 (5): 312–317.
48. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко и др. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 20 (12): 72–79. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79.
49. Благодоров М.Л., Медведева Е.В., Брык А.А. и др. Особенности экскреции электролитов на ранних стадиях развития артериальной гипертензии у крыс линии SHR. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017; 164 (7): 21–24.
50. Carey R.M. Blood pressure and the renal actions of AT2 receptors. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19 (3): 21. DOI: 10.1007/s11906-017-0720-7.
51. Liu Y., Wei J., Wong King Yuen S.M. et al. CPVT-associated cardiac ryanodine receptor mutation G357S with reduced penetrance impairs Ca²⁺ release termination and diminishes protein expression. *PLoS One.* 2017; 12 (9): e0184177. DOI: 10.1371/journal.pone.0184177.

Сведения об авторах

Деева Надежда Сергеевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-6162-4808.

Шабалдин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория пороков сердца, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-8785-7896.

Антонова Лариса Валерьевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией клеточных технологий, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-8874-0788.

(✉) Деева Надежда Сергеевна, e-mail: deevanadusha69@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.07.2020

Подписана в печать 28.12.2020